

Convient-il de breveter les gènes ? Une analyse économique

Claude Henry

Mars 2003

Cahier n° 2003-003

LABORATOIRE D'ECONOMETRIE

1 rue Descartes F-75005 Paris

(33) 1 55558215

<http://ceco.polytechnique.fr/>

<mailto:labecox@poly.polytechnique.fr>

Convient-il de breveter les gènes ? Une analyse économique

Claude Henry¹

Mars 2003

Cahier n° 2003-003

Résumé: Les inconvénients, en particulier pour le développement de la recherche et de l'innovation, de breveter les gènes pèsent plus lourds que les avantages ; il faut par conséquent, d'un point de vue économique, ne pas breveter les gènes. Là où le mal est fait, il faut, quand cela s'avère opportun, utiliser les licences obligatoires, comme on régule les infrastructures essentielles dans les services publics en réseaux.

Abstract: The costs, in terms of inhibiting further research and innovation, of patenting genes, are larger than the benefits, in terms of added incentives to the effort of identifying genes ; it is thus economically detrimental to patent genes. For those which are already patented, compulsory licensing should be viewed as analogous to regulating the access to essential facilities in network utilities.

Mots clés : concurrence, brevet, innovation, license obligatoire, régulation

Key Words : competition, patent, innovation, compulsory licensing, regulation

Classification JEL: O31, O34, L51

¹ Laboratoire d'économétrie de l'Ecole polytechnique et Conseil d'Analyse Economique

Claude HENRY

Laboratoire d'Econométrie de l'Ecole polytechnique

CONVIENT-IL DE BREVETER LES GENES ?

Une analyse économique

1. Impacts de droits de propriété intellectuelle sur des gènes : trois exemples.
2. Facteurs économiques favorables et défavorables à l'innovation.
3. L'analyse économique des droits de propriété intellectuelle sur les gènes.
4. Coûts de transaction, antitrust et infrastructures essentielles.
5. Conclusions.
6. Bibliographie.

J'exprime toute ma gratitude à Bénédicte Callan et Dominique Foray, qui m'ont guidé sur un territoire qui m'était inconnu. Mes remerciements vont aussi à Marie-Angèle Hermitte et Christine Noiville, dont les travaux ont été de précieuses sources d'inspiration. Je suis évidemment seul responsable de ce texte.

1. Impacts de droits de propriété intellectuelle sur des gènes : trois exemples

1.1. *Les gènes BRCA1 et BRCA2 de prédisposition au cancer du sein*

Ce premier exemple concerne la société américaine Myriad Genetics, de Salt Lake City, qui possède depuis 1997 des droits conférés par des brevets américains sur les deux gènes BRCA1 et BRCA2 de prédisposition au cancer du sein (ce qui signifie que des mutations de ces gènes révèlent un risque accru de cancer du sein)¹. Les brevets couvrent aussi un test de dépistage de ces mutations. A partir de là, Myriad Genetics fait valoir son droit à l'exclusivité sur tout test impliquant les deux gènes BRCA, conformément au droit américain des brevets, ainsi qu'à la directive européenne sur la protection juridique des inventions biotechnologiques (1998/44/EC)².

Faire valoir les droits attachés à ses brevets a notamment comporté, pour Myriad Genetics, des injonctions d'avoir à cesser leurs activités, adressées en 1998 aux laboratoires engagés dans la recherche et l'expérimentation clinique de tests à partir des deux gènes BRCA. Parmi les premiers visés figurait le service de génétique clinique de l'Université de Pennsylvanie ; en dépit de l'état d'avancement des activités de ce service, y compris le suivi médical de personnes à risque, les juristes de l'Université ont conseillé à la direction d'éviter une bataille juridique avec Myriad Genetics et de cesser toute activité, même de recherche, sur les deux gènes en cause. Les responsables sanitaires du Canada ont été moins complaisants : il ne leur paraissait pas acceptable pour un service public de payer 2800 \$ par test à Myriad Genetics, comparés à un coût de 300 \$ au Canada. En France, l'Institut Curie, qui a mis au point un test plus fiable et moins coûteux que celui de Myriad Genetics, a engagé une bataille à l'Office Européen des Brevets (OEB) : avec d'autres institutions, belges, danoises et françaises, il s'oppose à deux brevets accordés par cet Office à Myriad Genetics.

¹ Pour une description plus détaillée, voir M. Cassier et J-P. Gaudillière (2001).

Une première leçon de ce cas a été tirée par l'"Advisory Committee on Genetic Testing" auprès du Secrétaire d'Etat américain à la Santé (1999) : « Des craintes se sont élevées concernant l'effet des brevets sur les gènes humains, sur les activités de tests génétiques [...]. Alors qu'en règle générale les brevets apportent une incitation à développer des applications utiles, certains détenteurs de brevets ont commencé à restreindre l'usage des gènes qu'ils ont découverts en imposant des prix très élevés pour l'attribution de licences, en imposant des licences exclusives ou en refusant purement et simplement de le faire. Les restrictions peuvent avoir des effets négatifs sur l'accès, le prix et la qualité des tests génétiques »³.

1.2. *La protéine CCR5 et la lutte contre le SIDA*

En 1995, une demande de brevet est déposée par la société américaine "Human Genome Sciences" (HGS) sur le gène codant pour la protéine CCR5, sans qu'un soit objectif ait été démontré en matière de diagnostic ou de thérapie ; il était question d'une possible action anti-inflammatoire. Pendant la période d'instruction de la demande, des chercheurs travaillant dans le cadre des "National Institutes of Health" des Etats-Unis (premier réseau de recherche public en biologie et médecine) établissent que CCR5 fonctionne comme un récepteur pour la pénétration dans les cellules du corps humain du virus HIV.

Nonobstant cette découverte, le brevet demandé est accordé à HGS et couvre toutes les fonctions du gène codant pour CCR5, et par conséquent de la protéine elle-même. L'exploitation de la découverte des chercheurs des NIH, et en particulier la commercialisation d'une nouvelle catégorie de médicaments contre le SIDA, ne

² L'article 5 de la directive établit qu' "un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel". L'Assemblée Nationale française a voté en première lecture la révision de la loi de bioéthique en adoptant une disposition explicitement contraire à l'article 5 de la directive européenne ; cependant, en droit communautaire, cet article s'impose comme les autres.

