

Différences entre « big pharmas » et « biotechs » : qu'en disent leurs brevets ?

Yves Bonhomme, Pascal Corbel et Jihane Sebai

Professeur associé, Maître de Conférences et Attachée Temporaire
d'Enseignement et de Recherche

LAREQUOI, Laboratoire de recherche en management

Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

47, boulevard Vauban

78047 Guyancourt

Résumé :

L'industrie pharmaceutique a connu au cours des deux dernières décennies une très forte évolution. Outre une augmentation des accords entre grands laboratoires pharmaceutiques, elle a vu émerger un ensemble de jeunes entreprises fondées sur des technologies de recherche innovantes, que l'on a tendance, de manière assez imprécise à rassembler sous l'étiquette d'entreprises de biotechnologies. Le fonctionnement de ces dernières entreprises nous semble être différent : fortes relations avec la science fondamentale, nombreux accords de coopération entre start-ups et entre start-ups et laboratoires « traditionnels ». Il nous a donc semblé intéressant de comparer les citations de brevets des principales entreprises des deux catégories. Quel en est le principe de cette méthode ? Chaque brevet comprend un certain nombre de citations destinées à refléter l'état de l'art au moment de sa publication, sur le même modèle que les références bibliographiques d'un article académique. Notre travail a consisté à analyser ces citations.

Cette recherche s'est déroulée dans un esprit d'exploration des possibilités et des limites de la méthode. Les points à mesurer ont donc émergé « chemin faisant ». L'échantillon est resté, pour des raisons pratiques, relativement limité : 4 laboratoires que nous pouvons qualifier de « traditionnels » et 3 grandes entreprises de biotechnologies. Notre étude a permis de faire émerger des différences entre ces deux types d'entreprises. Ces différences sont cohérentes avec ce que l'on pouvait attendre compte tenu de la littérature sur le sujet. Elles permettent d'alimenter la réflexion sur la manière dont les entreprises en place peuvent gérer une révolution technologique comme l'émergence des biotechnologies : dans quelle mesure intègrent-elles les méthodes des nouveaux entrants (citation des entreprises de biotechnologies) ? Dans quelle mesure cela les conduit-elles à s'éloigner de leur métier d'origine (citations des entreprises de chimie) ? Tissent-elles le même type de lien avec les organisations productrices de connaissances de nature fondamentale (citation des universités et institutions de recherche) ?... Elles permettent également d'alimenter une réflexion sur les apports potentiels et les limites d'une telle méthode d'investigation.

Mots clés : Scientométrie, biotechnologies, pharmacie, brevets

L'industrie pharmaceutique a connu au cours des deux dernières décennies une très forte évolution. Celle-ci se trouve en effet confrontée d'une part à une augmentation des dépenses de R&D nécessaires pour obtenir un médicament homologué et, parallèlement, à une révolution des méthodes de recherche à travers l'émergence de nouvelles technologies comme la génomique. Dans cette situation, les grands laboratoires pharmaceutiques (les « big pharma ») sont susceptibles de se tourner non seulement vers leurs concurrents habituels mais aussi vers des start-ups spécialisées dans ces nouvelles technologies (génomique, protéomique, chimie combinatoire, bioinformatique, recherche *in silico*...). Outre une augmentation des accords entre grands laboratoires pharmaceutiques, on a donc vu émerger un ensemble de jeunes entreprises fondées sur des technologies de recherche innovantes, que l'on a tendance, de manière parfois assez imprécise, à rassembler sous l'étiquette d'entreprises de biotechnologies.

Le fonctionnement de ces dernières entreprises semble être différent sur plusieurs aspects : fortes relations avec la science fondamentale, nombreux accords de coopération entre start-ups et entre start-ups et laboratoires « traditionnels ». De leur côté, les laboratoires pharmaceutiques en place ont semble-t-il réussi à faire face à cette révolution par des alliances, des acquisitions et parfois la constitution de compétences en interne (Zucker et Darby, 1997). Ils ont également joué sur la complémentarité entre les compétences qu'ils détenaient dans la partie aval du cycle de développement/commercialisation de nouveaux médicaments (essais cliniques, autorisation de mise sur le marché, production et commercialisation) et les compétences scientifiques et techniques spécifiques de ces nouvelles entreprises de biotechnologies. On assiste à l'émergence d'une forme de « *coexistence symbiotique* » (Rothaermel, 2001) entre les deux types d'entreprises, les entreprises de biotechnologies fonctionnant souvent comme des sous-traitants des laboratoires pharmaceutiques pour la partie amont du développement d'un nouveau médicament. Comment ces complémentarités se traduisent-elles dans les savoirs mis en œuvre respectivement par ces deux types d'entreprises ?

