

# OMPI



WIPO/GRTKF/IC/5/13  
ORIGINAL : espagnol  
DATE : 12 mai 2003

F

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
GENÈVE

## COMITE INTERGOUVERNEMENTAL DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE RELATIVE AUX RESSOURCES GENETIQUES, AUX SAVOIRS TRADITIONNELS ET AU FOLKLORE

**Cinquième session**  
**Genève, 7 – 15 juillet 2003**

BREVETS PORTANT SUR *LEPIDIDIUM MEYENII* (MACA) : RÉPONSE DU PÉROU

*Document établi par la délégation du Pérou*

1. Le 9 mai 2003, la délégation du Pérou a soumis un document en vue de la cinquième session du Comité intergouvernemental de la propriété intellectuelle relative aux ressources génétiques, aux savoirs traditionnels et au folklore.

2. Ce document, intitulé “Brevets portant sur *Lepidium Meyenii* (maca) : réponse du Pérou”, est reproduit en annexe sous la forme sous laquelle il a été reçu.

3. *Le comité intergouvernemental est invité à prendre note du présent document et de son annexe.*

[L'annexe suit]

## ANNEXE

## I. INTRODUCTION

i) Objectif

1. Le présent rapport a pour objet de présenter les résultats de l'analyse technique et juridique des brevets d'invention concernant *Lepidium meyenii* (ou "maca"). En outre, il vise aussi à attirer l'attention sur une série d'éléments et de problèmes en rapport avec ce type de brevets, qui revêtent une importance particulière pour le Pérou.

ii) Description du problème

2. Les brevets portant sur *Lepidium meyenii* (aussi appelé "maca") illustrent une fois de plus comment le système de propriété intellectuelle – au moyen des brevets d'invention – est axé, aux États-Unis d'Amérique principalement, sur la privatisation d'éléments et de matériel biologiques ou génétiques isolés faisant partie d'inventions importantes. En l'occurrence, il s'agit de ressources sur lesquelles le Pérou (en tant que pays d'origine) détient une série de droits qui ne sont ni pris en considération, ni respectés. Il est question ici de savoirs qui, bien que difficiles à étayer, ont été largement utilisés par les anciens Péruviens pendant longtemps. Cet état de choses s'explique par le fait que de nombreuses utilisations alimentaires, nutritionnelles ou médicinales de la maca, revendiquées dans ces brevets, reviennent traditionnellement aux peuples autochtones du Pérou.

3. Cette situation n'est en aucun cas propre au Pérou. En effet, divers pays dotés d'une très grande diversité biologique pouvant être industrialisée ou commercialisée souffrent exactement du même problème lorsqu'il est question de l'utilisation qui est faite du système de propriété intellectuelle en général et des brevets en particulier. Il est donc probable que certaines des conclusions et des recommandations finales de ce rapport dépassent la réalité péruvienne et s'appliquent à d'autres espèces que *Lepidium meyenii*.

iii) Initiative prise par INDECOPI

4. Début 2002, certaines associations telles que Asociación ANDES, PROBIOANDES, ETC GROUP, et quelques institutions du secteur public ont attiré l'attention sur les brevets délivrés par les États-Unis d'Amérique pour des inventions portant sur la maca. Compte tenu d'éventuelles atteintes aux droits du Pérou en tant que pays d'origine, de la concession de droits aux peuples autochtones du Pérou en tant que détenteurs de savoirs ancestraux sur différentes utilisations de la maca et des répercussions commerciales éventuelles de ces brevets pour les producteurs et les exportateurs de maca péruviens, l'Institut national pour la défense de la concurrence et la protection de la propriété intellectuelle (INDECOPI) a pris l'initiative, vers le milieu de l'année 2002, de convoquer un groupe de travail afin d'examiner les brevets délivrés et les demandes en cours d'examen portant sur *Lepidium meyenii*, d'analyser leurs conséquences et d'évaluer les solutions permettant de faire face à cette situation.

iv) Contenu du rapport

5. Le présent rapport contient dix points ou thèmes, subdivisés en fonction de leur complexité et de leur spécificité. On trouvera dans la première partie des questions relatives au contexte et au cadre politique normatif applicables au problème des brevets portant sur

la maca. La deuxième partie contient une description de *Lepidium meyenii* et donne une idée de son importance notamment botanique, biologique et commerciale. La troisième partie expose la réponse du Pérou face à cet état de choses. La partie suivante contient une analyse des brevets à proprement parler, suivie d'une description de quelques variables et problèmes associés à la question des brevets et, finalement, de quelques suggestions et recommandations sur la façon de faire face à cette situation.

## II. BRÈVE DESCRIPTION DU CONTEXTE : BREVETS, DIVERSITÉ BIOLOGIQUE ET "PIRATAGE BIOLOGIQUE"

### i) Présentation succincte du contexte général

6. L'accès, de la part d'institutions de pays développés, au matériel biologique (et aux connaissances indigènes connexes) des pays en développement dotés d'une grande richesse biologique, l'usage qu'ils en font et leur appropriation constituent un processus permanent, très ancien et dont il existe de très nombreuses preuves.

7. Le recours à des mécanismes moins connus mais plus raffinés que la force ou le contrôle physique sur ce matériel est, en revanche, un phénomène bien plus récent. La propriété intellectuelle, notamment les brevets d'invention (dans le domaine biotechnique plus particulièrement) fait partie de ces mécanismes juridiques qui légitiment certaines formes d'attribution de propriété.

8. Au cours des dernières années, on a donné le nom de "piratage biologique" à cette appropriation directe ou indirecte du matériel biologique et des connaissances indigènes par le biais de brevets d'invention. Le piratage biologique se trouve à la base même de la controverse engagée à propos des personnes qui peuvent faire valoir des droits sur des inventions et des produits dérivés de matériel biologique – et dans quelles conditions –, qui s'appuient dans de nombreux cas sur l'utilisation de connaissances indigènes associées à ce matériel. Cette tendance s'est grandement accentuée à partir de l'entrée en vigueur de la Convention sur la diversité biologique, en 1993, lorsque certains principes fondamentaux ont été établis en ce qui concerne l'accès à ces ressources et à ces connaissances, ainsi que la légitimation et la réglementation de leur utilisation.

9. La Convention sur la diversité biologique a notamment comme objectif principal d'essayer de rétablir l'équilibre entre ceux qui détiennent les moyens d'utiliser commercialement et industriellement les ressources biologiques et leurs composants (les pays industrialisés) et ceux qui n'ont pas ces moyens mais qui possèdent la matière première, c'est-à-dire ces ressources et leurs composants (les pays en développement). À cette fin, la Convention sur la diversité biologique établit des règles et des principes sur les conditions d'accès et d'utilisation ainsi que sur la répartition juste et équitable des avantages qui découlent de cette utilisation.

### ii) Droits de propriété intellectuelle et brevets d'invention

10. Les droits de propriété intellectuelle ont comme objectif commun de récompenser l'effort créatif et intellectuel de l'être humain, aussi bien au niveau artistique qu'au niveau scientifique. Cette nécessité de récompenser l'effort créatif constitue un *droit fondamental* de la Déclaration universelle des droits de l'homme de 1948.

11. Le droit d'auteur, les brevets d'invention, les secrets d'affaires, les marques, les droits d'obtenteur font partie des instruments et des outils fondamentaux de la propriété intellectuelle. Chacun d'entre eux a été conçu au fil du temps pour préserver les intérêts et la propriété des auteurs, des inventeurs, des chefs d'entreprise, des auteurs d'amélioration, etc.

12. Les brevets d'invention ont vu le jour au XV<sup>e</sup> siècle, en Angleterre, et représentaient alors une manière de récompenser la capacité créatrice des inventeurs. Au fil du temps, un système normatif de brevets composé d'éléments de portée nationale ou de portée internationale s'est mis en place. Il est universellement reconnu que toute invention, quel que soit le domaine technique auquel elle appartient, peut être brevetée pour autant qu'elle soit nouvelle, qu'elle implique une activité inventive et qu'elle soit susceptible d'applications industrielles. Le titulaire du brevet a le droit d'interdire aux tiers l'usage, la commercialisation et l'exploitation en général de l'invention sans son autorisation. En contrepartie de ce droit exclusif et afin d'encourager la poursuite du progrès scientifique et technique, l'inventeur est tenu de décrire son invention et de la rendre publique afin que se poursuive sur cette base le processus de création et d'innovation humaines.

13. La technique, qui était à l'origine axée sur l'amélioration des équipements, des instruments, des machines et de leur mode de création, se développe désormais dans des domaines où l'on travaille directement avec du matériel biologique. La biotechnique, en particulier le génie génétique, se fonde sur les possibilités de manipulation de la matière biologique ou vivante et de sa transformation à des fins commerciales et industrielles. Il ne fait aucun doute que le système des brevets a dû faire face et s'adapter à cette nouvelle situation.

14. Les pays ont progressé de manière différente en ce qui concerne l'autorisation de protéger ou non les inventions dérivées de la biotechnique. Les pays développés et les chefs de file de cette révolution technique se sont montrés, de manière tout à fait compréhensible, bien davantage décidés à autoriser les brevets pour ces inventions, mais les pays moins développés ont émis quelques réserves. Avec l'adoption de l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (Accord sur les ADPIC) de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), certaines normes minimales ont été établies aux fins de la protection des droits de propriété intellectuelle ainsi reconnus. Si les délibérations sur la portée de ces normes se poursuivent, il n'en reste pas moins qu'en général les pays permettent de breveter ces inventions biotechniques (avec plus ou moins de limites).

### iii) La diversité biologique et son importance

15. En termes simples, on peut dire que la diversité biologique constitue le fondement matériel de la vie sur la terre, notamment aux fins de la conservation de la vie humaine. Elle est indispensable aux médicaments, aliments, vêtements, semences, pollinisateurs, contrôleurs biologiques, services de l'environnement – qu'il s'agisse du niveau écosystémique, des espèces ou des genres – qui permettent de satisfaire aux besoins fondamentaux de survie et de confort de l'homme.

16. L'importance de la diversité biologique peut se mesurer sur le plan économique (le marché mondial des ressources génétiques et de ses produits dérivés représente 500 à 800 milliards de dollars des États-Unis d'Amérique, ce calcul comprenant notamment le secteur biotechnique, l'agro-industrie, le secteur cosmétique, l'horticulture), sur le plan politique (15 pays détiennent 75% de la diversité biologique de la planète), sur le plan social et culturel (des millions de personnes et de communautés autochtones et locales littéralement

aux confins du monde dépendent de la diversité biologique pour leur survie quotidienne et immédiate) et sur les plans écologique ou environnemental (les services environnementaux qu'offrent certains éléments de la diversité biologique et certains écosystèmes sont vitaux pour la "santé" de l'environnement).

iv) Le "piratage biologique"

17. Le piratage biologique est une notion davantage politique que juridique. Il décrit des situations où il y a appropriation directe ou indirecte de ressources biologiques, génétiques ou de savoirs traditionnels par des tiers. Cette appropriation peut se faire sous la forme d'un contrôle physique, à l'aide de droits de propriété intellectuelle sur des produits comportant ces éléments (obtenus illégalement) ou, dans certains cas, par revendication de droits directement sur ces éléments.

18. Il existe de très nombreux documents sur différentes formes et cas de piratage biologique au niveau mondial. Au Pérou et dans la région andine en général, des plantes comme la quinoa, l'ayahuasca ("liane de l'âme"), le sang de grado, la maca elle-même, le coton de couleur constituent quelques-uns des exemples typiques où, à l'aide parfois même du système juridique en place, on légitime une situation juridique (un tiers est réputé titulaire légitime d'un droit) qui est tout au moins injuste ou discutable du point de vue des principes et de l'esprit de la Convention sur la diversité biologique. Évidemment, s'il est fait usage d'un matériel ou de savoirs traditionnels d'une manière telle que cet usage porte atteinte à la législation en vigueur, ce piratage biologique devient manifestement illégal.

19. Ainsi qu'il a été dit plus haut, la Convention sur la diversité biologique vise à établir un équilibre entre les pays riches en diversité biologique et ceux qui, selon leurs progrès techniques, peuvent utiliser cette diversité notamment dans les secteurs pharmaceutique, biotechnique et agro-industriel. Pour les pays à très grande diversité biologique, ceci est particulièrement important dans la mesure où ils regroupent la majeure partie de cette diversité et que le marché mondial annuel des ressources génétiques représente 500 à 800 milliards de dollars des États-Unis d'Amérique (Kate et Laird, 2000). Mis à part leur exactitude, ces chiffres importants montrent qu'il s'agit d'un marché que les pays à très grande diversité biologique contribuent, en totale sécurité, à alimenter de manière substantielle mais dont ils ne tirent aucun bénéfice dans la majorité des cas.

### III. PROGRÈS POLITIQUES ET NORMATIFS AU PÉROU ET DANS LA RÉGION ANDINE – CONTEXTE INTERNATIONAL EN CE QUI CONCERNE L'ACCÈS, LES SAVOIRS TRADITIONNELS ET LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

20. La Convention sur la diversité biologique ne constitue pas uniquement un compromis des États pour conserver une diversité biologique qui se détériore rapidement au niveau mondial. Elle a pour grand avantage précisément d'apporter une solution au problème du piratage biologique et de remédier à la manière peu équitable dont certains profitent des ressources biologiques et génétiques sans tenir compte des droits et intérêts d'autres. Elle a permis de passer du paradigme des ressources librement accessibles ou constituant le "patrimoine commun de l'humanité" à une situation où les droits souverains des pays sur ces ressources sont reconnus. Les pays sont convenus que, pour pouvoir accéder à ces ressources, ils devront s'engager à partager de manière juste et équitable les avantages résultant de cet accès et de cette utilisation (article 15 de la Convention sur la diversité biologique).