³ Des données empiriques recueillies par M.K. Cho (Stanford University) viennent confirmer ces craintes. De son enquête, dont les résultats ont été présentés à Berlin, les 24 et 25 janvier 2002, dans le cadre du séminaire *Genetic inventions, intellectual property rights and licensing practices*, organisé sous les auspices de l'OCDE, il ressort que les brevets et les licences exclusives qui leur sont attachées, ont un impact significativement négatif sur l'offre clinique de tests génétiques, et ont amené beaucoup d'unités médicales à renoncer à l'administration des tests et même à la recherche à leur sujet. Voir aussi A. Schissel, J.F. Merz et M.K. Cho (1999) ; les tests sur lesquels porte l'enquête concernent des maladies neurologiques et cardiaques, des désordres métaboliques et immunologiques et des cancers.

peuvent donc se faire que sous licence de HGS, ce qui assure à cette firme une fraction des profits réalisés sur la vente de ces médicaments. Il est difficile de comprendre qu'un brevet aussi large ait été accordé à HGS si on ne sait pas que les grands Offices de brevets, comme l'USPTO (US Patent and Trademark Office), l'OEB (Office Européen des Brevets) et leur homologue japonais, traitent un gène comme ils traitent une molécule mise au point par l'industrie chimique ou pharmaceutique : c'est une "composition de matière" ou "material compound" ; or détenir un brevet sur une "composition de matière" implique automatiquement détenir tous les droits sur toutes les applications dont elle peut un jour être le support.

1.3. Gènes codant pour des facteurs de croissance

Qu'un gène code pour un facteur de croissance signifie qu'il provoque la production d'une protéine qui va se fixer sur un récepteur à la surface d'une cellule et, à partir de là, stimuler la division cellulaire ; grâce à cet effet, on peut espérer réparer des tissus endommagés ou remplacer des tissus malades. Le facteur de croissance, c'est donc la protéine ; mais elle ne peut jouer son rôle qu'en se fixant à un récepteur sur la cellule ; elle en déclenche alors la multiplication.

L'enjeu du jugement dont il va être question ici, ce sont des gènes codant pour des facteurs de croissance qui se fixent à l'héparine présente à la surface de nombreuses cellules. Thomas Deuel (Harvard Medical School) et ses collaborateurs ont séquencé certains de ces gènes, pour lesquels ils ont demandé un brevet. En novembre 1993, l'organe d'appel de l'USPTO confirme la décision des examinateurs de l'Office, lesquels avaient rejeté la demande de Deuel pour défaut d'inventivité : le travail n'apportait rien d'assez significatif par rapport à l'état des connaissances scientifiques et techniques disponibles au moment où il avait été réalisé.

Saisie en appel, la Court of Appeals for the Federal Circuit (cour fédérale spécialisée dans les litiges de propriété intellectuelle) renverse en 1995 le jugement de l'USPTO. Elle ne conteste pas que la littérature scientifique à la disposition de Deuel suggérait la marche à suivre et l'appliquait à une autre lignée de molécules, mais affirme que cela ne suffit pas pour réduire la portée des résultats de Deuel au point de les rendre non brevetables. De façon surprenante, la Cour va alors accorder à Deuel un

brevet, non seulement sur les gènes qu'il a séquencés, mais sur tous les gènes ayant le même effet ; on ne sait pas exactement combien cela fait de gènes, mais on sait que cela en fait beaucoup. Paradoxalement, la Cour reconnaît dans le même temps que cela revient à breveter « l'idée générale de codage de ces protéines, toutes les solutions du problème »⁴.

Cet exemple illustre une dérive fréquente des Offices de brevets : traiter comme pionnière une invention au mieux marginale, mais adossée à des découvertes quant à elles pionnières. Si l'analyse économique recommande, sous certaines conditions, sur lesquelles nous reviendrons dans la suite, d'accorder des brevets extensifs à des inventions pionnières, elle n'étend certainement pas cette recommandation à des inventions moins significatives. Mais il se fait qu'ici – et c'est un cas inévitablement fréquent – l'invention⁵ en cause est à la frontière entre ce que Dominique Foray (2002) appelle la "science ouverte" et la "science IPR"⁶. La "science ouverte", c'est celle dont il est rendu compte dans les revues scientifiques ; elle est librement à la disposition de tous. La "science IPR", c'est celle où les brevets et licences (et quelques autres instruments juridiques de moindre importance) assurent certes la divulgation des résultats, mais aussi l'interdiction de tout usage non autorisé par les détenteurs des brevets. Deuel et ses collaborateurs ont travaillé à la frontière de la "science ouverte", s'appuyant notamment sur un certain nombre de découvertes qui, elles, méritent le qualificatif de pionnières, et de la "science IPR" à laquelle ils ont choisi de se rattacher. La Cour a rémunéré à leur profit la "science ouverte" sur laquelle ils s'appuient. C'est une frontière bien arbitraire pour sanctionner un tel usage, et il n'est pas étonnant que beaucoup d'autres brevets extensifs aient aussi été accordés à très mauvais escient : il ne manque pas de "science ouverte" à laquelle s'adosser pour faire entrer avant les concurrents un sujet dans la "science IPR".

Pour évaluer ces trois exemples, et tous les problèmes et enjeux qu'ils représentent pour les biotechnologies il nous faut au préalable rappeler les principales

⁴ Le texte complet du jugement est reproduit aux pages 590 à 601 de l'ouvrage monumental de R.P. Merges (1997) ; la citation est extraite de la page 698.

⁵ En principe, seules les inventions sont brevetables. Or ici, il s'agirait plutôt de découverte ; mais pratiquement, depuis une vingtaine d'années, cette distinction n'existe plus ni pour les Offices de brevets, ni pour les tribunaux.

⁶ IPR pour "intellectual property rights".

leçons de l'analyse économique de l'innovation, et, en particulier, des droits de propriété intellectuelle.

2. Facteurs économiques favorables et défavorables à l'innovation

« La croissance économique comporte une interaction bilatérale entre technologie et vie économique : le progrès technologique transforme le système économique même qui le crée » Aghion et Howitt (1998, page 1). Il s'agit donc de croissance endogène, laquelle constitue le cadre le plus adapté pour étudier les ressorts et les effets de l'activité inventive (ou innovatrice) et du progrès technologique.