Chaque brevet comprend un certain nombre de citations destinées à refléter l'état de l'art au moment de sa publication. Ces citations reflètent donc une partie du savoir de nature technique sur la base duquel on a fondé l'invention brevetée. Nous avons comparé la structure de ces citations de ces deux types d'entreprises. Mais cette méthode ne reflète évidemment qu'une partie des flux de savoirs entre organisations déposant des brevets, et ce de manière imparfaite. Et elle a encore été peu utilisée pour traiter ce type de problématique. L'objet de ce travail est donc double. Il s'agit à la fois de pousser plus loin les investigations sur cette méthode et d'analyser les différences entre entreprises de biotechnologies et groupes pharmaceutiques « traditionnels » telles qu'elles transparaissent dans les citations de leurs brevets respectifs.

Nous commençons par montrer en quoi les évolutions à l'œuvre dans cette industrie rendent potentiellement intéressante une analyse des citations de brevet avant d'exposer les principes fondamentaux de la méthode utilisée et les résultats de l'étude. Nous terminons par une mise en perspective de ces résultats d'un point de vue à la fois empirique et méthodologique.

1. Evolutions récentes de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique semble évoluer d'un système tourné avant tout vers la R&D interne à un système plus ouvert, intégrant de nouveaux acteurs : les entreprises spécialisées dans les biotechnologies.

1.1. Une industrie en mutation

Le succès dans cette industrie repose traditionnellement en grande partie sur la qualité de ses équipes de R&D. Les grandes firmes de ce secteur se sont souvent bâties sur le succès d'un ou plusieurs produits majeurs à diffusion mondiale, des « blockbusters », qui permettent un retour sur investissement rapide, compensant ainsi un risque d'échec élevé : moins d'un produit sur cent en développement est lancé sur le marché. Ce risque s'est toutefois accru par un double effet concernant l'offre et la demande : d'un côté la réduction des opportunités de trouver par les méthodes traditionnelles des molécules radicalement innovantes, conduisant à une réduction de l'efficacité de la R&D et, de l'autre, des pressions croissantes sur la consommation et les prix des médicaments (Walsh et Lofordos, 2002). Nous observons aujourd'hui dans un nombre non négligeable de groupes pharmaceutiques une volonté de réduire le risque de la recherche en l'externalisant partiellement. Le portefeuille de produits en développement dans les groupes pharmaceutiques n'est plus aujourd'hui seulement constitué de projets d'origine interne mais est enrichi de produits achetés ou développés en partenariat. Bayart, Bonhomme et Midler (2000) ont mis en évidence ce passage d'une conception d'un portefeuille en entonnoir étanche à un modèle en entonnoir poreux, avec ses conséquences sur la valorisation et le management de ces portefeuilles de médicaments potentiels.

Parallèlement, le besoin plus pressant de mise sur le marché de produits fortement innovants, susceptibles d'apporter des revenus importants, amène à repenser les démarches de recherche et à s'appuyer sur de nouvelles technologies.

1.2. Exploiter le potentiel des nouvelles technologies

Le besoin, exprimé quelques lignes plus haut, ne peut plus être satisfait par des améliorations modestes apportées aux approches thérapeutiques classiques. Le séquençage du génome a laissé entrevoir de nouvelles possibilités. La génomique fonctionnelle a mis en évidence quelques systèmes de régulation de l'activité du génome, cibles d'action potentielles pour traiter certaines pathologies. Mais ces nouvelles hypothèses de travail n'auraient pas pu être mises à profit par la recherche industrielle sans des outils de triage aléatoire sur un très grand nombre de molécules. Là encore, le besoin a rencontré de nouvelles offres technologiques comme la miniaturisation des méthodes d'analyse, celle des systèmes de détection et de mesure, le traitement informatisé du signal, la robotisation des opérations de triage, celle de la synthèse de milliers de molécules nouvelles par les techniques de chimie combinatoire, les programmes informatiques de traitement de millions de résultats, les outils de simulation ouvrant tout un champ de recherche « in silico »...