21. Les délibérations sur le thème de l'accès aux ressources génétiques demeurent les plus intenses et les plus complexes qui soient dans le cadre de la Convention sur la diversité biologique. Afin d'aider les pays à mettre au point des politiques et des normes dans ce domaine, les *Lignes directrices de Bonn sur l'accès aux ressources génétiques et le partage juste et équitable des avantages résultant de leur utilisation* (Décision VI/24 de la Conférence des Parties, 2002) ont été approuvées en 2002 : il s'agit de principes directeurs et d'un guide de référence (non liant) sur les éléments juridiques qui peuvent être pris en compte au moment de l'élaboration des politiques et des normes d'accès.

22. Le Pérou a rapidement ratifié la Convention sur la diversité biologique (Résolution législative n° 26181 de 1993) et, après son entrée en vigueur en 1993, l'un des thèmes prioritaires aux fins de la mise en œuvre de son article 15 au niveau national fut la création de règles et de normes sur l'accès aux ressources génétiques, la répartition juste et équitable des avantages ainsi que la protection des savoirs, innovations et pratiques des communautés autochtones.

23. Cette préoccupation au niveau national a trouvé un écho aussi au niveau régional auprès des pays de la Communauté andine qui, en juillet 1996, a approuvé la Décision 391 sur un régime commun concernant l'accès aux ressources génétiques. Cette loi-norme fixe dans chaque pays de la Communauté andine, à savoir le Venezuela, la Colombie, l'Équateur, le Pérou et la Bolivie, les règles communes applicables aux formes et aux modalités d'accès aux ressources génétiques de la région ainsi qu'au choix des personnes pouvant bénéficier de cet accès.

24. La *Stratégie régionale applicable à la biodiversité dans les pays andins situés au-dessus du tropique du Capricorne* (Décision 523 de 2002 de la Communauté andine) et la *Stratégie nationale de diversité biologique* (Décret suprême 102-2001-PCM) constituent elles aussi des instruments de politique et de planification en matière de diversité biologique où la composante "ressources génétiques" (et savoirs traditionnels des peuples autochtones) constitue le pivot des plans d'action et des activités à mettre en œuvre aussi bien au niveau régional qu'au niveau national.

25. Il ne fait aucun doute que les normes susmentionnées ou les normes qui peuvent avoir un lien avec les ressources génétiques ne se limitent pas à la Décision 391, ni au domaine régional. Au niveau interne, la loi n° 27300 intitulée "loi d'utilisation durable des plantes médicinales" (2000) et la loi n° 27821 intitulée "loi de promotion de compléments nutritionnels pour un autre développement" (2002) sont deux exemples récents de régimes juridiques ayant une incidence sur les conditions d'utilisation des composants de la diversité biologique, en l'occurrence les plantes médicinales ou les plantes ayant des propriétés nutritives.

26. En ce qui concerne les savoirs traditionnels, cette question est aussi prioritaire et stratégique pour les pays de la région. Cela ressort des lignes d'action de la stratégie régionale, de la Décision 391 et de la Décision 486 de la Communauté andine sur un régime commun concernant la propriété intellectuelle. Cependant, seul le Pérou possède une loi spéciale, la loi n° 27811 portant création du régime de protection des savoirs collectifs des peuples autochtones en rapport avec la diversité biologique (2002) – qui vise à protéger ces savoirs et à établir les règles d'utilisation et d'exploitation.

27. En ce qui concerne les brevets d'invention, la Décision 486 de la Communauté andine prévoit– il s'agit là d'un fait novateur qui marquera la législation dans ce domaine – expressément a) que les composants biologiques isolés (qui ne supposent pas clairement une invention) ne sont pas brevetables et b) que, dans le cas des inventions comprenant des composants biologiques ou génétiques ou des savoirs traditionnels, la délivrance du brevet est subordonnée à la fourniture de la preuve juridique de l'origine de ces composants et savoirs, étant entendu que ce brevet peut être refusé ou annulé si ces conditions ne sont pas remplies. Cela revient à dire que ce régime prévoit le respect d'autres normes juridiques, dont la Convention sur la diversité biologique, la Décision 391 et, dans le cas du Pérou, la loi n° 27811.

28. Ainsi qu'il a été dit auparavant, l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (Accord sur les ADPIC) de l'OMC fixe certaines normes minimales pour la protection des droits de propriété intellectuelle. Il convient de préciser que, bien que ces conditions ne soient pas expressément envisagées dans l'Accord sur les ADPIC, rien n'empêche que des mesures de ce type soient prises en faveur de pays comme le Pérou (et d'autres pays à très grande diversité biologique).

#### IV. QU'EST-CE QUE LA MACA?

29. Au Pérou, les Incas et leurs ancêtres ont cultivé plus de 180 espèces de plantes pendant plusieurs millénaires. Cela fut rendu possible par la grande diversité écologique et climatique, l'existence de milliers d'espèces de plantes et des peuples andins qui ont su développer l'agriculture. L'une de ces cultures andines a pour nom la maca et était jusqu'à peu presque inconnue.

30. Cette plante, connue en quechua sous le nom de "maca", "maka", "maino", "ayak chichita", "ayak willku", en espagnol, sous celui de "maca" et en anglais, sous celui de "maca" et de "Peruvian ginseng", est originaire de la cordillère centrale, où on la cultive depuis plusieurs siècles pour ses racines napiformes, qui sont comestibles. C'est un remarquable exemple de plante cultivée par les anciens Péruviens ayant contribué à l'alimentation des peuples du Chinchaisuyo, sous un climat caractérisé par des températures basses et de forts vents. Dans ces zones, ces facteurs climatiques restreignent la culture d'autres espèces. Au fil des siècles, la maca a été troquée contre d'autres aliments ou pour payer tribut.

##### i) Historique

31. La maca est brièvement décrite dans la première partie de l'œuvre de 1553 de Pedro Cieza de León, intitulée *La Crónica general del Perú*. Vásquez de Espinoza, qui a visité le Pérou en 1598, a aussi inclus une brève description de cette plante dans son ouvrage intitulé *Compendio y Descripción de las Indias Occidentales*, et le père Bernabé Cobo, qui a visité le Pérou de 1603 à 1629, y fait aussi allusion dans son *Historia del Nuevo Mundo* (Ochoa et Ugent, 2001).

32. Dans le livre 4, chapitre XV, de son ouvrage, le père Cobo (1956) écrit que “dans la seule province de Chinchaycocha, on cultive une petite plante qui gît sur le sol, du nom de ‘maca’, dans des endroits où aucune autre plante n’est cultivée parmi celles qui sont nécessaires à la survie des hommes sous ces neiges et gelées fréquentes. Cette plante produit une racine ayant la forme ‘d’une poire avec la tête à l’envers’, blanche comme un navet à l’intérieur, qui leur sert de pain, verte et sèche, quand ils la conservent toute l’année. Elle a une propriété étrange, c’est-à-dire que les indigènes, grâce à cette racine, non seulement ne voient pas leur nombre diminuer, comme dans les autres provinces du Pérou, mais au contraire se multiplier chaque jour, ce qui les a amenés à conclure que cette racine a une vertu”. Comme ils avaient compris la valeur de cet aliment, les percepteurs espagnols demandaient aux habitants de la province de Chinchaycocha de les payer avec des récoltes de maca.

33. Dans son récit de voyage dans les départements du centre du Pérou, en 1777 et en 1778, l’Espagnol Hipólito Ruiz indique que les peuples producteurs et consommateurs de maca étaient les peuples de Carhuamayo, Pampa de Los Reyes, Ninacaca et les annexes de ces cures, qui appartenaient à cette époque aux districts de Carhuamayo et d’Ondores du département de Junín. Il a écrit que ce sont “[...] des petites aigrettes ou des racines tortueuses, de la taille de noisettes ... très savoureuses mais ardentes et aphrodisiaques, qui stimulent le plaisir, raison pour laquelle beaucoup pensent qu’elles donnent fécondité aux femmes et aux hommes [...]”

#### ii) Taxonomie et caractéristiques biologiques

34. La maca est la seule espèce crucifère cultivée qui produit de l’amidon. Elle fait partie de la famille des *Brassicaceae*, de la tribu des *Lepidieae*, de la section des *Monoploca*, et du genre des *Lepidium* et de l’espèce des *Lepidium meyenii* (Quirós & Aliaga, 1997).

35. La plante de maca est une herbacée, qui se caractérise par une rosette de germes courts et découvrants avec de nombreuses feuilles, qui pousse quasiment à même le sol, ce qui lui confère une grande tolérance au gel. Dans le sol, la partie du germe située en deçà des cotylédons (hypocotile) acquiert une structure charnue qui s’intègre dans du tissu radiculaire et se termine par une racine épaisse dotée de nombreuses racines latérales absorbantes. Cette racine hypocotile est une tubéreuse, succulente, en forme de navet et constitue la partie comestible. Les cultures de maca actuelles se différencient essentiellement par la couleur des racines hypocotiles qui peuvent être blanches, jaunes, grises, violettes, noires, jaunes avec du violet et blanches avec du violet. Les feuilles montrent un dimorphisme, c’est-à-dire qu’elles sont plus larges durant la phase végétative et plus petites durant la phase reproductive. Les fleurs sont peu remarquables, avec quatre sépales et quatre pétales blancs et petits ainsi que deux, plus rarement trois, étamines. L’ovaire est ovale et a deux pistils, avec un style court. Les fleurs sont regroupées en grappes axillaires. Le fruit est une silique à deux graines (Quirós & Aliaga, 1997).

36. La maca est autogame, elle se reproduit essentiellement par autopolinisation et produit des grains de pollen fertiles, à trois noyaux. Elle abrite  $2n=8x=64$  chromosomes, il s’agit d’un octoploïde disomique. Elle produit des semences dépourvues de période de dormance et germe en cinq jours à 25°C (Quirós *et al.* 1996; Quirós & Aliaga, 1997).



iii) Diversité génétique, espèces sauvages connexes et conservation

37. Même s'il n'existe que peu d'informations sur les espèces de *Lepidium* endémiques des Andes, celles qui sont connues sont classées dans les sections *Dileptium* et *Monoploca*. Toutes, y compris la maca, poussent dans des habitats à grande altitude, jusqu'à 4500 m au-dessus du niveau de la mer. Brako et Zarucchi (1993) ont fait état de six autres espèces de *Lepidium* au Pérou, réparties entre les départements d'Ancash et de Puno. Cependant, certaines de ces espèces se trouvent aussi en Équateur, en Bolivie et en Argentine.

38. Toledo *et al.* (1998) ont conduit une étude sur des marqueurs moléculaires RAPD de 29 échantillons de maca cultivée, qui représentaient environ 80% des cultivars de maca connus, et de 27 échantillons des espèces sauvages *Lepidium bipinnarifidum*, *L. kalenbornii* et *L. chichicara* de l'Équateur, du Pérou et de la Bolivie, qui sont différentes morphologiquement de la maca et sont classées dans la section *Dileptium*. Tous les échantillons de chaque espèce constituent des conglomerats distincts et les auteurs ont conclu qu'aucune des espèces sauvages étudiées ne se rapprochait de la maca. Ils ont recommandé l'étude des espèces *L. solomonii* (Bolivie), *L. jujuyanum* (Argentine) et *L. weddellii* (Pérou), qui sont classées dans la même section *Monoploca* que la maca. En outre, *L. weddellii* était l'unique espèce produisant de grosses racines hypocotiles. Les marqueurs RAPD ont aussi montré un niveau bas de polymorphisme entre les échantillons de maca étudiés, ce qui indique que la maca a une base génétique très étroite. Kianian et Quirós (1991) ont obtenu des résultats semblables avec les marqueurs RFLP et RAPD de 30 cultivars et 21 espèces sauvages de l'Équateur, du Pérou et de la Bolivie.

39. Chacón (2001) a fait état de formes non sauvages de maca, connues sous le nom commun de "shihua" et que l'on trouve de temps à autre dans les champs cultivés de maca.

40. La collection de *Lepidium* la plus importante au Pérou se trouve à la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM), qui compte 93 numéros de maca, 41 espèces sauvages de *Lepidium* et 38 lignes de descendance de sélection. Le Centre international de la pomme de terre (CIP) entretient 33 numéros, essentiellement reproduits depuis la collection UNALM et conservés en tant que semences (supérieures à 2000 par numéro) sous forme réfrigérée à -20°C. Ces semences proviennent de 20 plantes par numéro, et des essais portant sur la viabilité sont effectués tous les deux ans. Tous les numéros sont décrits à l'aide de décrypteurs morphologiques.

41. Les experts du CIP considèrent que les collections conservées *ex situ* ne sont pas représentatives de la diversité actuelle *in situ*.

iv) Origine et répartition géographique

42. On ne sait pas grand-chose sur l'origine de la maca et aucune espèce sauvage n'a même été identifiée comme ancêtre à partir duquel elle a été cultivée. La maca a été cultivée par des groupes d'hommes provenant de la forêt péruvienne appelés "Pumpush", qui peuplaient des zones comme Cuncush Runa sur la plateau de Bumbush ou Bombón, qui abrite la lagune de Chinchaycocha ou Junín. Les Pumpush exigeaient que le sel soit produit dans le Cerro de la Sal à Tarma, Catamarca ou Cachipuquio, situé à San Pedro de Cajas y San Blas. Les premières plantes de maca ont constitué l'un de leurs aliments et leur culture a commencé 1200 ans avant J.-C. dans les environs de San Blas (Rea, 1992; Obregon, 1998).

43. Selon Javier Pulgar Vidal, le terme “maca” serait composé des mots “ma”, qui signifie “en altitude” (et qui est cultivé en altitude), et “ca” qui signifie “nourriture qui fortifie”. En quechua, cela signifie “nourriture à goût fort” (Obregón, 1998).

44. On pense qu’aux XVI<sup>e</sup> et XVII<sup>e</sup> siècles, la maca était davantage présente d’un point de vue géographique. Toutefois, depuis quelques années, la répartition géographique de la maca se limite aux environs de la lagune de Junín, dans la cordillère centrale du Pérou.