Dans ce cadre, deux formes de concurrence sont à l'œuvre. D'une part, la concurrence pour réaliser l'innovation et en tirer profit⁷ ; à l'extrême, c'est la destruction créatrice de Schumpeter. D'autre part, la concurrence sur le marché des produits, c'est-à-dire des biens ou services que l'innovation contribue à créer ou à améliorer, ou dont elle réduit les coûts de production. Depuis Schumpeter, il est reconnu que la concurrence pour l'innovation favorise la diversité et l'intensité de celle-ci. Quant à la concurrence sur le marché des produits, les avis sont partagés. Il est clair que la perspective d'une forte concurrence après innovation (*ex-post*) est moins motivante que celle d'un marché protégé ; Schumpeter lui-même voyait dans le monopole *ex-post* – au moins temporaire – la structure du marché des produits la plus favorable à l'innovation. Cependant, plus récemment, on a reconnu qu'une forte concurrence avant innovation (*ex-ante*) – il s'agit toujours de la concurrence sur le marché des produits – incite les entreprises à innover dans l'espoir d'échapper ainsi au "coude à coude"⁸. Comme la concurrence *ex-post* à une étape est la concurrence *ex-ante* à l'étape suivante, il y a deux effets en sens contraires, dont aucun ne doit être négligé, sans en outre perdre de vue que la concurrence sur le marché des produits est en elle-même plus favorable aux consommateurs qu'une situation de monopole.

⁷ Ou en tirer réputation, dans le cas d'institutions de recherche et développement dont le profit n'est pas la motivation première ("science ouverte").

⁸ Traduction libre de l'expression "neck and neck competition" utilisée dans P. Aghion, C. Harris, P. Howitt et J. Vickers (2001), ainsi que dans P. Aghion, N. Bloom, R. Blundell, R. Griffith et P. Howitt (2001). D'autres données empiriques sont analysées dans S. Nickell (1996).

Enfin, dernier ressort, et non le moindre, de la croissance endogène : la connaissance accumulée au fil des innovations passées est un bien public⁹ sur lequel fonder les innovations ultérieures. Toute restriction d'accès à ce bien public est contre-productive. Qu'une "invention permette à d'autres innovateurs de se mettre au travail sur l'invention suivante"¹⁰, est un moteur essentiel de la croissance, dans la réalité comme dans les modèles de croissance.

En résumé, sont favorables à l'innovation :

- (1) la concurrence pour l'innovation ;
- (2) la concurrence *ex-ante* sur le marché des produits ;
- (3) la diffusion de la connaissance accumulée à l'occasion des innovations antérieures ;
- (4) la protection contre la concurrence *ex-post* sur le marché des produits.

La condition (4) s'oppose à la condition (2), mais aussi à la condition (3), dans la mesure où la libre disposition de la connaissance attachée à une innovation intensifie la concurrence sur le marché des produits de cette innovation. Ces contradictions peuvent être surmontées par des contributions publiques qui se substituent, en tant qu'instrument d'incitation et de financement, à la protection contre la concurrence *ex-post*¹¹ ; il existe diverses manières de formater ces contributions pour maximiser leur capacité d'incitation dans des contextes d'asymétrie d'information (Gallini et Scotchmer, 2002). Cependant comme il s'agit d'un instrument imparfait, les autorités publiques n'échappent pas à la nécessité d'accepter certaines formes de restriction de la concurrence *ex-post*.

Encore ne doivent-elles pas perdre de vue les coûts pour la société résultant des imperfections dont ce second instrument n'est pas, lui non plus, exempt : la restriction de concurrence entraîne des pertes pour les consommateurs sur le marché *ex-post* ; et si, comme c'est souvent le cas, la restriction de la concurrence est obtenue par un

⁹ Au sens économique de bien public (dont l'utilisation par l'un ne diminue pas les possibilités d'utilisation par les autres), mais pas nécessairement au sens juridique.

¹⁰ P. Aghion et P. Howitt (1998), page 54. Reprenant une expression de I. Newton, S. Scotchmer (1991) intitule son article de synthèse dans le *Journal of Economic Perspectives*, "Standing on the shoulders of giants : cumulative research and the patent law".

¹¹ Ces contributions sont loin d'être négligeables. Par exemple, Katz et Ordover (1990) citent à propos des Etats-Unis des taux de subvention publique, pour le financement de la recherche privée, supérieurs à 40 %.

monopole temporaire d'utilisation de certaines connaissances, ce sont à la fois les conditions (1), (2) et (3) qui sont affectées dans un sens défavorable à l'innovation. Restreindre la concurrence *ex-post* par un monopole d'utilisation de certaines connaissances n'était pas l'approche recommandée par Schumpeter ; c'est une approche socialement beaucoup plus coûteuse que d'accorder un monopole de fabrication et de vente de certains produits. Comme l'écrit l'historien Paul David (1993), c'est une approche qui empêche que « les éléments de connaissance soient rapidement réarrangés et recombinaés sur des trajectoires nouvelles et fécondes »¹². La diversité des acteurs, des initiatives qu'ils ont l'idée de prendre, des voies qu'ils pensent et se décident à explorer, a toujours été plus favorable à l'innovation que l'exercice d'un pouvoir de monopole.

L'instrument le plus communément utilisé pour accorder un monopole (temporaire) d'utilisation de certaines connaissances est le brevet. Il est caractérisé par sa durée (de 20 à 25 ans) et son extension (ou étendue), celle-ci pouvant souvent être mesurée par le degré minimum de différenciation - verticale, horizontale ou en coût de production - qu'un nouveau produit, pour être admis sur le marché sans contrevenir au brevet considéré, doit présenter par rapport aux produits couverts par celui-ci. Il y a ainsi une zone de protection en dehors de laquelle les concurrents doivent se positionner pour innover à leur tour ; leurs efforts peuvent néanmoins être facilités par la description claire, et suffisamment documentée, de ses méthodes et résultats que le détenteur du brevet a dû rendre publique. Si l'extension du brevet n'est pas excessive, cette révélation de l'information pertinente est un meilleur tremplin pour l'innovation ultérieure que le secret, qui pourrait être utilisé comme moyen de protection en l'absence de brevet. En revanche, si l'extension est excessive, elle va réserver au détenteur de brevet ou à ses licenciés toute possibilité ultérieure d'innover dans tout le champ couvert, situation dont on a rappelé à quel point elle est en général défavorable à l'innovation¹³.