Cette révolution de la recherche pharmaceutique est au carrefour du progrès de plusieurs sciences appliquées mais aussi fondamentales, qu'il s'agisse de biologie génétique, cellulaire, analytique, de médecine et de physiopathologie, de chimie et physicochimie, de physique et mathématiques, d'électronique et d'informatique, de robotique, de nanotechnologies... Dans ce nouveau contexte pluridisciplinaire, multi-technologique, fortement évolutif, les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas trouvé en interne toutes les compétences indispensables. L'ouverture à des partenariats avec de nouvelles sociétés porteuses de ces technologies et de ces savoirs, l'appel à la sous-traitance, la conclusion d'alliances, sont devenus indispensables. Cette évolution du processus d'innovation de la recherche pharmaceutique semble passer notamment par le rapprochement entre les grands groupes pharmaceutiques et de nouveaux acteurs : les sociétés de biotechnologies (voir par exemple Pisano, 1990). Cela s'est traduit concrètement par des accords de coopération puis des acquisitions. Ce rapprochement n'a toutefois de sens que si les compétences mises en œuvre par les entreprises de biotechnologies dans le développement de nouveaux produits sont significativement différentes de celles des laboratoires pharmaceutiques traditionnels. Comment ces différences se traduisent-elles au niveau des citations de brevets ?

2. L'analyse des citations de brevets

Le brevet est une source d'information importante dans les travaux de recherche sur l'innovation. Elle comporte des limites importantes, en particulier lorsqu'il s'agit de l'utiliser pour mesurer quantitativement l'innovation (Griliches, 1990), mais elle constitue une base d'information considérable, probablement encore sous-utilisée. En particulier, chaque brevet comporte une rubrique « citations » ou « références » dans laquelle sont répertoriés l'ensemble des brevets décrivant l'état de l'art, associés à des technologies antérieures, proches ou nécessaires au fonctionnement de l'invention protégée ainsi que les technologies différentes ayant la même application. C'est cette partie des informations contenues dans un brevet que nous proposons d'utiliser pour étudier les différences entre entreprises de biotechnologies et laboratoires pharmaceutiques traditionnels.

Ainsi, après avoir rappelé brièvement en quoi les brevets constituent une base d'information particulièrement importante dans l'industrie pharmaceutique (au sens large : y compris les entreprises de biotechnologies spécialisées dans le médicament), nous montrons comment cette méthode a été utilisée jusqu'ici de manière à permettre de situer notre démarche par rapport aux travaux existants.

2.1. Brevets et industrie pharmaceutique

Dans de nombreux secteurs industriels le brevet est considéré comme un moyen de protection peu efficace (Brouwer et Kleinknecht, 1999 ; Arundel, 2001). Le secteur pharmaceutique est toutefois généralement considéré comme une des rares exceptions à cette règle (Lieberman et Montgomery, 1988). Les laboratoires pharmaceutiques déposent donc de grandes quantités de brevets couvrant notamment de nouvelles molécules susceptibles d'être à l'origine de médicaments. Les sociétés de biotechnologies rentrent dans cette logique mais avec une optique d'utilisation du brevet différente : au lieu de rechercher un monopole sur un médicament qu'elles fabriquent et commercialisent elles-mêmes, elles cherchent souvent à le valoriser auprès des grands laboratoires pharmaceutiques, leur

principale source de revenu étant alors constituée de royalties. Le dépôt de brevet est également un élément important dans la constitution de la crédibilité de ces entreprises souvent jeunes et très dépendantes de financements extérieurs (Niosi, 2003). Dans les deux cas, la propriété industrielle et plus particulièrement le brevet, constitue donc l'un des piliers de la stratégie de ces entreprises. Les brevets offrent ainsi une base d'information potentiellement intéressante pour le chercheur en management stratégique.