Traditionnellement les grandes zones de culture se trouvaient dans le département de Junín, dans de nombreuses communautés des districts d’Ondores, Huayre, Carhuamayo, Tarma et Junín et dans le département de Pasco à Ninacaca, Yanachachi et Vicco. Récemment, sa culture a été élargie à d’autres départements comme Huancavelica, Ayacucho, Apurímac, Cusco et Puno. Toutes ces localités se situent dans les zones agro-écologiques de Suni et de Puna, à une altitude comprise entre 3500 et 4500 m.

v) Propriétés nutritives et pharmacologiques de la maca

45. Les racines hypocotyles fraîches de la maca contiennent 80% d’eau et, lorsqu’elles sont sèches, ont une valeur nutritive semblable à celle du maïs, du riz et du blé. Sa composition comprend 55 à 60% de carbonate hydraté, 10 à 12% de protéines, 8 à 9% de fibres et 2 à 3% de lipides. La maca contient de grandes quantités d’acides aminés essentiels et présente un niveau élevé de fer et de calcium. Elle contient aussi des acides gras, parmi lesquels l’acide linoléique, l’acide palmitique et l’acide oléique sont les plus importants. Elle contient aussi des stérols et des alcaloïdes (Quiroz, *et al*, 1996).

46. La propriété la plus importante connue dans la tradition andine est son effet sur la fertilité; ceci est la qualité principale attribuée à la maca depuis le XVI<sup>e</sup> siècle, qui est considérée comme l’un des facteurs d’augmentation de la population dans les zones les plus élevées du Pérou. On l’utilise aussi pour traiter la frigidité, l’impuissance sexuelle et la débilité mentale (León, 1964, 1986; Obregón, 1998; Johns, 1980).

47. Les effets de la maca sur la fertilité ont été vérifiés sur des rats chez lesquels on a constaté une augmentation de la spermatogenèse, un mûrissage des follicules et une multiplication de leur progéniture après leur avoir administré un extrait alcaloïde de maca (Chacón, 1961); ceux qui avaient été alimentés avec de la maca sèche ou en poudre ont vu augmenter leur fertilité (100%) tout comme leur progéniture (Alvarez, 1993; Jeri, 1999); chez les moutons alimentés avec 80 g de maca pendant 15 jours, on a constaté une augmentation du volume du sperme, de la concentration spermatique et de la mobilité des spermatozoïdes; chez les vaches stériles, la fertilité est revenue après une alimentation par la maca (Pulgar, 1978). Il existe aussi des rapports sur l’utilisation de recettes traditionnelles pour traiter la stérilité chez les femmes et les hommes (García et Chirinos, 1999). Les propriétés de la maca dans le domaine de la fertilité peuvent être dues à la présence d’isothiocyanates biologiquement actifs dérivés de l’hydrolyse de glucosinolates, spécifiquement due à l’isothiocyanate de methoxybenzyl et à l’isothiocyanate de p-methoxybenzyl (Li, *et al.*, 2001).

48. La maca est aussi connue comme aphrodisiaque, soignant la frigidité chez les femmes et l’impuissance chez les hommes (Pulgar, 1978; Obregón, 1998; García et Chirinos, 1999). On trouve de nombreux témoignages sur le traitement réussi, par la maca, de cas de frigidité, d’impuissance et de stérilité dans une Clínica folklórica de Junín (León, 1986). Cette propriété de la maca pourrait être due à la présence de prostaglandines et de stérols dans la racine hypocotyle et à des amides d’acides gras polyinsaturés (Li, *et al*, 2001).

49. Une autre propriété médicinale attribuée à la maca est son effet anticancéreux (Quiroz y Aliaga, 1997). Toutefois, il existe de nombreux articles scientifiques qui se réfèrent à l'effet anticancéreux du glucosinolate et de l'isothiocyanate de benzyl de différentes espèces de la famille *Brassicaceae*, à laquelle appartient aussi la maca (Wattenberg, 1977, 1983, 1990; Verhoeven et al, 1996). Depuis que Johns (1980) a isolé des isothiocyanates d'extraits de maca, il est très possible que l'on arrive à la conclusion que la maca a aussi un effet anticancéreux.

50. La maca est aussi traditionnellement utilisée comme régulateur de modification des menstruations et de la ménopause, et soulage l'insomnie ainsi que la diminution de l'audition et de la vision (Pulgar, 1978; Obregón, 1998). En outre, cette plante est utilisée depuis des temps immémoriaux pour ses propriétés revitalisantes (Obregón, 1998), pour traiter la malnutrition, pour aider la convalescence et pour restaurer la capacité physique et mentale (Quiroz y Aliaga, 1997).

## V. COMMERCIALISATION DE LA MACA

51. La maca se trouve sur un marché en croissance rapide, les caractéristiques de ce produit naturel et organique et les propriétés qui ont été vérifiées scientifiquement faisant de la maca un produit très prometteur. La tendance actuelle en Europe, aux États-Unis d'Amérique et au Japon, où les consommateurs se préoccupent beaucoup de leur santé, est à la consommation de produits naturels, ce qui permet à des produits comme la maca, qui ont une grande valeur énergétique et nutritionnelle, de faire l'objet d'une grande demande.

52. Selon les informations communiquées par PROMPEX (Commission pour la promotion des exportations), les exportations de maca sont passées de 1 056 287,79 dollars des États Unis d'Amérique en 1998 à 3 016 240,03 dollars des États-Unis d'Amérique en 2002. Ceci équivaut à 293 548 tonnes métriques exportées par an (sous différentes formes : farines, extraits sous forme de tablettes, bonbons, etc.). Les principaux marchés visés sont ceux du Japon (quasiment 50% du marché des exportations du Pérou), des États-Unis d'Amérique, du Venezuela et de la Hongrie; cela représente environ 80% de la valeur FOB exportée en 2002. Cette même année, 13 557 tonnes métriques de maca ont été exportées sous forme d'extraits déshydratés, ce qui représentait un montant de 863 094 dollars des États-Unis d'Amérique (prix FOB), soit le deuxième produit le plus exporté après les farines, en poudre ou micropulvérisées (174 642 tonnes), soit 1 244 066 dollars des États-Unis d'Amérique).

## VI. RÉPONSE DU PÉROU : CONSTITUTION D'UN GROUPE DE TRAVAIL CHARGÉ DE L'ANALYSE DES BREVETS

53. Devant cette situation, INDECOPI a convoqué en juillet 2002 un groupe de personnes et de représentants d'institutions en vue de débattre de ces thèmes ainsi que de la stratégie à adopter à cet égard.

54. Le groupe est parti de l'idée que, avant d'émettre un avis éclairé sur ces brevets, il était nécessaire d'examiner, d'un point de vue technique, si ceux-ci devaient ou non être accordés, dans l'optique des lois sur les brevets, étant entendu qu'il serait nécessaire à cette fin de réunir l'information qui permettrait de déterminer si l'examen de brevetabilité des inventions en question avait été effectué ou non convenablement.

55. Le groupe a examiné les brevets et les demandes de brevet énumérés dans la partie VII et a ainsi pu obtenir une quantité importante d'informations sur la maca.

56. Le groupe s'est aussi penché sur la question de savoir s'il existe des causes étrangères aux lois sur les brevets (par exemple, le fait de ne pas satisfaire aux normes sur l'accès aux ressources génétiques) qui justifient de mettre en question ces brevets<sup>1</sup> ainsi que les mesures qui pourraient être adoptées.

57. Les travaux de ce groupe de travail ont été coordonnés par INDECOPI et des représentants de différentes institutions gouvernementales et organisations non gouvernementales y ont participé : le Ministère des relations extérieures, le Ministère du commerce extérieur et du tourisme, le Conseil national de l'environnement (CONAM), l'Institut national de recherche agraire (INIA), le Centre international de la pomme de terre, la Société péruvienne du droit de l'environnement, PROBIOANDES, l'Institut péruvien de plantes médicinales et l'Asociación Andes.

58. La coordination des travaux du groupe a été placée sous la responsabilité de Mme Begoña Venero (INDECOPI). Y ont participé les personnes suivantes : M. Alejandro Riveros (Ministère des affaires étrangères), M. Allan Angell (MINCETUR), Mme María Luisa del Río (CONAM), M. Santiago Pastor (INIA), M. William Roca (Centre international de la pomme de terre), M. Alejandro Argumedo (Asociación Andes), M. José Luis Silva (Institut péruvien des plantes médicinales), M. Manuel Ruiz (SPDA), M. Zósimo Huamán (Probioandes), M. Néstor Escobedo (INDECOPI) et Mme Sylvia Bazán (INDECOPI).

59. En outre, les personnes ci-après ont participé aux travaux en qualité d'invités : Mme Gloria Chacón de Popovici (chercheuse spécialisée dans la maca), M. Fernando Cabieses (recteur de l'Universidad científica del Sur), M. Eric Cosio (chercheur de l'Universidad Católica), M. Alfonso Higa (un des principaux exportateurs péruviens de maca) M. Arturo Zevallos (représentant de PROMPEX) MM. Marco Salazar et Fernando Ortega (représentants de CONCYTEC)

60. Le groupe a pu compter sur le soutien technique sans faille de Mme María del Carmen Misol (INDECOPI), chimiste spécialisée dans la pharmacie, qui s'est chargée de l'analyse technique des brevets et des demandes de brevet résumés dans la partie VII. On a aussi pu compter sur l'aide de Mme Catherine Espinoza (assistante de M. William Roca du CIP), biologiste.

61. En outre, des invitations ont été envoyées à des scientifiques et à des exportateurs de maca en vue d'obtenir leur collaboration pour la collecte d'informations sur la maca. Plusieurs scientifiques et exportateurs de maca nous ont fait parvenir des informations. Il est important de rappeler l'avis de M. Timothy Johns, professeur à la McGill University du Canada, qui a mis en question la validité des brevets délivrés du point de vue éthique et scientifique.

---

<sup>1</sup> Voir le point IX.

62. Le groupe s'est réuni à neuf occasions aux dates suivantes : 23 juillet 2002, 20 août 2002, 20 septembre 2002, 17 janvier 2003, 11 février 2003, 6 mars 2003, 18 mars 2003, 8 avril 2003, 29 avril 2003.

63. Certains de ces membres ont aussi été chargés d'activités particulières en vue de l'établissement du présent rapport.

64. À la demande du groupe, l'ambassade du Pérou aux États-Unis d'Amérique a transmis une copie des dossiers des brevets US 6,267,995 et 6,428,824 et de la demande de brevet US 09/878,141 (publiée sous la cote US 2002/0042530 A1).

65. Enfin, il convient de mentionner que, en novembre 2002, le groupe a envoyé une lettre à Mme Natalie I. Koether, présidente de Pure World Botanicals, Inc., entreprise titulaire des brevets US 6,267,995 et 6,428,824, pour lui faire part de notre préoccupation devant les conséquences que ces brevets pourraient avoir à l'encontre des Péruviens qui exportent de la maca aux États-Unis d'Amérique et lui demander de bien vouloir nous indiquer les différences qui existent entre l'extrait que son entreprise a fait breveter et les extraits qu'exportent nos ressortissants. Nous n'avons reçu aucune réponse.

## VII. RÉSUMÉ DES BREVETS PORTANT SUR *LEPIDIDIUM MEYENII*

### i) Demande internationale (compositions et méthodes de préparation de *Lepidium*)

66. La demande PCT/US00/05607 a été soumise le 3 mars 2000, accompagnée d'une revendication de priorité fondée sur la demande US 09/261,806 du 3 mars 1999, publiée le 8 septembre 2000 sous la cote WO 00/51548. Elle contient 54 revendications sur des extraits, des macamides, un processus d'extraction et des méthodes thérapeutiques :

#### *Revendications concernant les extraits*

Revendication n° 1 : elle porte sur une composition isolée dérivée de *Lepidium*, essentiellement dépourvue de matériel cellulosique, qui comprend environ 40% ou plus d'un composant polysaccharide de *Lepidium*.

Dans les revendications n°s 2 à 7, on trouve des informations détaillées sur d'autres composants tels que les acides aminés, l'isothiocyanate de benzil et un composant de macamide.

Revendication n° 8 : elle porte sur une composition isolée dérivée de *Lepidium* qui comprend :

- a) environ 0,3% ou plus d'isothiocyanate de benzyl;
- b) environ 0,15% ou plus de stérols de *Lepidium*;
- c) environ 1% ou plus d'acides gras de *Lepidium*;
- d) environ 0,3% ou plus de composants de macamide.

67. Dans les revendications n°s 9 et 10, on trouve des informations détaillées sur des catégories de ces composants, qui, dans la revendication n° 10, comprennent 5% à 9% pour a), 1% à 3% pour b), 20% à 30% pour c) et 10% ou plus pour d).

*Revendications concernant des macamides*

Revendications n<sup>os</sup> 12 à 15 : elles définissent 4 composés spécifiques par nom chimique, dont la structure correspond à des amides d'acides gras, dénommés "macamides" par le déposant.

*Revendications concernant un processus d'extraction*

Revendication n<sup>o</sup> 16 : elle porte sur un processus permettant d'obtenir une composition de la revendication n<sup>o</sup> 2, comprenant les étapes suivantes :

- mettre en contact du matériel de la plante de *Lepidium* avec un solvant aqueux, et
- séparer le solvant aqueux mis au contact du matériel de la plante de *Lepidium* afin d'obtenir la composition dont il est question dans la revendication n<sup>o</sup> 2.

Dans les revendications n<sup>os</sup> 17 à 21, on trouve des informations détaillées sur le type de solvant utilisé, dans les revendications n<sup>os</sup> 22 à 28, une description des étapes supplémentaires de chromatographie et dans la revendication n<sup>o</sup> 29, des informations détaillées sur le *Lepidium* à utiliser, à savoir *Lepidium meyenii*.

*Revendications concernant les méthodes thérapeutiques ou les usages*

Revendications n<sup>os</sup> 33 à 46 : elles portent sur une méthode de traitement ou de prévention du cancer chez un animal par administration d'une composition mentionnée dans les revendications n<sup>os</sup> 1 ou 5 à 10.