¹² Des licences non exclusives peuvent dans une certaine mesure y remédier ; mais un détenteur de brevets, cherchant à maximiser le profit qu'il peut en tirer, préférera en général des licences exclusives ; voir ci-dessous.

¹³ D'une analyse minutieuse, tant sur le plan juridique qu'économique, de l'extension des brevets accordés aux Etats-Unis, Merges et Nelson (1990) tirent la conclusion que « lorsqu'un brevet étendu est accordé, son extension même diminue l'incitation pour d'autres à "rester dans le jeu de l'invention", en comparaison d'un brevet dont les revendications sont mieux ajustées aux véritables résultats de l'inventeur.

Comment calibrer correctement l'extension d'un brevet ? A cette question, beaucoup d'articles de la littérature économique sont consacrés¹⁴. La principale conclusion qui s'en dégage est qu'une extension large n'est véritablement justifiée que pour une invention pionnière (elle ouvre un nouveau champ de connaissances ou d'applications), d'autant plus qu'elle est coûteuse à mettre au point et peu rentable directement, à condition que des recherches ultérieures qu'elle rend possibles ou facilite techniquement ne s'en trouvent pas bloquées. Ainsi le brevet Boyer et Cohen¹⁵ couvre-t-il une invention réellement pionnière et d'une très grande utilité comme outil de recherche ; ses propriétaires ont largement accordé des licences non exclusives, à des prix modérés, et ne se sont jamais opposés à une utilisation gratuite dans le cours de recherches sans but lucratif. Cependant, rendre une invention pionnière librement et gratuitement disponible est encore plus efficace pour le développement des recherches ultérieures : c'est le cas de la méthode Kohler et Milstein (1975) pour la production in vitro d'anticorps monoclonaux, méthode qui a ouvert des possibilités profondément nouvelles non seulement en recherche fondamentale, mais aussi pour la mise au point d'outils de dépistage très précis ; les travaux de Kohler et Milstein ont été entièrement financés par le Laboratory of Molecular Biology, Cambridge (U.K.), où ils travaillaient ; ils ont été récompensés par le prix Nobel de médecine.

Une autre conclusion importante de la littérature économique, c'est qu'il faut être d'autant plus prudent dans l'attribution d'un brevet que l'invention qui en bénéficie commande un large champ d'activités de production ou de recherche, au sens où les produits qu'elle permet de fabriquer n'ont pas de substituts – ou seulement des substituts éloignés – ; où les voies des recherches qu'elle ouvre dépendent entièrement – ou très fortement – d'elle. Comme l'indiquent deux membres du Bureau de la concurrence de la Federal Trade Commission (c'est l'autorité antitrust américaine, avec le Département de la Justice) : «L'existence d'un pouvoir de marché au sens de

¹⁴ Les suivants sont parmi les plus significatifs : N. Gallini et S. Scotchmer (2002), voir note 13. R.P. Merges et R.R. Nelson (1990), voir note 16. S. Scotchmer (1999a), H.F. Chang (1995) et V. Denicoló (2002).

¹⁵ H. Boyer (University of California at San Francisco) et S. Cohen (Stanford University) ont été les premiers à transférer de manière artificielle un fragment d'ADN étranger dans des bactéries, qui dès lors peuvent produire à volonté certaines protéines de l'organisme d'où est issu le fragment d'ADN ; c'est le processus fondamental du génie génétique.

l'antitrust doit être déterminée en évaluant la présence sur le marché de substituts proches » (W. K. Tom et J. A. Newberg, 1998, page 346).

Un brevet qui accorde un pouvoir de monopole trop fort peut donner lieu à de nombreuses perversions. Il peut ne pas être exercé, pour bloquer tout développement qui susciterait de la concurrence à un produit déjà vendu par le titulaire du brevet¹⁶. Ou bien il peut être exercé à des fins bien différentes de celles que les lois sur la protection de la propriété intellectuelle ont en vue. Ainsi, au cours des années qui ont suivi la création, en 1980 aux Etats-Unis, de la "Court of Appeals for the Federal Circuit"¹⁷, de nombreuses entreprises, au premier rang desquelles les grandes entreprises électroniques comme Texas Instruments et Intel, encouragées par les tendances qui se dégagent des premières décisions de la Cour, ont fait le toilettage de leurs réserves de brevets dormants (par centaines) pour sélectionner ceux qui leur paraissaient avoir désormais de bonnes chances d'être déclarés enfreints par les juges ; au terme des procédures judiciaires, les condamnés qui le pouvaient ont payé des dommages et éventuellement acheté des licences, ceux qui ne le pouvaient pas ont disparu. Ainsi Texas Instruments a-t-elle rétabli une situation financière par ailleurs très compromise. Ces cas sont nombreux¹⁸, et ils alimentent une tendance croissante à la judiciarisation de l'exercice des droits de propriété intellectuelle aux Etats-Unis, où le coût annuel des procédures (sans inclure les dommages accordés) dépasse 1 milliard de dollars¹⁹.

La majorité des brevets, cependant, soit sont utilisés directement par leurs détenteurs, soit sont le support de licences exclusives. Un même brevet peut engendrer

¹⁶ C'est l'effet Arrow, mis pour la première fois en évidence dans Arrow (1962).

¹⁷ Auparavant, les conflits de propriété intellectuelle étaient jugés en appel par des tribunaux très divers, qui produisaient une jurisprudence assez incohérente. La jurisprudence de la CAFC est certainement beaucoup plus cohérente, mais en moyenne beaucoup plus favorable aux détenteurs de brevets : dans une proportion beaucoup plus grande des conflits opposant un détenteur de brevet et une entreprise accusée d'avoir enfreint celui-ci, non seulement il est donné raison au premier, mais des indemnités pour dommages lui sont accordées, pour des montants inimaginables auparavant.