2.2. Des utilisations potentielles multiples

La première utilisation des citations de brevets est quantitative. Le nombre de citations dans d'autres brevets est souvent utilisé pour pondérer la valeur d'un brevet lorsque l'on utilise cette variable pour mesurer l'*output* du processus de R&D (Grandstrand, 1999). Certains ont essayé de prolonger cette mesure en mettant en relation cette indication essentiellement technique et la valorisation économique d'une innovation (Trajtenberg, 1990). Mais en proposant une forme d'historique des technologies antérieures à la technologie brevetée, cette rubrique « références citées » permet aussi de récolter des données plus fines comme le nom des inventeurs et des détenteurs de brevets, leur nationalité (ou même leur adresse) qui peuvent servir de fondement à des études sur des problématiques diverses.

Les citations de brevets sont ainsi utilisées pour mesurer la nature de certaines influences sur tel ou tel type d'avancées technologiques, comme l'étude menée par Meyer (2000) sur les interactions science/technologie dans le domaine des nanotechnologies¹. Par extension, il est possible de mesurer l'impact de telle ou telle organisation sur d'autres, comme celui de la NASA et des laboratoires fédéraux américains sur l'industrie (Jaffe *et alii*, 1998). De même, la présence d'indicateurs géographiques permet de l'utiliser pour étudier le caractère localisé de la diffusion du savoir (Jaffe *et alii*, 1993 ; voir aussi Johnson et Mareva, 2002, pour une application aux biotechnologies) ou les flux internationaux de technologies (Jaffe et Trajtenberg, 1999).

Comme nous pouvons le constater, les problématiques qui ont fait l'objet de recherches à l'aide des citations de brevets sont à dominante économique. Pourtant, les apports potentiels de l'utilisation d'une telle méthode dans le domaine du management stratégique nous paraissent potentiellement importants. Des contributions seraient possibles dans le domaine du rôle des communautés et des lieux d'implantations dans l'innovation, des standards industriels (le nombre de citations de brevets étant alors un outil de mesure de l'influence des différents acteurs sur le standard) ou de la mesure des interdépendances entre différentes entreprises et/ou organisations. Ces deux dernières problématiques ont d'ailleurs fait l'objet de travaux récents (Corbel, 2003, 2004), apportant ainsi quelques indications sur les apports potentiels et les limites de cette méthode appliquée à ce type de problématique. Mais ces travaux portent sur les secteurs de l'électronique, de l'informatique et des télécommunications qui ont certaines particularités en matière d'interdépendance technologique (Grindley et Teece, 1997) que ne présente pas l'industrie pharmaceutique.

¹ Les études sur les relations science/technologies utilisent généralement le fait que l'état de l'art dressé dans un brevet porte non seulement sur les brevets déposés antérieurement, mais aussi sur des publications scientifiques.

2.3. Un outil de mesure fiable ?

Jaffe *et alii* (1998) ont mené une étude qualitative pour déterminer si les citations mesuraient bien des flux de technologies d'une organisation à une autre. Ils concluent qu'il s'agit d'une variable *proxy* certes imparfaite, mais acceptable. Duguet et MacGarvie (2003) ont pour leur part comparé statistiquement les réponses données par des entreprises françaises à l'enquête européenne CIS (*Community Innovation Survey*) et les citations de leurs brevets européens. Ils concluent qu'il y a effectivement une relation entre les deux, plus ou moins significative toutefois en fonction des zones géographiques concernées et les méthodes de transfert du savoir utilisées. Il y a donc une certaine convergence sur le fait que les citations de brevets peuvent effectivement être utilisées pour mesurer les flux de savoirs entre firmes mais qu'il existe un « bruit » assez fort dans la relation².

Cela n'est d'ailleurs pas étonnant. Meyer (2000) rappelle ainsi que l'établissement de la liste des citations est un processus socio-politique qui met en jeu plusieurs acteurs : inventeurs, avocats ou conseillers en propriété industrielle, examinateur. Le but pour une entreprise est de faire reconnaître la validité de son brevet, donc son caractère nouveau par rapport à l'état de l'art, tout en respectant les exigences légales. Non seulement les raisons qui peuvent pousser à citer un brevet varient (il peut s'agir de connaissances antérieures sur le sujet, d'une technologie nécessaire au fonctionnement de l'invention brevetée, d'une technologie intrinsèquement très différente ayant la même application...), mais les pratiques sont différentes d'une entreprise à l'autre, voire d'un examinateur à l'autre. Pour toutes ces raisons, cette méthode demande à être utilisée avec prudence et à être validée pour des problématiques et dans des contextes divers. C'est ce que nous proposons à travers cette étude.