Revendications n<sup>os</sup> 47 à 54 : elles portent sur une méthode visant à traiter ou prévenir le dysfonctionnement sexuel chez l'animal par administration d'une composition énumérée dans les revendications n<sup>os</sup> 1 ou 5 à 10. Elles précisent que ce dysfonctionnement chez les animaux mâles prend la forme d'une libido anormale ou d'une impuissance et chez les animaux femelles, celle d'une fertilité anormale.

ii) Brevet US 6,297,995 (extrait de racines de *Lepidium meyenii* aux fins d'une utilisation pharmaceutique)

68. Ce brevet, fondé sur la demande 09/261,806 du 3 mars 1999, a été délivré pour six revendications, la revendication principale ayant pour objet une **COMPOSITION** isolée de racines de *Lepidium meyenii*, essentiellement dépourvue de cellulose et comprenant :

- a) entre environ 5% et 9% d'isothiocyanate de benzyl;
- b) entre environ 1% à 3% de stérols de *Lepidium*;
- c) entre environ 20% à 30% d'acides gras de *Lepidium*;
- d) entre environ 10% ou plus de composants de macamide.

69. Cette composition est obtenue par un processus comprenant les étapes suivantes :

- mettre en contact des racines de *Lepidium meyenii* avec un premier solvant aqueux qui comprend environ 90% de volume d'eau ou plus;
- séparer le matériel résiduel du premier solvant aqueux;
- mettre en contact le matériel résiduel avec un second solvant aqueux comprenant un mélange d'alcool et d'eau constitué par environ 90% de volume d'alcool ou plus pour former une liqueur;
- concentrer cette liqueur pour obtenir la composition.

70. Les revendications n<sup>os</sup> 2 à 5 contiennent des spécifications concernant le composant macamide et la revendication n<sup>o</sup> 6 précise que la composition supplémentaire comprend un excipient pharmaceutiquement acceptable.

NOTE :

71. Il est important de savoir que la première demande 09/261,806 est à l'origine de la date attribuée à trois demandes divisionnaires :

72. La demande 09/878,141 du 8 juin 2001, publiée sous la cote US 2002/0042530 A1 du 11 avril 2002, a été abandonnée. Elle définit dans ses revendications quatre amides d'acides gras en utilisant leur nom chimique, lesquels sont appelés par le déposant "macamides" et sont les suivantes :

- N-benzyl octanamide;
- N-benzyl-16(R,S)-hydroxy-9-oxo-10E,12E,14E-octadécatrienamide;
- N-benzyl-16(S)-hydroxy-9-oxo-10E,12E,14E-octadécatrienamide;
- N-benzyl-9,16-dioxo-10E,12E,14E-octadécatrienamide.

73. La demande 10/002,757 du 19 octobre 2001 a abouti au brevet US 6,428,824.

74. La demande 10/138,030 du 2 mai 2002 a été publiée sous la cote US 2003/0068388 le 10 avril 2003, accompagnée d'une indication selon laquelle il s'agissait d'une suite de la demande 09/878,141, actuellement abandonnée. Cette demande porte uniquement sur les amides d'acides gras ou macamides 2 à 4.

iii) Brevet US 6,428,824 (traitement du dysfonctionnement sexuel par un extrait de racine de *Lepidium meyenii*)

75. Il s'agit d'une demande divisionnaire de la demande 09/261,806 du 3 mars 1999, fondée sur la demande 10/002,757 du 19 octobre 2001.

76. Ce brevet a été délivré pour 10 revendications, la revendication principale portant sur une méthode de traitement du DYSFONCTIONNEMENT SEXUEL chez un animal par administration d'une composition isolée dérivée d'un extrait aqueux de racines de *Lepidium meyenii* dont la composition, dépourvue de cellulose, est la suivante :

- a) entre environ 5% à 9% d'isothiocyanate de benzyl;
- b) entre environ 1% à 3% de stérols de *Lepidium*;
- c) entre environ 20% à 30% d'acides gras de *Lepidium*;
- d) entre environ 10% ou plus de composants de macamide.

77. Dans les revendications n<sup>os</sup> 2 à 6, il est précisé que le sujet est un être humain et que les troubles traités sont la libido anormale et l'impuissance; les revendications n<sup>os</sup> 7 à 10 indiquent des spécifications pour le composant macamide. Dans la description de l'invention, il est précisé que l'animal peut être un animal femelle et que le dysfonctionnement peut être la stérilité.

## VIII. RÉSULTATS DE L'EXAMEN DES BREVETS

i) État de la technique pris en compte par les offices chargés de l'examen des demandes de brevet susmentionnées

78. Les offices chargés de l'examen des demandes de brevet susmentionnées ont effectué des recherches d'antériorités et élaboré les rapports suivants :

a) rapport de recherche internationale établi par l'Office des brevets et des marques des États Unis d'Amérique (USPTO) :

79. La demande internationale a été publiée sous la cote WO 00/51548 A2 et le rapport de recherche internationale, objet du document A3 du 15 novembre 2001, cite les documents suivants qui s'appliquent particulièrement au critère de nouveauté ou d'activité inventive (catégories "X" ou "Y")

[X - Y] COMAS M. *ET AL.* : "Estudio bromatológico De La Maca O Paca"  
ALIMENTARIA vol. 286, 1997, pages 85 – 90.

[X - Y] DINI A. *ET AL.* : "Chemical composition of lepidium meyenii"  
FOOD CHEMISTRY vol. 49, n° 4, 1994, pages 347 – 349

[Y] JP 408012565 A (KOMAZAKI *et al*)  
16 janvier 1996

[Y] JOHNS T. : "The Anu and the Maca"  
JOURNAL OF ETHNOBIOLOGY vol. 1, n° 2, 1981, pages 208 – 212.

80. L'état de la technique indique que la maca augmente la puissance sexuelle et détermine sa composition centésimale en lipides, protéines, fibres, sels minéraux et eau; analyse le contenu des acides gras, acides aminés, sucres et cations (COMAS); détermine la concentration en hydrates de carbone, lipides, protéines, fibres, acides aminés, acides gras, stéroïdes; et, par chromatographie en couche fine, décèle des composés de type alcaloïde, en mentionnant l'utilisation de la plante une fois bouillie ou apprêtée comme aliment ou en médecine pour ses propriétés antidépressives et la cicatrisation des blessures (DINI); une composition pour usage externe obtenue à partir d'extrait éthanolique de branches et de pousses de maca (JP 408012565); mentionne que la plante est connue pour son influence sur la fertilité, décèle des glucosonilates et, à partir de ces derniers, des isothiocyanates de methoxybenzyl comme élément principal, au moyen d'une chromatographie sur papier suivie d'une CLHR (chromatographie en phase liquide à haute résolution), sur un échantillon de racines de maca collectées en 1973, conservées dans le P-dichlorobenzène et entreposées à température ambiante jusqu'en 1980 (JOHNS).

81. Étant donné que dans l'état de la technique sont déjà décrits comme composants de la racine de maca les hydrates de carbone, acides aminés, acides gras et stéroïdes, ainsi que son utilisation thérapeutique, en particulier eu égard à son influence sur la fertilité et la puissance sexuelle, la revendication n° 1 ne remplirait pas le critère de nouveauté, de même que la revendication n° 16 qui décrit l'obtention d'un extrait aqueux et la revendication n° 47 qui mentionne son utilisation dans le traitement de la déficience sexuelle, ces antécédents infirmant également la nouveauté ou l'activité inventive dans les autres revendications.



b) Réexamen du dossier correspondant au brevet US 6,267,995 :

82. Les démarches concernant ce dossier ont commencé le 3 mars 1999 pour 54 revendications et le brevet a fini par être délivré le 31 juillet 2001 pour 6 revendications.

83. Ce dossier, présenté selon le formulaire PTO-1449 intitulé "Information Disclosure statement by applicant" (divulgence d'informations par le déposant), mentionne l'état de la technique, ainsi que les méthodes employées par l'examineur pour rechercher des antériorités en matière d'information relative au *Lepidium*. Il contient également des rapports de l'examineur des demandes de brevet qui cite les documents de Comas *et al.*, Dini *et al.* et Komazaki *et al.* comme étant pertinents pour la nouveauté ou l'activité inventive de la demande (déjà mentionnés dans la demande internationale), ainsi que la réponse du déposant qui oppose différents arguments et fait une déclaration où il compare des extraits effectués respectivement à partir de la racine de la maca et de ses branches et pousses.

84. Étant donné la pertinence de l'état de la technique, on comprend pourquoi la protection a été limitée à un extrait qui contient quatre composants d'une catégorie particulière, dont le principal est un acide aminé gras, la macamide, qui n'est pas mentionné dans l'état de la technique. Cet extrait se détermine par son procédé d'extraction en deux phases qui n'est pas non plus décrit dans l'état de la technique, lequel est, d'une certaine façon, limité à un extrait éthanolique de branches et pousses de maca et non de sa racine.

c) Réexamen du dossier correspond au brevet US 6,428,824 :

85. Ce dossier a été présenté le 19 octobre 2001 pour 10 revendications et le brevet a été délivré le 6 août 2002 pour la totalité des revendications, moyennant une modification mineure suggérée par l'examineur et visant à inclure dans la revendication n° 1 la précision que le traitement s'effectue sur un animal aux fins de remédier à une déficience sexuelle. Ce dossier accompagne un exemplaire du brevet US 6,267,995.

d) Réexamen du dossier correspondant à la publication 2002/0042530, actuellement retiré :

86. Ce dossier contient une liste de références ("Notice of References Cited") qui cite la publication d'Adamczyk *et al.*, ainsi que les méthodes utilisées pour la recherche d'antériorité en matière de composés du type des macamides.

87. De même, dans un rapport daté du 28 décembre 2001, l'examineur des demandes de brevet conclut que la revendication n° 1 fait l'objet d'une demande antérieure d'Adamczyk *et al.* ("Pseudomonas CEPACIA Lipase Mediated Amidation of Benzil esters" Tetrahedron Letters, vol. 37 n° 44 pp. 7913-7916. 1996) qui décrit à la page 7915 le composé N-benzyl octanamide, troisième composé.

88. Le retrait de la demande a été communiqué le 14 août 2002 au déposant au motif qu'il n'a pas répondu à une communication adressée le 2 janvier 2002 par l'Office des brevets et des marques des États-Unis d'Amérique.

89. Bien que cette demande ait été retirée, la demande n° 10/138,030 du 2 mai 2002, publiée sous la cote US 2003/0068388 le 10 avril 2003, maintient les revendications concernant trois acides aminés gras.

ii) Antécédents compilés par le groupe

90. Les renseignements compilés sur l'utilisation de la plante tant en médecine que dans l'alimentation, les compositions ou préparations qui en contiennent, les procédés d'extraction, d'identification et d'évaluation biologique des composants ont été pour la plupart fournis par les auteurs ou par les chercheurs. Les documents suivants méritent une mention particulière :

- 1) Chacón Roldán, Gloria (1961) "*Estudio fitoquímico de Lepidium meyenii Walp*". Thèse pour l'obtention du diplôme en sciences biologiques de l'Université nationale de San Marcos (UNMSM), Lima.

À la page 14, est indiqué le procédé d'extraction des principes actifs, qui utilise 50 g du produit réduit en poudre correspondant à la racine striée et séchée en étuve à 70°-75° degrés pendant 12 heures, puis soumise par tube de Soxhlet à l'action successive de plusieurs dissolvants- acétone, éther, alcool et eau distillée. Les essais sont réalisés à la température d'ébullition du solvant; une planche illustre les quatre extraits obtenus et les composés qui y sont isolés :

- Extrait acétonique : alcaloïdes, saponides, tanins
- Extrait étheré : alcaloïdes, acides gras, saponides, tanins
- Extrait alcoolique : alcaloïdes, tanins (identification négative)
- Extrait aqueux : glucides, anthocyanodises (identification négative)

L'auteur conclut que les observations phytochimiques de la racine ont révélé une grande concentration d'alcaloïdes qui, conformément aux essais chromatographiques, seraient au nombre de trois; ainsi que des amidons, glucides, acides gras, tanins et, en faible concentration, des saponides.

L'auteur mentionne dans les conclusions (pages 39 et 40) que les observations préliminaires portant sur l'administration de l'extrait alcaloïde de *Lepidium meyenii* sur des souris et des batraciens attestent les effets suivants :

- Augmentation de la procréation chez les souris blanches
- stimulation manifeste et marquée de la maturation folliculaire chez les souris blanches
- aucun effet sur la spermatogenèse induite chez les batraciens

- 2) Condor Suriaqui, Dalmiro Anibal (1991) "*Influencia de la maca en el incremento de peso en la reproducción y descendencia de borregas en la cooperativa comunal San Ignacio de Junín*". Thèse soutenue pour l'obtention du titre d'ingénieur zootechnique à l'Université nationale Daniel Alcides Carrión, Cerro de Pasco.

On a utilisé, pour cette expérience, un extrait de maca dans la proportion de 100 g pour 300 cl d'eau, préalablement cuite et liquéfiée, administrée par voie orale à 50 agnelles de deuxième portée de race corriedale durant une période de 15 jours avant l'expérience. Il a été conclu que la maca a la propriété d'accentuer les signes du cycle œstral, d'éviter ou de réduire le nombre d'agnelles sèches et gravides ou avortées, et d'augmenter en outre le poids de l'animal.

- 3) Lama, G. y otros (1994) “*Estudio de la propiedad **estrogénica** del lepidium meyenii walp (maca) en ratas*”, résumé des travaux présentés au deuxième congrès national des sciences pharmaceutiques et biochimiques.

Ces travaux ont eu pour objet de démontrer l’effet œstrogène de l’extrait hexanique. L’étude phytochimique préliminaire a révélé la présence de triterpènes stéroliques.