¹⁸ Sur les entreprises de biotechnologie qui acquièrent des brevets pour bloquer des changements, voir Guenin (1996).

plusieurs licences exclusives, soit par zone géographique, soit par type d'utilisation : ce qui importe, c'est d'éviter la concurrence entre licenciés, qui diminuerait leurs perspectives de profits, et donc le prix de ventes des licences. La diffusion de licences non exclusives est beaucoup moins fréquente ; c'est pourtant elle qui serait la plus favorable à une utilisation large de l'invention protégée par le brevet en cause. Ce souci a guidé Lord Hoffman dans le jugement rendu en 1997 dans *Biogen Inc v. Medeva Plc* par la cour suprême du Royaume-Uni, laquelle est constituée des "Lords Justice" de la Chambre des Lords : « Il faut veiller à n'étouffer ni les recherches ultérieures ni une saine concurrence en permettant à la première personne qui a trouvé un moyen de réaliser un objectif manifestement désirable, de monopoliser toute autre voie d'en réaliser un autre »²⁰.

3. L'analyse économique des droits de propriété intellectuelle sur les gènes

Un brevet sur un gène est le plus souvent un "brevet de produit"²¹. Il traite le gène comme une "composition de matière", et par conséquent accorde au bénéficiaire le contrôle de toutes les fonctions du gène et de toutes les applications que permettront ces fonctions, même si elles restent pour l'essentiel inconnues au moment où le brevet est accordé. Certes les gènes sont des molécules chimiques. Mais, du point de vue du fonctionnement d'un organisme vivant, ce sont avant tous des supports d'information et des donneurs d'ordre, des codes qui contrôlent et induisent des activités biologiques essentielles, complexes et diversifiées.

Cette information n'est pas inventée par les chercheurs, elle est découverte et enregistrée. Information, découverte : double raison légale pour ne pas breveter. Mais

¹⁹ D'après J. Lerner (1995), l'information est extraite de la page 470 ; cela équivaut, indique Lerner, au quart des dépenses des entreprises américaines en recherche de base. Il ajoute (p.472) : « Cette enquête a montré que le temps et les frais envisagés dans des conflits de droits de propriété intellectuelle sont un important facteur dans la décision de poursuivre une innovation, pour 55 % des entreprises employant moins de 500 personnes, et pour 33 % des entreprises dépassant ce seuil. En général les petites entreprises pensent que leurs brevets sont enfreints plus fréquemment que pour les grandes entreprises, mais sont considérablement moins inclinées à engager des poursuites judiciaires ».

²⁰ C'est très exactement la thèse de l'Institut Curie à propos des tests BRCA (voir exemple 1.1).

²¹ Quand ce n'est pas le cas, le bénéficiaire demande – et obtient en général – toute une batterie de brevets dont l'effet conjoint assure plus ou moins le même degré de contrôle ; c'est ce qui s'est passé aux Etats-Unis pour BRCA1 et BRCA2.

il y a longtemps que les Offices de brevets, souvent suivis, voire précédés, par les tribunaux, ont affaibli certaines des exigences fondamentales formulées dans les lois sur la protection de la propriété intellectuelle²². Cela passe par des distinctions qui ne sont pas évidentes pour qui ignore leur contexte historique. Une des plus cruciales, dans le domaine de vivant, est reprise dans l'article 5 de la directive sur la protection juridique des inventions biotechnologiques (98/44/EC) : « Le corps humain et la simple découverte de l'un de ses éléments, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, ne peuvent pas constituer des inventions brevetables. Cependant, un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel »²³. Sur le plan légal, il ne nous appartient pas de qualifier cette distinction ; sur le plan biologique, un gène isolé et purifié n'est pas identique à un gène dans un organisme ; mais sur le plan économique, la distinction entre gène dans un organisme et gène isolé n'a plus guère de pertinence, du fait que cloner et séquencer un gène est devenu une opération routinière et peu coûteuse, et n'est même plus nécessaire dans des espèces, comme l'homme, pour lesquelles le séquençage complet du génome est achevé et les résultats en libre circulation.

Isoler et caractériser un gène n'est donc pas une "invention pionnière" et n'est pas particulièrement coûteux. On n'est manifestement pas dans une situation où des économistes recommandent un brevet extensif. Un brevet étroit serait-il plus adéquat ? Il est tout simplement impossible car, comme nous l'avons vu, breveter un gène, c'est breveter toutes ses potentialités, en matière de maladies mais aussi de réactions à un médicament, lesquelles varient fortement entre individus (de l'insensibilité à une surréaction parfois très dangereuse), en matière de diagnostics, de thérapie génique ou

²² On peut aussi mentionner l'"inventivité" et l'"utilité pratique" ; elles sont en principe requises pour la délivrance d'un brevet ; en pratique, on trouve presque toujours de bonnes raisons de les reconnaître à une demande. L'exemple (1.3) de la section 1 illustre le laxisme en la matière des juges de la Court of Appeals for the Federal Circuit. R.P. Merges (1997) étudie de manière approfondie l'évolution de la jurisprudence vis-à-vis des exigences fondamentales du droit de la propriété intellectuelle ; voir note 4.

de production de médicaments (voir les exemples 1.2 et 1.3). Un brevet sur un gène ne peut donc être qu'extensif, et c'est la nature qui détermine son extension, ce qui, accessoirement, confirme que caractériser un gène n'est pas une invention. Et comme, dans tous ses rôles, le gène n'a pas de substitut, on est dans une situation où, du point de vue de l'analyse économique, les conséquences d'un brevet extensif sont les plus défavorables. La conséquence logique est qu'il faut ne pas breveter les gènes²⁴. Economiquement, un brevet sur un gène est comme un passage dont le franchissement est indispensable aux paysans des campagnes environnantes pour vendre leurs productions en ville, et dont le propriétaire peut interdire l'accès ou ne l'autoriser que moyennant un octroi discrétionnaire ; on sait que pareille situation n'a jamais été favorable au commerce.

²³ Cet article fait directement écho à une déclaration commune en 1998 de l'USPTO, de l'EPO et de l'Office japonais des brevets : « Des produits naturels purifiés ne sont considérés dans aucune des trois lois comme des produits de la nature ou des découvertes, parce qu'ils n'existent en fait pas dans la nature sous une forme isolée. Ils sont au contraire traités, du point de vue de leur brevetabilité, comme des substances biologiquement actives ou des composés chimiques, et ils sont brevetables au même titre que des composés chimiques ». Traduit de *Bio-Science Law Review* (2000), 3 (5) : 199-204.

²⁴ De son côté S. Scotchmer (1999) argumente que «si une invention pionnière est peu coûteuse à mettre au point, alors il est socialement préférable de ne pas la protéger »(p.17).