3. Méthode et résultats

3.1. La démarche de recherche

Compte tenu de l'absence d'utilisation similaire antérieure de la méthode, nous avons adopté une démarche exploratoire, à dominante inductive. Du fait du « bruit » constaté lors de l'examen qualitatif des brevets de ce secteur, nous avons décidé d'examiner l'ensemble des brevets déposés sur une année pleine (en l'occurrence 2003) par les entreprises étudiées, plutôt qu'un échantillon plus réduit. Mais notre procédure d'examen des brevets étant manuelle, cela limitait le nombre d'entreprises qu'il était possible d'étudier. En conséquence, nous avons privilégié la diversité des situations à la taille de l'échantillon. C'est également l'une des raisons qui nous a poussé à écarter une étude longitudinale qui aurait peut-être pu permettre d'étudier plus directement les évolutions signalées dans la première partie.

Nous avons donc examiné les brevets d'une part de quatre laboratoires pharmaceutiques « classiques », choisis essentiellement pour leurs différences de taille (de 3 à 40 milliards de dollars

² Une étude qualitative sur 21 brevets menée par les auteurs de cet article a en effet montré que seule une minorité étaient susceptibles de refléter de véritables liens de dépendance technologique. Cela ne remet pas en cause l'interprétation qui peut être donnée d'un nombre important de citations, mais confirme qu'il y a effectivement beaucoup de « bruit » dans la relation citations de brevets/flux de technologies.

de chiffre d'affaires en 2003) et d'origine géographique (un Américain, deux Européens, un Japonais) : Pfizer, Aventis, Schering et Daiichi et les trois plus grandes entreprises usuellement classées dans la catégorie des entreprises de biotechnologies par le chiffre d'affaires (de manière à neutraliser partiellement l'effet taille³) : Amgen, Genentech et Biogen.

L'ensemble des brevets déposés en 2003 aux Etats-Unis par ces 7 entreprises ont été examinés soit 723 brevets et 4 269 citations. Pour chaque citation nous avons classé l'entreprise citée dans l'une des catégories suivantes :

- Autocitation : entreprise appartenant au groupe de l'entreprise « citante » ;
- Laboratoire pharmaceutique : autres entreprises du secteur de la pharmacie ;
- Entreprise du secteur de la chimie ou d'autres industries proches (ex. cosmétique) ;
- Autres entreprises ;
- Universités et institutions de recherche.

3.2. Analyse

Le tableau 1 résume les résultats obtenus en termes purement quantitatifs. L'étude nous a toutefois également procuré des informations complémentaires, comme les entreprises les plus citées par chaque firme étudiée. Ces dernières sont utilisées en complément dans l'analyse.

	Brev.	Cit.	Cit./ Brev.	Auto- citation	Pharma	Chimie	Autres entr.	Univ. & Rech.	Total ⁴
Pfizer	274	1581	5,7	30,5%	35,2%	10,7%	10,4%	6,1%	92,7%
Aventis	211	814	3,8	22,5%	28,1%	13,2%	11,3%	13,6%	88,7%
Schering	105	719	6,8	36,0%	33,9%	5,7%	7,4%	6,5%	89,5%
Daiichi	18	124	6,9	37,1%	17,7%	12,1%	12,9%	8,9%	88,7%
Genentech	74	668	9,0	22,3%	48,0%	2,7%	2,4%	15,0%	90,4%
Amgen	27	271	10,0	13,6%	53,1%	8,1%	4,8%	14,0%	93,6%
Biogen	14	92	6,6	11,9%	50,0%	7,6%	5,4%	14,1%	89,0%

Tableau 1 : résultats bruts

Avec beaucoup de prudence compte tenu des limites de l'échantillon, on peut voir se dégager deux grandes tendances qui vont dans le sens des recherches déjà entreprises dans ce domaine.