- 4) Zolezzi, Octavio (1997) “*Transformación de la uña de gato y la maca en el Perú*”, dans : troisième rencontre de l’agro-industrie rurale. Tarapoto (Pérou).

Cet article indique que les composants identifiés dans la maca sont des protéines, des hydrates de carbone, des acides gras, des fibres, des minéraux, des vitamines, des saponides stéroliques et des acides aminés et que les substances qui la composent interviennent dans la croissance, la fertilité, la virilité, la lactation et autres fonctions physiologiques. Les différents procédés de transformation de la maca, tels que dessiccation, torréfaction, enfournement, décoction, broyage et extraction hydro-alcoolique, sont décrits aux pages 37 et 38. En ce qui concerne la décoction, la maca est portée à ébullition dans une quantité égale d’eau durant 30 à 60 minutes. On peut ensuite consommer la maca mélangée à l’eau de cuisson et à d’autres ingrédients, ou la séparer et utiliser l’eau de cuisson comme boisson.

Concernant l’extrait hydro-alcoolique, il est mentionné que la maca déshydratée et lavée peut macérer dans des liqueurs ou de l’alcool rectifié. La macération de ménage peut se faire avec de l’eau de vie, du rhum ou du tafia, en mélangeant 20 à 40 g de maca par litre et en laissant macérer durant cinq jours au minimum. Toutefois, étant donné les caractéristiques de la maca, ce procédé n’est pas recommandable, car les protéines, les minéraux, ainsi que certains hydrates de carbone, n’étant pas solubles dans l’extrait en question, seraient perdus, à moins qu’on fasse sécher le résidu filtré pour le réutiliser. Ce procédé permet d’extraire les alcaloïdes, ainsi que certains glucosides solubles.

- 5) Obregón, L. (1998) “*Maca: planta medicinal y nutritiva del Perú*”. Ouvrage publié à Lima le 18 janvier 1998.

Ce livre, compilation de divers travaux, comprend les chapitres suivants :

Première partie : Histoire et ethnomédecine

- Chapitre I : La maca dans l’histoire
- Chapitre II : La maca – ethnomédecine et folklore

Deuxième partie : Études botaniques, génétiques, chimiques et action sur les cellules, animales et humaines

- Chapitre I : Études botaniques et génétiques
- Chapitre II : Études chimiques sur la maca
- Chapitre III : Étude sur les cellules animales et humaines
- Chapitre IV : Culture de la maca et études physiologiques

Le chapitre II de la première partie mentionne comme propriétés de la maca son action fertilisante, aphrodisiaque (anaphrodisie et impuissance), revitalisante et régulatrice entre autres, ainsi que l’utilisation ancestrale des racines fraîches cuites, connue sous le nom de “Huatia” et la préparation d’un pain à partir des racines séchées et cuites, appelé “Atunca”. Elle est couramment utilisée actuellement dans différentes

préparations telles que des jus, liqueurs, gélules et comprimés. Le chapitre II de la seconde partie, consacré aux études chimiques sur la maca, fait référence aux travaux ci-après, notamment :

- Garró *et al.*(1993) “ *Extracción, separación e identificación por cromatografía de alcaloides de lepidium meyenii walp (maca)*. Quatre fractions d’alcaloïdes ont pu être isolées à partir des racines séchées et réduites en poudre de la plante.
- Yllescas (1994), thèse soutenue pour l’obtention du diplôme de chimie pharmaceutique et intitulée “*Estudio químico y fitoquímico comparativo de 3 ecotipos de Lepidium meyenii Walp ‘Maca’* provenant de Carhuamayo (Junín)”. C’est sur la racine de maca stabilisée et réduite en poudre qu’a été réalisée l’expérience phytochimique qui a permis d’isoler trois alcaloïdes et un flavonoïde, ainsi que d’observer la présence de stéroïdes et de triterpènes, de composés fénoliques, de flavonoïdes et de coumarines, de tanins, de glucosides, de saponides, d’acides aminés libres, d’amines secondaires aliphatiques et d’amines tertiaires.
- Garró, León, Fuertes y Carrasco (1995), “*Investigación química y biológica de Lepidium meyenii walp ‘maca’*” publiée dans la revue *Theorema* de l’Université nationale de San Marcos. C’est à partir de poudre de racine de maca, d’un extrait méthanilique des racines séchées et réduites en poudre, et également d’une chromatographie analytique en couche fine, les chercheurs ont pu isoler comme composants le fructose et des alcaloïdes.
- “*Estudio Botánico y químico de los ecotipos amarillo y morado de Lepidium peruvianum ‘Maca’*. *Evaluación de su toxicidad aguda*” (1997), réalisée par des spécialistes de l’Université nationale de San Marcos et l’Institut américain de phytothérapie, avec une mention spéciale pour le professeur César Fuertes. L’étude a révélé trois alcaloïdes (dans l’extrait éthéré) : flavonoïdes, saponides et flucosonilates.

Un tableau général présente, à la page 118, les catégories de macronutriments, vitamines, minéraux et calories, obtenues par diverses analyses de la “maca” (séchée) et indique la proportion, notamment, d’hydrates de carbone : entre 51,81% et 76,05%; de protéines : entre 10,10% et 18,25% et de graisses : entre 0,20% et 2,20%.

- 6) Retuerto, F. *et al.* (1996) “*Efectos citostáticos del extracto etanólico de Lepidium meyenii W. en células meristemáticas de Allium cepa L.*” Institut de recherche et de sciences biologiques Antonio Raymondi (ICBAR), 13-15 mars 1996.

La consommation de *Lepidium meyenii* Walpers (brassicacée) ou “maca” passe pour avoir de réels effets aphrodisiaques et pour augmenter la fertilité humaine. La teneur en hydrates de carbone hydrolysés, en majorité des thioglycosides, est de 59%. Des bulbes d’*Allium Cepa L.* présentant des racines de 2 à 3 cm de long, conservés dans une solution aqueuse aérée en permanence et à l’obscurité à une température avoisinant les  $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , ont été immergés dans une solution d’extrait méthanilique de *Lepidium Meyenii W.* à 6% pendant respectivement 2, 4, 6, 8, 10 et 12 heures, aux fins d’analyser l’indice mitotique (IM) et l’indice d’évolution de la population méristématique traitée. Quatre milles cellules ont été ainsi analysées.

Après 12 heures de traitement, l'IM des cellules méristématiques est tombée de 13 (indice témoin) à 7,54. Les racines traitées à l'extrait éthanolique révèlent un effet cytostatique par la présence de C-mitoses; d'après les résultats, l'activité de l'extrait éthanolique serait due à la présence de thioglycosides.

- 7) Valdivia M. E. *et al.* (1998) "*Efecto de la soya y maca sobre la morfología y fisiología espermática en ratones*", VII<sup>e</sup> Congrès latino-américain de biologie cellulaire, 26-30 octobre 1998.

L'étude, qui porte sur l'effet séminal *in vivo* de produits naturels (soja et maca) sur des souris mâles au moyen d'une solution alcoolique de maca, aboutit à la conclusion que la maca peut servir à augmenter la fertilité.

- 8) Tello Saavedra, Rodolfo et Porras Osorio, Mary (1999) "*Estudio técnico para la elaboración de licor de maca (Lepidium meyenii Walp) par macération*". Travaux de recherche réalisés à l'Université nationale du centre du Pérou de juillet 1998 à août 1999.

Le résumé indique le déroulement des différentes opérations comme suit : sélection et classification, pesage, lavage, RÉHYDRATATION, MACÉRATION, transvasement, filtrage, normalisation, mise en bouteille et entreposage. Il est précisé que le trempage ou la réhydratation s'est réalisé à l'eau chaude à 40°C pendant 24 heures, ce qui a éliminé les alcaloïdes ou les antinutriments présents dans la maca. La durée optimale de macération de la maca dans l'alcool à titre élevé (96°) (dans la proportion de une dose de maca pour trois doses d'alcool) a été de 13 jours.

Les auteurs décrivent un procédé de préparation d'une liqueur comme suit : une phase de réhydratation qui revient à en faire une extraction aqueuse, l'élimination de cet extrait aqueux suivi d'une phase de macération éthanolique, qui n'est autre qu'un deuxième procédé d'extraction consécutif.

- 9) Wattenberg, L.W. 1987. "Inhibitory effects of benzyl isothiocyanate administered shortly before diethylnitrosamine or benzo[a]pyrene on pulmonary and forestomach neoplasia A/J mice." *Carcinogenesis* 8 (12), 1971-1973. Résumé seul disponible.

On a étudié, sur des souris, les effets inhibiteurs de l'isothiocyanate de benzyl sur la carcinogénèse due à des substances chimiques cancérigènes telles que le nitrosodiméthylamine et le benzopyrène. Les résultats ont révélé que le composé isothiocyanate de benzyl, dérivé naturel dans la famille des brassicacées, inhibe complètement la formation de tumeurs tant dans l'estomac que dans les poumons.

- 10) Steinmetz K.A. et Potter, J.D. 1996. "Vegetables, fruit, and cancer prevention; a review." *J Am Diet Assoc*, octobre 1996 (10) : 1027-1039. Résumé seul disponible.

Un examen des diverses études relatives aux rapports entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer a été effectué. Les 202 études épidémiologiques sur l'homme et 22 études sur l'animal ont permis d'aboutir à la conclusion que la consommation de certains végétaux a manifestement un effet préventif contre certains

types de cancer : estomac, œsophage, poumons, cavité buccale, pharynx, endomètre, pancréas et colon; parmi ces végétaux se trouvent les plantes crucifères et parmi les substances ou composés phytochimiques responsables de cet effet, les isothiocyanates sont le plus mentionnés.

D'autres textes qui constituent un important état de la technique relatifs aux études réalisées sur la maca sont mentionnés dans l'annexe au présent rapport.

iii) Examen lié à la demande internationale

Revendications concernant les extraits (1 à 11)

91. Il ressort de l'examen des documents cités que les extraits aqueux de *Lepidium* (références 1, 4 et 5) sont considérés comme connus, ainsi qu'un composant de polysaccharide ou d'hydrate de carbone normalement présent dans la racine dans une proportion variant de 51,81% à 76,05%; la composition définie dans la revendication n° 1 ne remplit donc pas le critère de nouveauté ce qui touche également les revendications dépendantes : par exemple, quand sont indiqués des composants additionnels tels que les acides aminés, qui ont été également décrits comme composants communs de *Lepidium* (référence 5) ou dans le cas de l'isothiocyanate de benzyl (dérivé d'un thioglycoside), de stéroïdes ou d'acides gras présents surtout dans les extraits par l'alcool (références 1, 4, 5, 6) ce qui conduit à conclure que les revendications n° 1 à 4, 6 et 7 ne remplissent pas le critère de nouveauté.

92. Les revendications n° 5 et 8 à 11 remplissent le critère de nouveauté en mentionnant le composant macamide, mais la description figurant dans la demande ne met pas en évidence que le macamide est responsable de l'activité observée.

93. On observe que les essais biologiques s'effectuent en général sur des extraits qui présentent de multiples composants, parmi lesquels se trouvent des composés tels que l'isothiocyanate de benzyl et des stéroïdes auxquels est attribuée l'activité biologique de la maca (références 3, 4, 5 et 6). Il est donc ÉVIDENT qu'un extrait qui contient ces composants dont l'activité est avérée conservera l'activité souhaitée, les revendications 5 et 8 à 11 ne remplissant pas le critère de l'activité inventive, comme l'explique en détail le point iv).

Revendications portant sur les macamides (12 à 15)

94. La revendication n° 12 pour le composé N-bencil octanamide, que le déposant a dénommé macamide A ou MA-3, ne remplit pas le critère de nouveauté, car ce composé a été décrit dans la publication d'Adamczyk *et al.* en 1996 citée dans l'examen de la publication américaine US 2002/0042530 : le composé y est décrit comme un élément de la synthèse des amides et non comme un composant isolé de la maca.

95. Dans le cas des revendications n° 13 à 15 qui définissent trois amides d'acides gras, il convient de souligner, même s'il s'agit effectivement de composés nouveaux – dans les demandes antérieures seuls étant décrits comme composants de la maca les acides gras et les aminoacides (référence 5) – qu'il faut prouver l'activité biologique des composés pour qu'ils puissent remplir le critère de l'application industrielle. Cette précision ne ressort pas du contenu de la demande, étant donné que l'activité de la macamide A (MA-3), indiquée au

tableau 2, correspond au composé N-benzil octanamide, lequel ne satisfait pas au critère de nouveauté; il n'y a pas davantage de renseignements sur l'activité biologique des trois composés isolés définis dans les revendications n° 13 à 15 par rapport aux extraits composés de multiples composants.

96. Un composé dont l'activité n'est pas connue ne remplit pas le critère de l'application industrielle, ce qui serait le cas des revendications n° 13 à 15.

#### Revendications relatives à un procédé d'extraction (16 à 32)

97. Concernant le procédé d'extraction défini dans la revendication n° 16, il existe des procédés d'extraction déjà connus tels que la macération dans le cas d'un extrait alcoolique ou l'infusion ou la décoction dans le cas d'un extrait aqueux (références 1, 4, 5 et 6) : ledit procédé ne peut donc remplir le critère de nouveauté, ce qui touche les revendications dépendantes, du fait que la revendication n° 16 mentionne un solvant aqueux et les revendications dépendantes précisent que le solvant est de l'eau, de l'alcool ou un mélange des deux.

98. En outre, il faut souligner que les techniques chromatographiques sont d'usage courant dans les procédés de séparation et d'identification des composants.

#### Revendications relatives aux méthodes thérapeutiques – utilisations (33 à 54)

99. Les revendications 33 à 54, telles qu'elles sont rédigées, définissent les méthodes thérapeutiques qui, selon certaines législations, notamment la Décision 486 de la commission de la Communauté andine, ne sont pas brevetables. En tout état de cause, il faut tenir compte des éléments suivants :

100. L'utilisation dans le traitement du cancer serait anticipée par le document 6 qui décrit l'utilisation de l'extrait éthanolique comme cytostatique en raison de la présence de thioglycosides, connus pour leur propriété anticancérigène dans de nombreuses espèces de la famille des brassicacées à laquelle appartient la maca.