4. Coûts de transaction, antitrust et infrastructures essentielles

La réalité en matière de brevets sur les gènes est à l'opposé de la rationalité économique. Un rapport de 2002 pour la "Nuffield Foundation" évalue à plus de 50 000 le nombre de brevets accordés ou demandés sur des séquences ou séquences partielles de gènes. Le nombre réel est sans doute sensiblement plus élevé car les deux firmes américaines Incyte Pharmaceuticals et Human Genome Sciences, à elles seules, en ont réclamé respectivement 4500 (répartis entre 570 brevets) et 34 000 (répartis entre 450 brevets). C'est véritablement une course à la confiscation des gènes en rafales. Il n'est pas étonnant dans ces conditions que la très grande majorité des entreprises américaines de biotechnologies interrogées par les National Health Institutes (NIH) en 1998, se soient plaintes de ce que la prolifération des brevets en amont de leurs recherches contrariait l'avancée rapide de celles-ci, et que la situation allait s'aggravant²⁵.

Ce n'est pas que ces entreprises remettent en cause le fait de breveter des gènes ; mais, dans la conduite de leurs affaires, elles subissent de plus en plus négativement les conséquences de ces pratiques, qu'elles n'avaient pas anticipées. Des brevets, s'ils ont été judicieusement attribués et s'ils sont bien utilisés, sont les supports d'échanges de droits à utiliser des éléments de connaissance. Mais, outre que tous les brevets ne sont pas judicieusement attribués ou bien utilisés, les coûts de transaction (y compris ceux attachés à la conduite des conflits judiciaires) deviennent très lourds lorsque chaque projet exige beaucoup d'échanges, que les droits sont très fragmentés et - ce n'est pas rare - pas correctement ajustés les uns aux autres. Même les arrangements entre entreprises sous forme de licences croisées et autres dispositions pour "naviguer dans les buissons de brevets" trouvent ici leurs limites²⁶.

²⁵ Le réseau des NIH est l'acteur public le plus puissant et le plus productif de la recherche biologique et médicale américaine. Il est un des premiers détenteurs de brevets biotechnologiques aux Etats-Unis, et le rapport vise précisément à dégager des règles pour une utilisation de ces brevets (comme de ceux des chercheurs externes financés par des fonds NIH) plus rationnelle et plus conforme à l'intérêt public que précédemment.

²⁶ Cela est très bien montré par C. Shapiro (2000), voir aussi le rapport de J. Tirole au Conseil d'Analyse Economique.

Le nombre et la fragmentation n'expliquent pas à eux seuls la difficulté et le coût des échanges. Les comportements des acteurs sur ce marché sont également en cause. Dans leur enquête, les NIH ont en effet observé que les offreurs de licences surévaluaient systématiquement ce qu'ils avaient à offrir, et les demandeurs sous-évaluaient presque aussi systématiquement ce qu'ils désiraient acquérir ; comportements peu compatibles avec la bonne fin de transactions sur un marché. Et aussi qu'aux exigences pécuniaires se superposaient fréquemment des exigences de contrôle sur les résultats potentiels des travaux utilisant les connaissances ou instruments de recherche couverts par les licences. Ces exigences sont particulièrement incommodes pour des chercheurs universitaires, qui voient ainsi leur revenir en boomerang la logique du modèle de "science IPR", modèle que beaucoup d'entre eux ont adopté avec enthousiasme après la promulgation du Bayh-Dole Act en 1980²⁷ : une fois les résultats potentiels d'un projet hypothéqués auprès d'une entreprise, il est très difficile de convaincre un sponsor, ou d'autres entreprises de le cofinancer ; il est aussi plus difficile d'acquiescer d'autres licences. D'une manière générale, les entreprises ne sont plus disposées à accorder à des universitaires, qui ont adopté leur approche commerciale, les facilités qui étaient auparavant fréquemment consenties en matière d'utilisation de droits de propriété intellectuelle.

Que, dans un champ de recherche et d'application, les droits de propriété intellectuelle soient nombreux et fragmentés est toujours un handicap. En réponse à une enquête conduite par l'OCDE (2002), les entreprises de biotechnologie interrogées indiquent qu'elles évitent de s'investir dans des domaines où trop de brevets viennent leur barrer la route. Le handicap est d'autant plus fort qu'il y a dans ce champ un grand besoin de flexibilité. C'est précisément le cas des biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique. Aussi, dans une phase préliminaire de la mise au point de nouveaux médicaments, un laboratoire pharmaceutique va investiguer un grand nombre de candidats médicaments et un grand nombre de récepteurs à la surface de cellules pour déterminer les paires qui interagissent. En matière de tests aussi, des technologies

²⁷ Nommé d'après le représentant Bayh et le sénateur Dole, cette loi, votée par le Congrès en 1980, autorise et encourage la prise de brevet pour des résultats de recherches financées sur fonds publics fédéraux.

comme les "DNA chips"²⁸ comportent un potentiel considérable de diagnostic simultané de nombreuses formes de cancer, par exemple, car ils permettent l'analyse simultanée de milliers de gènes ; et la dépendance des maladies à des gènes nombreux est la règle et non l'exception. Et quand le "Program for Appropriate Technology in Health" (PATH), qui est une institution internationale sans but lucratif d'aide sanitaire aux pays en développement, a voulu soutenir le développement de vaccins contre certaines formes de malaria (*Malaria Vaccine Initiative*), ses promoteurs ont découvert que l'antigène MSP-1 produit par le parasite de la malaria, crucial pour le développement de vaccins, dépendait d'au moins 22 brevets, souvent imprécis et se recouvrant partiellement les uns les autres (tant les rédacteurs que les examinateurs avaient fait peu d'efforts pour des brevets dont la valeur commerciale leur paraissait douteuse). Comme l'indique le Rapport Nuffield : « Il a fallu des ressources et un temps considérable à PATH pour mener avec les propriétaires des brevets les négociations au terme desquelles des accords pouvaient être signés, permettant le démarrage effectif de l'Initiative »²⁹.