La première concerne les liens avec la chimie. Le secteur pharmaceutique est traditionnellement fortement associé avec celui de la chimie du fait notamment de la proximité des compétences scientifiques à mettre en œuvre. On a toutefois observé à la fin du vingtième siècle une véritable

³ Amgen a un chiffre d'affaires proche de celui de Schering et Genentech de celui de Daiichi (source : PharmExec). Notons que Genentech et Biogen ne sont plus indépendantes. Elles ont été rachetées respectivement par le groupe Hoffmann-La Roche (aujourd'hui Roche) et par Glaxo (aujourd'hui GlaxoWellcome).

⁴ Les autres citations correspondent à des brevets déposés par des individus, des états ou des entreprises que nous n'avons pas pu classer dans nos différentes catégories.

scission entre entreprises de pharmacie et entreprises chimiques. Si cette évolution est à rapprocher de la tendance générale du recentrage des entreprises sur un cœur d'activité plus restreint, Walsh et Lofordos (2002) insistent également sur le rôle de l'émergence des biotechnologies dans ce divorce.

Comment cela se traduit-il dans les citations des brevets étudiés ? Les citations d'entreprises à dominante pharmaceutique sont nettement plus importantes que les citations d'entreprises à dominante chimique dans tous les cas, alors même que certaines citations de brevets d'entreprises chimiques, comme Bayer, peuvent concerner leur activité pharmaceutique. Mais surtout, il est intéressant de noter que le poids de ces entreprises de chimie dans les citations des entreprises de biotechnologies est globalement encore plus faible (seul Schering présente un taux inférieur à celui des trois « biotechs »)⁵. Cela va dans le sens de la thèse de Walsh et Lofordos selon laquelle la révolution technologique qu'a constitué l'introduction des biotechnologies dans les processus de R&D a contribué à cette scission entre deux industries jusque là intimement liées.

La seconde tendance concerne le fonctionnement même des systèmes de R&D. Il existe une abondante littérature sur le rôle des alliances et des réseaux dans les processus de R&D. Des travaux ont déjà souligné le caractère plus « ouvert » de ces processus dans le cas des entreprises de biotechnologies que dans le cas des laboratoires traditionnels plutôt tournés vers le développement interne, du moins, justement, jusqu'à l'avènement des biotechnologies (Pisano, 1990). Ces travaux soulignent également le lien plus fort avec la science fondamentale et donc avec les universités et institutions de recherche. Or, ces points se retrouvent à des degrés divers dans nos données :

- Le nombre de citations par brevet est plutôt plus important dans le cas des biotechs que dans les autres (seul Biogen a un taux proche de la moyenne des grands laboratoires pharmaceutiques) et le taux d'autocitation y est inférieur. Certes, séparément, ces données seraient peu significatives. Par exemple, on peut expliquer partiellement un plus faible taux d'autocitation chez ces entreprises par leur âge inférieur à celui des autres groupes. De plus, le taux d'autocitation dans les brevets de Genentech est similaire à celui d'Aventis. La conjonction des deux va toutefois plutôt dans le sens d'une confirmation de ces tendances (voir tableau 1 et figure 2).

Nombre moyen de citations par brevets	Taux d'autocitation (du plus faible au plus élevé)	Nombre moyen de citations d'autres entreprises ⁶
1. Amgen (10,0)	1. Biogen (11,9%)	1. Amgen (8,64)
2. Genentech (9,0)	2. Amgen (13,6%)	2. Genentech (7,01)
3. Daiichi (6,9)	3. Genentech (22,3%)	3. Biogen (5,79)
4. Schering (6,85)	4. Aventis (22,5%)	4. Schering (4,38)
5. Biogen (6,55)	5. Pfizer (30,5%)	5. Daiichi (4,33)

⁵ A titre purement indicatif, l'échantillon de nos 4 laboratoires pharmaceutiques et de nos 3 entreprises de biotechnologie n'ayant pas été construit de manière à être représentatif des populations correspondantes, en regroupant les citations par groupes on obtient 10,28% de citations d'entreprises de chimie dans les laboratoires pharmaceutiques et 4,56% dans les entreprises de biotechnologies, différence significative pour un risque $\alpha < 0,1\%$.

⁶ Obtenu à partir de la combinaison des données figurant dans les deux colonnes précédentes.