101. Cet effet est attribué aux composants glucosinolates et aux isothiocyanates se trouvant dans les brassicacées, principalement l'isothiocyanate de benzil, qui a été préalablement isolé et caractérisé par Johns, en 1980, dans *Lepidium meyenii*. De plus, cet effet des isothiocyanates a fait l'objet d'études épidémiologiques, tant sur les animaux que sur l'homme, qui ont révélé une activité anticancéreuse manifeste pour différents types de la maladie (références 9 et 10).

102. L'utilisation pour le traitement de la déficience sexuelle, telle que la faiblesse de la vitalité sexuelle, de la fécondité ou l'impuissance, serait anticipée par l'utilisation traditionnelle comme aphrodisiaque et comme stimulant de la fertilité (référence 5) attestée par les essais biologiques sur des animaux (références 1, 2 et 3).

103. Pour conclure, au vu de ce qui précède et compte tenu tant des documents cités dans le rapport de recherche internationale que de ceux reçus à ce jour par le groupe de travail, les revendications n° 1 à 4, 6, 7, 12, 16 à 32 et 33 à 54 ne satisfont pas au critère de nouveauté. Les revendications n° 5 et 8 à 11 remplissent le critère de nouveauté, mais non celui de l'activité inventive.

104. L'activité biologique des composés isolés, décrite dans les revendications n° 13 à 15, ne remplirait pas, faute de preuves à l'appui, le critère d'application industrielle, bien qu'il s'agisse de composés nouveaux.

iv) Examen relatif aux brevets des États Unis d'Amérique

105. La revendication n° 1 du brevet US 6,297,995 décrit un extrait contenant quatre composants principaux également défini par son procédé d'obtention.

106. La revendication n° 1 du brevet US 6,428,824 définit l'utilisation de cet extrait dans l'application d'une méthode de traitement de la déficience sexuelle.

107. Compte tenu du fait que n'ont été décrits ni l'extrait de *Lepidium* contenant le composant macamide (d), ni le procédé en deux phases d'extraction utilisant d'abord 90% d'eau, puis 90% d'alcool, à la date de la publication antérieure au 3 mars 1999, tant la revendication n° 1 du brevet US 6,267,995 que la revendication n° 1 du brevet US 6,428,824, qui ont décrit uniquement les extraits aqueux, alcooliques ou hydroalcooliques ou les extractions utilisant successivement quatre solvants (références 1, 4, 5 et 7), rempliraient le critère de nouveauté.

108. La composition finale obtenue dans la revendication n° 1 étant une liqueur, s'agissant d'un extrait alcoolique, l'état de la technique le plus proche est la revendication n° 4 qui décrit également un extrait éthanolique de maca et son procédé d'obtention, au moyen d'alcool rectifié, en laboratoire, ou d'une macération de ménage dans l'eau-de-vie, le rhum ou le tafia, dans la proportion de 20 à 40 g de racines de maca par litre d'alcool.

109. Il ressort des deuxième et troisième exemples de la description du brevet les données suivantes :

- Dans le deuxième exemple du brevet américain, on utilise 500 mg de racine de maca dans 14 l d'eau pour obtenir un extrait qui, après évaporation, représente 20 g d'un produit qui contient 0,01% de stéroïdes, 0,1% d'acides gras, 9% d'acides aminés et 44% de polysaccharides.
- Dans le troisième exemple, on utilise le résidu obtenu dans l'exemple ci-dessus qui est extrait avec 15 l d'alcool pur, soit 33,3 g par litre d'alcool, pour obtenir un extrait qui, après évaporation, permet d'obtenir 10 g d'un produit qui contient 7,8% d'isothiocyanate de benzil, 1,8% de stéroïdes, 22% d'acides gras et 12% d'un composant de macamide.

110. La référence n° 4 décrit un procédé en une seule phase et utilisant l'éthanol, mais le fait de mentionner à son sujet une perte de composants tels que protéines et hydrates de carbone, non solubles dans l'éthanol, laisse entendre qu'il faut trouver un procédé qui éviterait cette perte : c'est précisément le cas du procédé revendiqué qui, dès la première extraction aqueuse, permet de récupérer 9% du composant d'acide aminé et 44% du composant de polysaccharide et il est donc ÉVIDENT, par rapport à la référence n° 4, que le choix de la solution aqueuse s'impose comme solvant, étant donné la solubilité connue de ces composants.

111. Au sujet des composants de l'extrait, du fait que les trois premiers composants sont connus comme composants de la maca et que l'activité biologique est attribuée principalement à l'isothiocyanate de benzil et aux stéroïdes, il faudrait faire la preuve des avantages que comporte un extrait contenant un composant macamide par rapport à un extrait qui en est dépourvu. La comparaison effectuée dans les exemples 9 à 11 pour les exemples 1



à 5 n'est pas une preuve suffisante, car il s'agit de mélanges de composants dans des concentrations différentes qui ne permettent pas d'effectuer correctement la comparaison. Ainsi, comme il ressort du tableau ci-après, l'exemple n° 5 révèle 4,4% de macamides, mais également une quantité d'isothiocyanate de benzil (4,1%) et de stéroïdes (0,4%) supérieure à celle de l'exemple n° 1 (0,89 et 0,079%) :

Composant	Exemple n° 1	Exemple n° 5
Isothiocyanate de benzil	0,89%	4,1%
Stéroïdes de Lepidium	0,079%	0,4%
Acides gras de Lepidium	1,46%	12%
Composants de macamide		4,4%
Acides aminés	8,72%	
Polysaccharides	41,9%	
Total des solides	77 %	

112. Faute de preuve attestant les avantages inattendus de l'extrait revendiqué qui contiendrait 10% ou plus de macamides, cette revendication ne remplit pas le critère impliquant une activité inventive.

113. Le brevet US 6,428,824 est une demande fractionnaire du brevet US 6,267,995 : sa revendication n° 1 mentionne l'utilisation de l'extrait défini par quatre composants dans le traitement de la déficience sexuelle.

114. Dans l'article de Johns cité dans le rapport de recherche internationale et dans la référence n° 3, il est établi un lien entre le composant isothiocyanate de benzil, dérivé d'un glucoside, et les stéroïdes, d'une part, et, de l'autre, l'activité biologique. Dans la référence n° 4, il est indiqué que les alcaloïdes et certains glucosides se trouveraient dans un extrait éthanolique. Dans la référence n° 7, il est précisé qu'un extrait éthanolique de maca peut augmenter la fertilité. Tenant compte du fait qu'il ne ressort pas du rapport une meilleure démonstration de l'effet bénéfique du composant macamide, on peut conclure, conformément à ce qu'a décrit Johns et aux références 3 et 7, qu'il est ÉVIDENT qu'un extrait alcoolique, qui contient entre autres composants de l'isothiocyanate de benzil et des stéroïdes, permettra de continuer à utiliser la maca comme plante favorisant l'activité sexuelle et la fécondité.

115. Par ailleurs, il convient de souligner qu'il existe de nombreuses références de différents auteurs qui, travaillant tant avec des extraits de maca qu'avec la plante cuite et liquéfiée, ont expérimenté cet effet bénéfique sur des animaux, comme il ressort de la référence n° 1 avec un essai d'extrait alcaloïde sur des souris et des batraciens, la référence n° 2 sur des agnelles, la référence n° 3 sur des souris, la référence n° 7 sur des rats, qui toutes concluent que la maca a un effet bénéfique sur la fécondité.

116. Pour conclure, l'objet revendiqué dans les brevets US 6,267,995 et US 6,428,824 se trouve sous-entendu dans l'état récent de la technique compilé par le groupe de travail et n'implique donc pas d'activité inventive.

## IX. AU-DELÀ DES BREVETS

### i) Accès aux ressources génétiques

117. Les brevets relatifs à *Lepidium meyenii* révèlent également les questions de savoir comment on a accédé à ces matériels et si cet accès a respecté les principes fondamentaux de la Convention sur la diversité biologique ainsi que la législation existante en la matière dans la région andine et au Pérou (expressément la *décision 391 instaurant un régime commun d'accès aux ressources génétiques*). Il serait préoccupant que le régime de propriété intellectuelle (en l'occurrence celui des brevets d'invention) protège la reconnaissance de droits sur des matériels et des ressources qui auraient pu être obtenus de manière illicite, au mépris de ladite décision 391 ou également des normes en vigueur relatives au prélèvement et à l'exportation de matériel biologique.

### ii) Protection des savoirs

118. *Lepidium meyenii* est connu et utilisé de diverses façons et à divers égards par les peuples autochtones du Pérou depuis des temps immémoriaux. Les brevets examinés soulèvent la question suivante : dans quelle mesure les savoirs indigènes ont servi à susciter les inventions revendiquées? Au-delà de l'existence ou non de règles qui régissent ou protègent les savoirs indigènes ou de la possibilité de les protéger une fois propagés à l'extérieur de leur milieu d'origine, il est évident que, à un certain moment ou un certain point de la démarche scientifique – recherche-développement - (récente ou passée) qui a donné lieu à ces inventions, ces savoirs auront été nécessairement utilisés de manière directe ou indirecte.

## X. CONCLUSIONS ET COMMENTAIRES FINAUX

i) Concernant la demande internationale de brevet, nombre des revendications examinées ne remplissent pas le critère de *nouveauté*; certaines de celles qui le remplissent ne satisfont pas au critère d'*activité inventive*; enfin, l'activité biologique des composés isolés faisant l'objet des revendications n° 13 à 15 n'ayant pas été attestée, lesdites revendications ne remplissent pas le critère d'*application industrielle*. En résumé, l'invention revendiquée ne serait pas brevetable sur ces points.

Par ailleurs, s'agissant des inventions revendiquées dans les brevets américains, il ressort de l'examen réalisé qu'elles ne remplissent pas le critère d'activité inventive. En ce sens, ces brevets sont très contestables d'un point de vue juridique.

ii) Sur les sept inventeurs cités dans les brevets des États-Unis d'Amérique et la demande internationale examinés, six reconnaissent qu'ils ont obtenu des racines séchées de maca du Pérou en 1998<sup>2</sup>. Toutefois, rien ne prouve que : i) ces matériels ont été obtenus légalement au Pérou, conformément à la législation nationale y relative et ii) qu'il a été prévu de partager équitablement avec le pays les avantages découlant de l'utilisation de ces brevets.

---

<sup>2</sup> Voir Zheng, B., He, K., Kim, C., Rogers, L., Shao, Y., Huang, Z., Lu, Y., Yan, S., Qien, L. y Zheng, Q., 2000. Effet d'un extrait lipidique de *Lepidium meyenii* sur le comportement sexuel des souris et des rats. Urologie 55 (4) : pages 598-602.

- iii) Il ressort des travaux du groupe une troisième conclusion, l'énorme difficulté que nous éprouvons, en tant que pays, à essayer de contester par voie administrative ou judiciaire, aux États Unis d'Amérique ou en Europe, les brevets de cette nature. Les règles du jeu sont assurément posées, mais, dans la réalité, quand bien même nous souhaitons les utiliser, le coût, le temps, la nécessité de recourir à un avocat spécialisé, entre autres, font qu'il est très difficile d'opposer à ces brevets et à d'autres analogues une procédure efficace. Le coût des actions *a posteriori* se révèle prohibitif.
- iv) La méthodologie utilisée par le groupe de travail, qui associe l'expérience locale et internationale, les compétences scientifiques et les compétences juridiques et agit de manière transparente et en partenariat, permet de conclure que ce *modus laborandi* convient à l'évaluation et l'examen de brevets analogues; il reste à espérer que le fonctionnement et l'activité d'un groupe ou d'un comité national qui soit directement chargé des affaires de ce type puissent être institutionnalisés.
- v) Ce groupe ou comité national aura pour tâche d'évaluer un mécanisme de surveillance ou de préalerte qui lui permette de connaître de situations analogues où sont utilisés des matériels ou composants de la diversité biologique nationale (en dehors des procédures correspondantes), ou des savoirs ancestraux de nos communautés (sans leur consentement), ou si, par le biais d'une interprétation équivoque des règles et principes propres à la propriété intellectuelle, quiconque invoque des droits particuliers. Le groupe devra de surcroît établir une voie de communication avec les offices de brevets et de propriété intellectuelle dans d'autres pays aux fins d'obtenir des renseignements lors de demandes relatives à des ressources ou matériels d'origine péruvienne.
- vi) Il apparaît clairement que, bien qu'existe une bibliographie et une documentation abondante (dont une grande partie dûment étayée est tombée dans le domaine public) sur *Lepidium meyenii*, l'accès à cette information (et sa mise à disposition en général) est parfois difficile. Cela explique que les offices de brevets des pays du tiers monde n'aient pas consacré dans la pratique l'examen des documents et de la bibliographie qui pourraient avoir trait à des usages ancestraux d'éléments de la diversité biologique par des peuples autochtones ou à différentes manifestations des savoirs traditionnels autochtones. Ces difficultés pratiques pèsent sur les possibilités d'examiner de façon rigoureuse et exhaustive les demandes de brevet, favorisant, en bien des cas, la reconnaissance de droits d'une légitimité douteuse.
- vii) De ce dernier point découle la nécessité d'évaluer la possibilité d'organiser et de systématiser l'essentiel de cette information et le rôle que pourrait jouer une base de données nationale à cet égard. En résumé, comment concilier cette base de données et d'informations avec les procédures de recherche et d'examen des principaux offices de brevets dans le monde afin d'éviter que la délivrance de brevets soit fondée sur les examens relatifs aux critères de nouveauté et d'activité inventive, qui sont partiels et limités.
- viii) Les principes et règles contenus dans la législation de la Communauté andine (décision 486 sur le régime commun de la propriété industrielle), au Costa Rica, au Brésil et dans quelques autres pays, qui exigent que soit divulguée l'origine des matériaux biologiques et des savoirs pouvant faire partie d'une invention (en particulier dans le domaine biotechnologique) et également que soit prouvée la provenance légale de ces matériels comme condition nécessaire au dépôt de la demande de brevet, doivent être incorporés à la législation internationale en matière de brevets et à la législation interne de tous les pays. C'est là une solution pour éviter des cas de biopiraterie où sont invoqués de prétendus droits sur des produits qui contiennent des matériaux illégalement ou illégitimement obtenus et utilisés.

ix) En tant que pays d'origine d'une grande diversité de cultures autochtones aux vastes possibilités commerciales et industrielles, il faut espérer que des cas similaires à celui de *Lepidium meyenii* continuent de se présenter à l'avenir. L'élaboration d'une norme sur la protection des cultures autochtones est à cet égard urgente.

x) En tant que pays d'origine, il faudrait envisager la possibilité de participer bien plus effectivement aux procédés de recherche-développement sur les plantes et matériels biologiques et, en particulier, bénéficier des avantages découlant des résultats de cette recherche-développement. À cet effet, un régime juridique national, qui prévoit des mesures d'encouragement à la coopération en matière de recherche-développement, est une nécessité.

xi) Enfin, il sera très difficile d'établir des moyens d'encouragement appropriés pour la conservation de la diversité biologique et le respect de la Convention sur la diversité biologique en général, quand se présentent, non seulement, des cas tels que l'objet examiné dans le présent rapport, mais aussi, par exemple, des situations qu'imposent les règlements européens relatifs aux nouveaux aliments (règlement (CE) n° 258/97 du 27 janvier 1997 des *Communautés européennes*) qui ont déjà annoncé des restrictions à l'exportation de la maca du Pérou vers l'Europe.