Les considérations analytiques et pratiques qui précèdent établissent qu'il est antiéconomique de breveter les gènes. Mais nous avons vu aussi que beaucoup le sont, ou en passe de l'être. Que faire alors lorsqu'un gène est breveté et ne fait pas l'objet de licences largement diffusées, c'est-à-dire, en terme économiques, lorsqu'il fonctionne comme un monopole incontournable (pas de substituts). Pour l'économiste, il constitue alors une infrastructure essentielle – essentielle car indispensable à la poursuite d'activités elles-mêmes socialement essentielles (ici touchant à la santé) dont l'accès est refusé par celui ou ceux qui la contrôlent ; c'est une forme particulièrement dommageable d'abus de position dominante³⁰. La réaction habituelle vis-à-vis de pareil abus, c'est soit la condamnation du contrevenant par une autorité antitrust, soit la mise sous la tutelle d'un régulateur qui impose l'accès refusé et fixe un plafond de prix ("*price cap*"). C'est ainsi que sont gérées, tant en Amérique

²⁸ « Si le "DNA chip" tient ses promesses, il permettra aux cliniciens ou même aux patients eux-même de tester rapidement et à bas coût 20 000 à 30 000 propriétés génétiques à partir d'une goutte de sang ou de quelques cheveux », p.11 du *Ontario Draft Report to Premiers* (2002), voir note 40.

²⁹ Nuffield Council on Bioethics (2002), p.44 ; voir note 30.

³⁰ Pour une vision plus complète sur les abus de position dominante, voir notamment W. K. Tom et J. A. Newberg (1998), note 20.

qu'en Europe, les infrastructures de services publics lorsqu'elles sont des monopoles naturels, comme les rails de chemins de fer ou le réseau de transport d'électricité, auxquels les régulateurs respectivement compétents assurent l'accès à des prix qu'ils ont le pouvoir de plafonner. Dans les services publics comme en matière d'innovation, il y a des problèmes d'incitations à développer les infrastructures ; il ne viendrait pourtant plus à l'idée de personne de les résoudre au moyen de monopoles privés non régulés sur ces infrastructures³¹. On remarquera aussi que le Département américain de la Défense n'a jamais accepté d'être gêné par des problèmes de droits de propriété intellectuelle sur des technologies dont le développement lui paraissait important et pressant, en ce qui concerne les avions et les semi-conducteurs par exemple ; au besoin il a imposé des licences croisées (voir notamment R.P. Merges et R.R. Nelson, 1990, note 16).

Est-ce que ce qui est considéré comme évident dans les transports ou l'énergie, ou dans la défense, serait déplacé en matière de santé, un secteur pourtant encore plus essentiel pour tous, et un secteur pesant fortement sur les finances publiques, sur lesquelles on laisserait des détenteurs de brevets abusifs avoir un droit de tirage³² ? L'instrument d'une régulation appropriée existe : c'est la licence obligatoire. Bien que, dans les instances internationales, les Américains fassent mine de les avoir en horreur, certains de leurs plus grands juristes les ont recommandées, par exemple J.H. Barton (1995), et elles ont été largement utilisées aux Etats-Unis même pour trancher des conflits entre protection de la propriété intellectuelle et protection de la concurrence, ainsi qu'on le voit notamment dans les travaux empiriques de F.M. Scherer (1998)³³. Ce qu'en particulier montrent ces travaux, c'est qu'imposer des licences obligatoires n'a, statistiquement, aucun effet dissuasif sur la propension à innover des entreprises concernées. L'expérience canadienne quant à elle montre que la menace de licences obligatoires peut amener une entreprise titulaire d'un brevet à accepter d'accorder des

³¹ Pour approfondir cette question voir C. Henry et M. Matheu, (2001) sur les nouvelles régulations des services publics.

³² A cet aspect des choses, le Canada paraît plus sensible que les Etats-Unis, comme l'atteste le rapport *Genetics and gene patenting : charting new territory in healthcare*, Ontario Draft Report to Premiers (2002) Toronto.

³³ Voir note 20 ci-dessus. Pour une justification de l'instrument dans un cadre théorique cohérent, voir P. Tandon (1982).

licences à des conditions beaucoup plus raisonnables que celles qu'elle avait d'abord envisagées³⁴. En Europe, l'instrument n'a été utilisé qu'occasionnellement. Mais rien n'interdit d'en organiser l'utilisation, qu'autorisent explicitement les accords internationaux en matière de propriété intellectuelle³⁵ ; cette compatibilité a été confirmée à la conférence de l'Organisation mondiale du commerce à Doha, en 2001, avec une référence particulière aux préoccupations sanitaires. Il n'est pas inintéressant d'observer qu'aux Etats-Unis, les NIH veulent désormais mettre en œuvre systématiquement le pouvoir dont ils disposent pour imposer aux chercheurs, internes et externes, qui obtiennent des brevets à partir de recherches financées sur fonds NIH, une large diffusion de leurs résultats, lorsque ceux-ci sont importants pour des recherches subséquentes³⁶.

³⁴ Les Etats-Unis ne se sont pas gênés pour menacer la société Bayer de suspension de son brevet lors des attaques à l'anthrax en 2001 ; Bayer contrôle en effet le seul remède efficace contre l'anthrax ; l'antibiotique Cipro.

³⁵ Appelés TRIPS (*Agreement on Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights*) ou ADPIC (Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce), ils datent de 1994 et s'appliquent à tous les membres de l'OMC.

³⁶ NIH (1998), Appendix D, "Analysis of NIH options under current law" ; voir note 30.

5. Conclusions

Sur la seule base de l'analyse économique⁴⁶, nous avons montré que

- (1) Les inconvénients, en particulier pour le développement de la recherche et de l'innovation, de breveter les gènes pèsent plus lourds que les avantages ; il faut par conséquent, d'un point de vue économique, ne pas breveter les gènes.

- (2) Là où le mal est fait, et quand il n'est pas possible de révoquer les brevets accordés, il faut mener une politique d'incitation et, quand cela est nécessaire, d'obligation de diffusion des connaissances brevetées ; la licence obligatoire est un instrument disponible à cet effet, dont l'utilisation est comparable à la régulation des infrastructures essentielles dans les services publics.

(3) L'Office des brevets européen et la Commission européenne (qui a eu l'initiative de la directive 98/44/EC sur la protection des inventions biotechnologiques) ont exagérément suivi la tendance américaine à accorder trop facilement des brevets dans des conditions injustifiées, où les inconvénients l'emportent sur les avantages³⁷. Ceci sert d'autant moins les intérêts européens bien compris que ces brevets sont souvent demandés par des entreprises américaines qui cherchent à étendre en Europe les avantages indus qui leur ont été consentis aux Etats-Unis. Ceci ne suggère en aucune façon que les arguments économiques, auxquels nous devons nous cantonner dans ce texte, ont plus de poids que les autres.