6. Pfizer (5,85)	6. Schering (36,0%)	6. Pfizer (4,01)
7. Aventis (3,85)	7. Daiichi (37,1%)	7. Aventis (2,99)

Tableau 2 : Indicateurs d'ouverture du processus de R&D

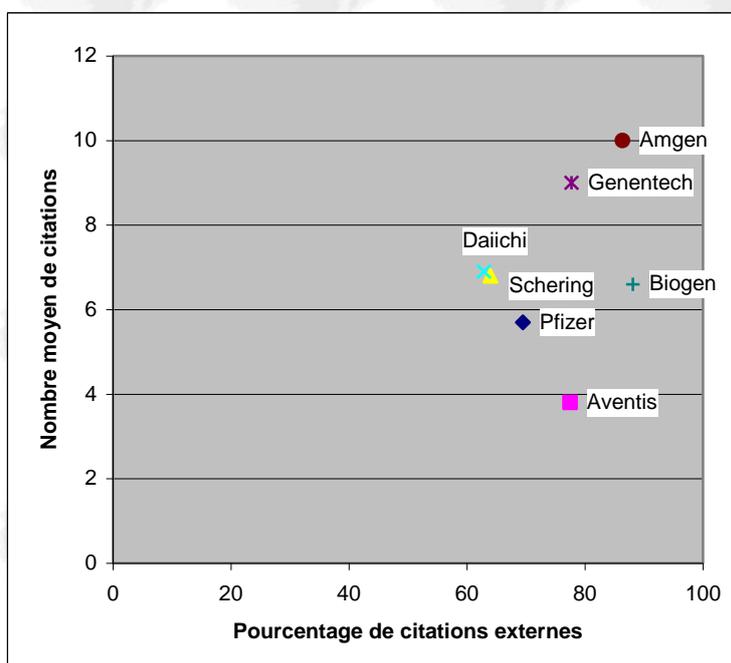


Figure 1 : Positionnement des entreprises de l'échantillon

- Le poids des citations d'universités et d'institutions de recherche est plus élevé dans le cas des entreprises de biotechnologies, même si le profil d'Aventis est assez proche de ce point de vue⁷. La figure 2 montre que les trois entreprises de biotechnologies étudiées ont un profil très proche en termes de pourcentage des entreprises pharmaceutiques et des institutions de recherche dans le total des citations, tandis que les entreprises pharmaceutiques traditionnelles présentent des profils plus différenciés mettant l'accent soit sur les citations d'entreprises concurrentes, soit sur les universités et institutions de recherche. Il serait intéressant de déterminer à travers d'autres indicateurs si cela correspond effectivement à une orientation tournée soit plus vers la recherche fondamentale, soit davantage vers la recherche appliquée, point que nous développerons dans la partie sur les implications méthodologiques de notre recherche.

⁷ Avec les mêmes réserves que pour les citations d'entreprises chimiques, on obtient un taux global de 14,65% pour les entreprises de biotechnologies et 8,21% pour les laboratoires pharmaceutiques traditionnels, ce qui serait significatif avec un risque $\alpha < 0,1\%$ s'il s'agissait d'échantillons représentatifs.

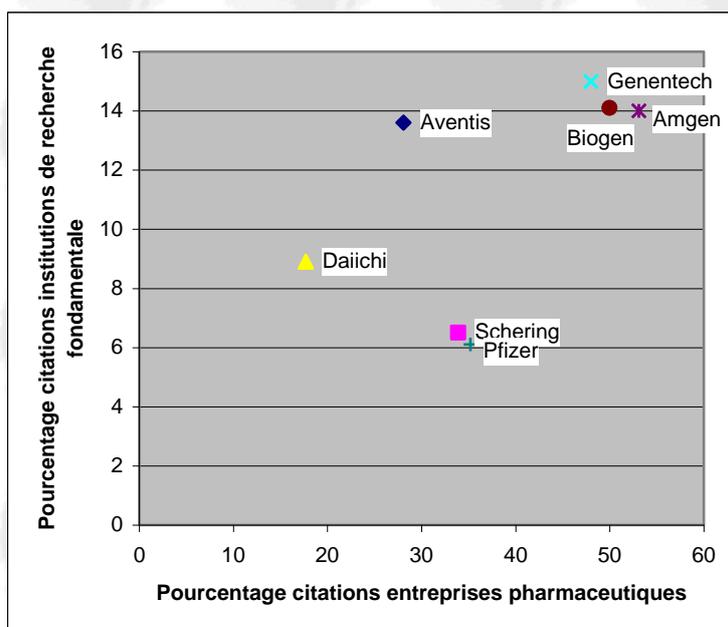


Figure 2 : Poids des institutions de recherche fondamentale et des entreprises de pharmacie (hors autocitation)