Ces initiatives compromettent toute possibilité d'exportation de produits élaborés à partir de la biodiversité péruvienne, car, étant considérés comme de nouveaux aliments ou de nouvelles plantes médicinales, il faut en prouver l'innocuité pour le consommateur, ce qui serait très coûteux et difficile pour notre pays. Ce point particulier ne traite pas de manière ponctuelle de l'objet des brevets, mais il s'ensuit un effet cumulatif – biopiraterie d'un côté, restrictions commerciales de l'autre. En substance, les possibilités de commerce durable, qui cherche précisément à valoriser la biodiversité et, partant, à en encourager la conservation et une meilleure utilisation, s'en trouvent diminuées. En dernier ressort, les engagements d'actions politiques et normatives découlant de la Convention sur la diversité biologique sont menacés, dans la mesure où concrètement, la limitation des options empêche des pays tels que le Pérou de remplir simplement leur mandat.

Lima, 8 mai 2003.

Références citées dans le présent rapport

1. Adamczyk, M. y Grote, J. 1996. Pseudomonas cepacia Lipase Mediated Amidation of Benzyl Esters. Tetrahedron Letters, Vol. 37, No. 44: 7913-7916.
2. Alvarez, C. 1993. Utilización de diferentes niveles de maca en la fertilidad de cobayos . Tesis. Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión. Facultad de Ciencias Agrícolas, Cerro de Pasco, Perú.
3. Brako L. y J.L. Zarucchi. 1993. Catalogue of the flowering plants and gymnosperms of Perú. Monograph in Systematic Botany from the Missouri Botanic Garden 45: 1-1286.
4. Cobo, B: 1956. Historia del Nuevo Mundo. Biblioteca de Autores Españoles 81: 430.
5. Condor Suriaqui, Dalmiro Anibal. 1991. Influencia de la maca en el incremento de peso en la reproducción y descendencia de borregas en la cooperativa comunal San Ignacio de Junín. Tesis para optar el título de ingeniero zootecnista en la Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión, Cerro de Pasco.
6. Chacón Roldán, G. 1961. Estudio fitoquímico de *Lepidium meyenii* Walp. Tesis, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. 43 pp.
7. Chacón de Popovici, G. 2001. Maca (*Lepidium peruvianum* Chacón). Planta milenaria del Perú, con propiedades altamente nutricional y medicinal. Lima, Perú. 225 p.
8. García, A. y V. Chirinos (eds). 1999. Manual Técnico de Producción de Maca. Recetas culinarias de la maca ¡Poderoso Reconstituyente! Agronegocios No. 4, Lima, Perú pp 217-224.
9. Instituto Geográfico Nacional. 1989. Atlas del Perú, Lima, Perú. 400 p.
10. Jerí, H. 1999. Evaluación nutricional. En: Manual técnico de producción de maca. Agronegocios No. 4, Lima, Perú. pp 108-117.
11. Johns, T. 1980. Ethnobotany and phytochemistry of *Tropaeolum tuberosum* and *Lepidium meyenii* from Andean South-America. MSc. Thesis, Univ. of British Columbia, England, 113 p.
12. Kianian S.F. & C.F. Quirós. 1991. Genetic analysis of major multigene families of *Brassica oleracea* and related species. Genome 35: 516-527.
13. Lama, G., Quispe, G., Ramos, D., Ferreyra, C., Casas, H. and Apumayta, U. 1994. Estudio de la propiedad estrogénica del *Lepidium meyenii* Walp (maca) en ratas. En: Resúmenes de los trabajos, II Congreso Nacional de Ciencias Farmacéutica y Bioquímicas “Marco Antonio Garrido Malo”, 17-21 octubre de 1994. Lima, Perú. p. 73.
14. León, J. 1964. The “Maca” (*Lepidium meyenii*), a little known food plant of Peru. Economic Botany 18(2):122-127.

15. Li, G., U. Ammermann and C.F. Quirós. 2001. Glucosinolate contents of maca (*Lepidium peruvianum* Chacón) seeds, sprouts, mature plants and several derived commercial products. *Economic Botany* 55(2):255-262.
16. Obregón, L. 1998. "Maca" Planta medicinal y nutritiva del Perú. Instituto de Fitoterapia Americano, Lima, Perú.
17. Ochoa C. y D. Ugent. 2001. Maca (*Lepidium meyenii* Walp.: Brassicaceae): A nutritious root crop of the Central Andes", *Economic Botany* 55(3):344-345.
18. Ponce, D. 1999. Avances logrados en el mejoramiento genético de la maca (*Lepidium meyenii*, Walp.) en Maca, Memoria del Primer Curso Nacional de Maca. Grupo ECO, Lima, Perú p. 67-74.
19. Pulgar, J. 1978. La Maca y el uso de la región Puna VIII. Periódico "Expreso", 4 de julio de 1978. Lima, Perú. p. 18.
20. Quirós, C., Epperson, A., Hu, J. y Holle, M. 1996. Physiological studies and determination of chromosome number of maca, *Lepidium meyenii* (Brassicaceae). *Economic Botany* 50 (2): 216-223.
21. Quirós C. y Aliaga, R. 1997. Maca (*Lepidium meyenii* Walp.). Andean roots and tubers: Ahipa, arracacha, maca and yacon. Promoting the conservation and use of underutilized and neglected crops. 21. (M. Hermann and J. Heller, eds.). Institute of Plant Genetic and Crop Plant Research, Gatersleben / International Plant Genetic Resources Institute, Rome, Italy. pp. 173-197.
22. Rea, J. 1992. Raíces andinas: Maca. Pp. 163-166 in *Cultivos marginados, otra perspectiva de 1492* (J.E. Hernández Bermejo y J.E. León, eds.) FAO, Roma.
23. Retuerto, F., De los Santos, M., Barreto, T. y Lezama, M. 1996. Efectos citostáticos del extracto etanólico de *Lepidium meyenii* W. en células meristemáticas de *Allium cepa* L. En: Libro de resúmenes, V Reunión Científica, Instituto de Investigación de Ciencias Biológicas "Antonio Raimondi" (ICBAR), 13-15 de marzo de 1996. Lima, Perú.
24. Ruiz, H. 1952. Relación histórica del viaje a los reinos del Perú y Chile, 1777-1778, Madrid Acad. de Ciencias Exactas: Fis y Nat. 1: 526.
25. Steinmetz K.A. y Potter, J.D. 1996. Vegetables, fruit, and cancer prevention; a review. *J Am Diet Assoc*, Oct 96 (10): 1027-1039. Summary only.
26. Tello, R. y Porras, M. 1999. Estudio técnico para la elaboración de licor de maca (*Lepidium meyenii* walp) por maceración. Trabajo de investigación. Universidad Nacional del Centro del Perú. Instituto de Investigación de la Facultad de Ingeniería en industrias alimentarias. Huancayo, Perú.
27. Toledo J., P. Dehal, F. Jarrín, M. Hermann, I. Al-Shehbaz and C.F. Quiros. 1998. Genetic variability of *Lepidium meyenii* and other Andean *Lepidium* species (Brassicaceae) assessed by molecular markers. *Annals of Botany* 82: 523-530.

28. Valdivia, M.E., Del Valle, J.M., Ruiz, M.A., Maima, N.V. y Poma, J.G. 1998. Efecto de la soya y maca sobre la morfología y fisiología espermática en ratones. En: VII Congreso Iberoamericano de Biología celular, Sociedad Ibero-americana de Biología celular, 26-30 de octubre de 1998. Montevideo, Uruguay.
29. Verhoeven, D., R. Goldbohm, G. van Poppel, H. Verhagen y P. van den Brandt. 1996. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. Vol. 5, Issue 9:733-748.
30. Wattenberg, L.W. 1977. Inhibition of carcinogenic effects of polycyclic hydrocarbons by benzyl isothiocyanate and related compounds. *J. Natl. Cancer Inst.*, February 1, 1977; 58(2):395-398. Summary only.
31. Wattenberg, L.W. 1983. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. *Cancer Research* 43(5):2448s-2453s. Summary only.
32. Wattenberg, LW. 1987. Inhibitory effects of benzyl isothiocyanate administered shortly before diethylnitrosamine or benzo[a]pyrene on pulmonary and forestomach neoplasia A/J mice. *Carcinogenesis* 8 (12): 1971-1973. Summary only.
33. Wattenberg, L.W. 1990. Inhibition of carcinogenesis by minor nutrient constituents of the diet. *Proc. Nutr. Soc.* July 1, 1990; 49(2):173-183.
34. Zolezzi, O. 1997. Transformación de la uña de gato y la maca en el Perú. En: Tercer Encuentro de la Agroindustria Rural. Tarapoto, Perú. pp 31-38.
35. Zúñiga, E. 1992. El cultivo de la maca (*Lepidium meyenii*, Walp.). *Agronomía*, XL (2): 54-56.

#### Liste complémentaire de références concernant la maca

1. Aguila Calderón, J. y Chacón de Popovici, G. 1998. El valor nutricional de la “maca” (*Lepidium peruvianum* Chacón) en niños anémicos por desnutrición. Trabajo presentado al II Curso nacional de maca. Huancayo, del 3 al 5 de diciembre de 1998.
2. Aliaga, R. 1999. Guía para el cultivo, aprovechamiento y conservación de la maca *Lepidium meyenii* Walpers. Convenio Andrés Bello. Santa Fe, Colombia. 50 pp.
3. Arroyo Acevedo, J. y Sandoval de Arroyo, S. 1997. Inocuidad de la maca (*Lepidium peruvianum* Chacón) con respecto a la DL50. Sección Farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
4. Bauer, R., Remiger, P. and Wagner, H. 1988. Alkamides from the roots of *Echinacea purpurea*. *Phytochemistry*, 27(7): 2339-2342. Summary only.
5. Bauer, R., Remiger, P. and Wagner, H. 1989. Alkamides from the roots of *Echinacea angustifolia*. *Phytochemistry* 28(2): 505-508. Summary only.

6. Cabieses, F. 1997. La maca y la puna. Universidad San Martín de Porres. Primera edición. Lima, Perú. pp. 65-94.
7. Capcha, R., Rojas, P., Aguilar, J. 2000. Toxicidad Aguda (DL50) para dos extractos estandarizados de *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. y un extracto de *Lepidium meyenii* (maca) rico en glucosinatos. Summary book of First International Congress FITO 2001. Lima, Perú. Pp. 159-160.
8. Castro de León, M. 1990. An Andean crop in extinction: Case of maca. *Perú Indig.* 12(28): 85-94.
9. Chacón de Popovici, G. 1990. La maca (*Lepidium peruvianum* Chacón sp.nov.) y su habitat. *Revista Peruana de Biología* 3(2) : 171-267.
10. Chacón de Popovici, G. 1997. La importancia de *Lepidium peruvianum* Chacón (Maca) en la alimentación y salud del ser humano y animal, 2000 años antes y después de Cristo y en el siglo XXI. Servicios Gráficos Romero. Lima, Perú. 137 pp.
11. Chacón de Popovici, G. 1998. Análisis cuali-cuantitativo de los 31 elementos de la “Maca” (*Lepidium peruvianum* Chacón) y otros alimentos nativos del Perú. Trabajo presentado al II Curso nacional de maca. Huancayo, del 3 al 5 de diciembre de 1998.
12. Chacón de Popovici, G. 1999a. Estudio ecológico, fitoquímico y farmacológico de *Lepidium peruvianum* Chacón (“maca”). In: *Maca: Memories of First Course on Maca.* ECO. Lima, Perú. pp. 23-42.
13. Chacón de Popovici, G. 1999b. La maca: Alimentación y salud. INDOAGRO, FONDE. Agronegocios No. 4. Lima, Perú. pp. 50-60.
14. Cicero, A., Bandieri, E., Arletti, R. 2001. *Lepidium meyenii* Walp. improves sexual behaviour in male rats independently from its action on spontaneous locomotor activity. *Journal of Ethnopharmacology* 75 (2001): 225-229.
15. Cicero, A., Piacente, S., Plaza, A., Sala, E., Arletti, R., Pizza, C. 2002. Hexanic Maca extract improves rat sexual performance more effectively than methanolic and chloroformic Maca extracts. *Andrologia* 34: 177-179.
16. Cole, R. 1976. Isothiocyanates, nitriles and thiocyanates as products of autolysis of glucosinolates in Cruciferae. *Phytochemistry* 15(5): 759-762.
17. Córdor, D. 1994. Efecto de diferentes niveles de maca en raciones de crecimiento para cuyes. [Effect of different maca (*Lepidium meyenii* WALP) levels on growth rations for guinea pigs]. In: Summary Book of research on guinea pigs. INIA. pp. 146.
18. Cuentas Jara, M.J., Domínguez Calderón, J.L., Mendoza Cabanillas, M.C., Mendoza Chávez, H., Montoya Henríquez, J.G., Mori Quispe, N. y Pérez Díaz, D.S. 2000. Efectos del extracto alcaloideo de maca (*Lepidium peruvianum* G. Chacón) en la función testicular normal y la alterada por administración de decanoato y de nandrolona. Trabajo de investigación. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Sección de Farmacología de la Facultad de Medicina Humana.