³⁷ 47 A ce sujet, voir aussi C. Noiville (1997), *Ressources génétiques et droit : Essai sur les régimes juridiques des ressources génétiques marines*, Pedone, Paris ; en particulier les pages 95-96 sur la brevetabilité de l'animal, et 135-138 sur l'attribution de brevets extensifs à des "inventions" prétendument pionnières.

6. Bibliographie

- Aghion P., C. Harris, P. Howitt and J. Vickers (2001), "Competition, imitation and growth with step-by-step innovation", *The Review of Economic Studies*, 68(3) : 467-492
- Aghion P. and P. Howitt (1998), *Endogenous growth theory*, MIT Press, Cambridge (Mass),
- Aghion, P. and J. Tirole (1994). "The Management of Innovation." *The Quarterly Journal of Economics* **109**(4): 1185-1209.
- Arrow K. J. (1962), "Economic welfare and the allocation of resources for inventions", in R.R. Nelson ed., (1962), *The rate and direction of inventive activity*, Princeton University Press, 609-625.
- Barton J. H. (1995), *Patent breadth and antitrust : a rethinking*, Paper presented at the Federal Trade Commission hearings on *Global and innovation-based competition*, Washington.
- Chang H.F. (1995), "Patent scope, antitrust policy, and cumulative innovation", *Rand Journal of Economics*, 26 (1) : 34-57.
- Cho M.K. (2002), OCDE Meeting on *Genetic inventions, intellectual property rights and licensing practices*, Berlin (Allemagne), 24 et 25 janvier, XX pages.
- David P. (1993), « Intellectual property institutions and the panda's thumb : patents, copyrights and trade secrets in economic theory and history », in M. B. Wallerstein et al (eds), (1993), *Global dimensions of intellectual property rights in science and technology*, National Academy Press, Washington, D. C., 19-61.
- Denicoló V. (2002), "Two-stage patent race and patent policy", *Rand Journal of Economics*, 31 (3) : 488-501.
- Foray D. (2002), *The economics of innovation*, à paraître à MIT Press, Cambridge (Mass).
- Gallini N. and S. Scotchmer (2002), "Intellectual property : When is it the best incentive system ? ", in A. Jaffe, J. Lerner and S. Stem, eds, *Innovation policy and the economy*, vol 2, MIT Press, Cambridge (Mass).
- Gilbert, R. and D. Newberry (1982). "Preemptive patenting and the persistence of monopoly." *American Economic Review* 72: 514-526.
- Heller, M. and R. Eisenberg (1998). "Can Patents Deter Innovation ? The Anticommons in biomedical Research." *Science* **280**(may): 698-701.
- Henry C. and M. Matheu, (2001), "New regulations for public services in competition", in C. Henry, M. Matheu and A. Jeunemaître eds., *Regulation of network utilities : the European experience*, Oxford University Press, 1-35.
- Hermitte, M. A. and P. B. Joly (1990). *Les relations entre l'évolution de la propriété intellectuelle et l'accès aux ressources génétiques et aux technologies*. Genève, ONU.
- Katz M.L. and J.A. Ordover (1990), "R. and D. cooperation and competition", *Brookings Papers on Economic Activity*, Special Issue, 137-191.
- Katz, M.L. and C. Shapiro (1985). "On the Licensing of Innovations." *Rand Journal of Economics* **16**(4): 504-520.
- Kohler G. and C. Milstein (1975), "Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity", *Nature*, 256 : 495-497.
- Kumar (2002). *Intellectual property rights technological and economical development*, CIPR Background paper, London
- Lerner J. (1995), "Patenting in the shadow of competitors", *Journal of Law and Economics*, 38 : 463-495
- Merges R.P. (1997), *Patent law and policy* (second edition), The Michie Company, Charlottesville, Virginia , USA.
- Merges and R.R. Nelson (1990), "On the complex economics of patent scope", *Columbia Law Review*, 90 (4) : 839-916
- Noiville, C. (1997). *Ressources génétiques et droit : essai sur les régimes juridiques des ressources génétiques marines*, Edition Pedone.

- Nickell S. (1996), "Competition and corporate performance", *Journal of Political Economy*, 104 : 724-746.
- NHI (1998), *Report of the Working group on research tools*, presented on June 4, 1998, to the Advisory Committee to the Director, National institutes of Health, Maryland.
- Nuffield Council on Bioethics (2002), *The ethics of patenting DNA, a discussion paper*, The Nuffield Foundation, London.
- OECD-Working party on biotechnology (2002), *Genetic inventions, IPRS and licensing practices*, OECD Draft Report, Paris.
- Ontario Draft Report to Premiers (2002), *Genetics, testing and gene patenting : charting new territory in healthcare*, Ontario, 23 pages.
- Scherer F. M. (1998), "*Comments on intellectual property, technology diffusion, and growth*", in R.D. Anderson and N.T. Gallini eds, "competition policy and Intellectual property rights in the knowledge-based economy, 104-108
- Schissel A., J.F. Merz J.F. and M.K. Cho MK (1999), "Survey confirms fears about licensing of genetic tests", *Nature* 402 : 118.
- Scotchmer, S. (1991). "Standing on the shoulders of giants: cumulative research and the patent law." *Journal of economic perspectives*. 5(1), pp. 29-41.
- Scotchmer S. (1999a), *Cumulative innovation in theory and practice*, discussion paper, Goldman School of Public Policy, University of California at Berkeley.
- Shapiro C. (2000), "Navigating the patent thicket : cross licenses, patent pools, and standard-setting", in A.B. Joffe and J. Lerner eds. *Innovation Policy and the economy*, MIT Press, Cambridge (Mass) : 119-150.
- Shavell S. et van Ypersele (2001). Rewards versus intellectual property rights. *Journal of law and Economics*, vol. XLIV, pp.525-547.
- Tom W. K. and J. A. Newberg, (1998), "US enforcement approaches to the antitrust – intellectual property interface", in R.D. Anderson and N.T. Gallini (1998), *Competition policy and intellectual property rights in the knowledge-based economy*, University of Calgary Press, Canada, 343-393.