19. Dini A., Migliouolo G., Rastrelli L., Saturnino P. and Schettino O. 1994. Chemical composition of *Lepidium meyenii*. Food Chemistry 49: 347-349.
20. Ganzera, M., Zhao, J., Muhammad, I., and Khan, I. 2002. Chemical profiling and standardization of *Lepidium meyenii* (Maca) by Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography. Chem. Pharm. Bull. 50(7): 988-991.
21. Garró, V., León, E. & Julca, B. 1993. Extracción, separación e identificación por cromatografía de alcaloides de *Lepidium meyenii* WALP (maka). Summary book VI Peruvian Meeting of Pharmacy and Biochemistry. Lima, Perú. pp 50.
22. Gómez, A. 1997. Maca, Es alternativa nutricional para el año 2000. Report "Ojo con su Salud" No. 58 August 15. Lima, Perú.
23. Gonzales, A. 1995. La maca: cultivo y usos. INIA. Lima, Perú. 16 pp.
24. Gonzales, W. 1995. Cultivos andinos: La maka, alimento seleccionado con esfuerzo y sabiduría. Agroenfoque 47: 24-25. Lima, Perú.
25. Gonzales, F., Villegas, L., Cordova, A., Ruiz, A., Gonzales, C., Rubio, A. 2001a. Efecto del extracto acuoso de *Lepidium meyenii* (maca) sobre la espermatogénesis en ratas. Summary book of First International Congress FITO 2001. Lima, Perú. pp. 153.
26. Gonzales, G., Cordova, A., Gonzales, C., Chung, A., Vega, K. & Villena, A. 2001b. *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adult men. Asian Journal of Andrology 2001 Dec; 3: 301-303.
27. Gonzales, G., Ruiz, A., Gonzales, C., Villegas, L., Cordova, A. 2001c. Effect of *Lepidium meyenii* (maca) roots on spermatogenesis of male rats. Asian journal of Andrology 2001 Sep; 3: 231-233.
28. He, X., Lin, L., Bernart, M. y Lian, L. 1998. Analysis of alkamides in roots and achenes of *Echinacea purpurea* by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. Journal of Chromatography vol. 815(2): 205-211. Summary only.
29. Illescas, Ma.G. 1994. Estudio químico y fitoquímico comparativo de tres ecotipos de *Lepidium meyenii* Walp "maca" procedente de Carhuamayo (Junin). Trabajo de Aptitud Profesional para optar el título de Químico Farmacéutico, Univ. Nac. Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
30. Instituto Italo Latinoamericano (IILA). 1998. La Maca 'Il ginseng delle ande' e alter radici e tuberi andini, contributo alla conoscenza e valorizzazioni delle risorse vegetali e animali dell'America Latina. IILA. Serie Scienza no. 10. pp 24-25.
31. Jaramillo-Arango, J. 1952. Relación histórica del viage, que hizo a los reynos del Perú y Chile el botanico D. Hipolito Ruiz en el año de 1777 hasta el de 1788, en cuya epoca regreso a Madrid. Royal Academy of Exacts, Physics and Natural Sciences of Madrid. Madrid, Spain. Pp. 78-79, 121-123.
32. Jerí, H. 1995. Evaluación Químico-Farmacológico del *Lepidium meyenii* Walp (Maca maca). Cultivos andinos, special number Vol. 5, year 5, N°1. pp 74-75.

33. Johns, T. 1981. The ñu and the maca. *J. of Ethnobiology* 1(2): 208-212.
34. Johns, T. 1986. Chemical selection in Andean domesticated tubers as a model for the acquisition of empirical plant knowledge. In: *Plants in indigenous medicine and diet: Biobehavioural approaches*. Edited by N.L. Etkin. Redgrave, New York, USA. Pp 268-288.
35. King, S.R. 1987. Four endemic tuber crops: Promising food resources for agricultural diversification. En: *Mountain Research and Development*, Vol. 7, No. 1: 43-52
36. King, S.R. 1988. Economic botany of the Andean tuber crop complex: *Lepidium meyenii*, *Oxalis tuberosa*, *Tropaeolum tuberosum* and *Ullucus tuberosus*. PhD Thesis. The City University of New York. USA.
37. Kjaer A and Wagnieres M; 1971. 3,4,5-trimethoxybenzylglucosinolat a constituents of *Lepidium sordidum*; *Phytochemistry* 10, 2195-2198.
38. Kjaer A: and Schuster A., 1968. Glucosinolats in *Lepidium bonariense* L.; *Phytochemistry*. 7, 1663-1666.
39. Lehninger A. 1987. Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular [Biochemistry. Molecular basis of cellular structure and function]. Omega, S.A. Barcelona, Spain. pp 287-288.
40. León, C. 1986. Un proyecto en marcha. A project underway. *AgroNoticias* No. 83. September 1986. Lima, Perú. Pp 22-23.
41. Li, G., Ammermann, U. y Quirós, C. 2001. Glucosinolate contents in maca (*Lepidium peruvianum* Chacón) seeds, sprouts, mature plants and several derived commercial products. *Economic Botany* 55(2): 255-262.
42. Lobatón W. 1986. Maca: Mejor que el famoso ginseng coreano. Un proyecto en marcha, Maca: Maná andino. *AgroNoticias* No. 83. September 1986. Lima, Perú. pp 20-22.
43. Madrid Gironda, F. y Chacón de Popovici, G. 1998. Acción fertilizante de la maca (*Lepidium peruvianum* Chacón) en perras sin celo. Trabajo presentado al II Curso nacional de maca. Huancayo, del 3 al 5 de diciembre de 1998.
44. Marín Bravo, M. J. 2002 Estudio morfohistológico y farmacológico de *Lepidium meyenii* Walpers (maca). Tesis, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Escuela de Post Grado, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Post Grado. Lima, Perú.
45. Matos Tovar, T. 1995. Efecto de la "maca" (*Lepidium meyenii* Walp.) en la presentación de celo en vaquillas Holstein en el establo "Chacra Valdivia" Matahuasi-Concepción. Tesis. Facultad de Zootecnia. Universidad nacional del Centro del Perú. Huancayo, Perú. 78 pp.
46. Meza E. 1995. Efectos de la maca (*Lepidium meyenii* Walp.) sobre los parámetros productivos y reproductivos de cuyes raza Wanka. Tesis, Universidad Nacional del Centro del Perú. Facultad de Zootecnia. Huancayo, Perú.

47. Miura, T., Hayashi, M., Naito, Y., Suzuki, I. 1999. Antihypoglycemic effect of maca in fasted and insulin-induced hypoglycemic mice. *Journal of Traditional Medicine* 16, 93-96.
48. Molina-Torres, J., García-Chávez, A. and Ramírez-Chávez, E. 1999. Antimicrobial properties of alkamides present in flavouring plants traditionally used in Mesoamerica: affinin and capsaicin. *Journal of Ethnopharmacology* vol 64 (3): 241-248. Summary only.
49. Moreno, J. 1995. Maca (*Lepidium meyenii* Walp): Recurso genético patrimonio del Perú para la humanidad. *Agroindustriales de Productos Andinos*. Lima, Perú. 79 pp.
50. Muhammad, I., Zhao, J., Dunbar, D. and Khan, I. 2002. Constituents of *Lepidium meyenii* 'maca'. *Phytochemistry* 59: 105-110.
51. Obregón, L. 2001a. "Maca" (*Lepidium meyenii* WALP, *Lepidium peruvianum*). First International Symposium of Medicinal Plants and Phytotherapy FITO 2001. American Phytotherapy Institute. Lima, Perú. Pp 47-50.
52. Obregón, L. 2001b. Investigaciones en "Ajo" *Allium sativum* L. y "Maca". First National Course on Medicinal Plants and Phytotherapy. Conferences and Workshops. Lima, Perú. Pp 50-51.
53. Pulgar, J. 1978a. La Maca y el uso agrícola de la puna IV. Periódico "Expreso", 29 de mayo de 1978. Lima, Perú. p. 12.
54. Pulgar, J. 1978b. La Maca y la región natural puna VI. Periódico "Expreso", 20 de junio de 1978. Lima, Perú. p. 10.
55. Pulgar, J. 1978c. La Maca y la región natural puna VII. Periódico "Expreso", 26 de junio de 1978. Lima, Perú. p. 12.
56. Pulgar, J. 1978e. La Maca y el uso agrícola de la puna IX. Periódico "Expreso", 15 de julio de 1978. Lima, Perú. p. 18.
57. Química Suiza. 1998. Monografía de Presentación: Maca Andina Naturalfa. Lima, Perú.
58. Quiros, C. 1999. Genética de la maca y especies relacionadas. Curso Taller Internacional de la maca. Universidad Nacional Agraria La Molina, del 14 al 18 de julio de 1999. Lima, Perú.
59. Reyna, J., Gómez-Sánchez, I., Gagliuffi, A. and Ildfonso, C. 1995a. Cultivos Andinos parte I: Evaluación químico-nutricional de la maca (*Lepidium meyenii* WALP). *Agroenfoque* 75: 44-46. Lima, Perú.
60. Reyna, J., Gómez-Sánchez, I., Gagliuffi, A. y Ildfonso, C. 1995b. Cultivos Andinos parte II: Evaluación químico-nutricional de la maca (*Lepidium meyenii* WALP). *Agroenfoque* 76: 51-52. Lima, Perú.
61. Roberts J. and Caserio M. 1964. Basic principles of organic chemistry. W.A. Benjamin, Inc. New York. Pp. 528-536, 674-681.

62. Salas, A., Uriarte, O. 1997. Investigación de los efectos de la Maca (*Lepidium meyenii*) en la nutrición y la actividad vigorizante en ratones. Summary book of Peruvian Congress on Nutrition. Lima, Perú.
63. Solis, R. 1997. Valor Nutricional, morfología, clasificación de las especies de maca cultivadas en la zona altoandina de Pasco, su uso y formas de cultivo por la comunidad. Summary Book, IX International Congress of Andean crops. Cuzco, Perú. p. 63.
64. Sandoval, M. 1986. Virtudes fecundantes de la maca [Fertility virtues of maca]. Revista Alimentaria No. 7 : 16-18.
65. Tapia, A., López, C., Marcelo, A., Canales, M. & Aguilar, J. 2000. La maca (*Lepidium meyenii*) y su efecto anti-estrés en un modelo animal en ratones [Maca and its anti-stress effect on an animal model in mice. Acta andina (1999-2000) 8: 31-37.
66. Tello, J., Hermann, M., Calderon, A. 1992. La maca (*Lepidium meyenii* WALP): cultivo alimenticio potencial para las zonas altoandinas. Boletín de Lima No. 81: 59-66.
67. Torres, R. 1984. Estudio nutricional de la maca (*Lepidium meyenii* Walp) y su aplicación en la elaboración de una bebida base. Tesis. Universidad Nacional Agraria La Molina. Lima, Perú.
68. Torres, R., Lastarria, H., Scarpati, Z. 1986a. Estudio de los componentes de la maca (*Lepidium meyenii* WALP). Anales Científicos UNALM XXVI: 249-259
69. Torres, V., Lastarria, H. and Scarpati, Z. 1986b. Elaboración de una bebida base a partir de maca (*Lepidium meyenii* Walp). Anales Científicos UNALM XXVI: 261-270.
70. Valdivia, M. Stimulation of sperm function by a natural product derived from the peruvian herb *Lepidium meyenii* Walp "Maca". Resumen presentado en: International Conference of Reproductive Biology, Slovak Academy of Sciences, 1-3 de setiembre del 2000.
71. Vargas L. 1989. La maca: Maravilloso afrodisiaco. Revista Globo 23-09-89. Lima, Perú. pag. 14-15.
72. Vásquez de Espinosa, A. 1969. Compendio y Descripción de las Indias Occidentales. Biblioteca de Autores Españoles. Madrid, España. Pp. 330-332, 355.
73. Wattenberg, LW. 1981. Inhibition of carcinogenic-induced neoplasia by sodium cyanate, tert-butyl isocyanate, and benzyl isothiocyanate administered subsequent to carcinogen exposure. Cancer Research, August 1981, 41(2): 2991-2994. Summary only.
74. Yllescas, M<sup>a</sup>.G. 1994. Estudio químico, fitoquímico comparativo de tres ecotipos de *Lepidium meyenii* Walp "maca" procedente de Carhuamayo (Junin). Trabajo de Aptitud profesional para optar el título de Químico Farmacéutico, Univ. Nac. Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
75. Zheng, B., He, K., Kim, C., Rogers, L., Shao, Y., Huang, Z., Lu, Y., Yan, S., Qien, L. y Zheng, Q. 2000. Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats. Urology 55 (4): 598-602.

76. Zheng, B., He, K., Hwang, Z., Lu, Y., Yan, S., Kim, C. y Zheng, Q. Effect of Aqueous Extract from *Lepidium meyenii* on Mouse Behavior in Forced Swimming Test. 2002. En: Quality Management of Nutraceuticals. American Chemical Society, Washington, DC. pp. 258-268.

[Fin de l'annexe et du document]