4. Discussion

Cet article ayant un double but, empirique et méthodologique, nous développerons, en plus des implications théoriques de notre travail, une partie sur les enseignements que l'on peut tirer de cette recherche sur l'utilisation de cette méthode.

4.1. Mise en perspective des résultats

Le premier phénomène observé concerne les références moins fréquentes aux brevets d'entreprises dont l'activité est principalement chimique dans les brevets de nos trois entreprises de biotechnologies. Cela peut être interprété comme la traduction de l'éloignement par rapport à la chimie permis par l'introduction des biotechnologies. Les biotechnologies se substituent effectivement au moins partiellement aux méthodes traditionnelles de recherche, fondées sur des compétences en chimie. Le taux supérieur de citations d'entreprises du secteur de la chimie par les grands groupes pharmaceutiques traduirait alors le caractère incomplet de la scission entre pharmacie et chimie mise en exergue par Walsh et Lofordos (2002). Les résultats de notre étude semblent indiquer que les grands laboratoires pharmaceutiques restent encore partiellement liés à leurs compétences traditionnelles en chimie. Une telle proposition pourrait alors donner lieu à deux interprétations, pas nécessairement incompatibles :

- Cela peut être interprété en termes d'inertie. Cette inertie des entreprises face aux évolutions de leur environnement avait été soulignée entre autres par Hannan et Freeman (1977). Dans un autre cas de modification des frontières technologiques d'une industrie, liée à la convergence entre informatique, semi-conducteurs et télécommunications, Duysters et Hagedoorn (1998) avaient également montré que les grandes entreprises de ces différents

secteurs continuaient à capitaliser sur leurs compétences antérieures plutôt que d'acquérir massivement des compétences dans les secteurs voisins. Notre étude ne donne toutefois pas d'indication sur l'évolution du taux de citations d'entreprises du secteur de la chimie. Il est donc difficile d'évaluer cette explication. Notons toutefois que, bien que relativement peu nombreuses⁸, les citations de brevets déposés par des entreprises de biotechnologies ne sont pas totalement absentes des brevets déposés par les laboratoires pharmaceutiques. De plus, ces derniers ont pu s'adapter autrement qu'en intégrant directement en interne les biotechnologies. Cela ouvre la voie à une seconde interprétation.

- Les entreprises pharmaceutiques traditionnelles pourraient également continuer à s'appuyer sur la chimie en complément des biotechnologies pour limiter les risques. Longtemps présentées comme le relais d'une recherche traditionnelle (fondée sur la chimie) à l'efficacité déclinante, les biotechnologies ne vont pas sans poser des problèmes importants en matière de production. Il semble que les molécules issues de ces techniques soient souvent plus délicates à fabriquer. Dans une perspective de limitation des risques, les groupes pharmaceutiques ont donc tout intérêt à diversifier leurs méthodes de recherche plutôt qu'à basculer purement et simplement dans les biotechnologies. Quoique assez fondamentalement différentes et donc difficiles à intégrer au sein d'un même laboratoire, ces deux méthodes de développement peuvent s'avérer complémentaires. Roche, par exemple, n'a pas intégré à proprement parler Genentech : la maison mère lui laisse une grande autonomie, profitant ainsi de la croissance de cette entreprise tout en conservant des processus plus traditionnels dans ses laboratoires de R&D. Les efforts actuels d'Amgen pour intégrer des compétences en chimie⁹ iraient d'ailleurs dans le sens de cette interprétation (sans pour autant exclure la précédente).

Il faut toutefois être très prudent sur l'interprétation de ces données dans la mesure où, au-delà de la faible taille de l'échantillon, ces dernières reposent sur l'activité principale de l'entreprise et non la catégorie du brevet, rendant plus floues les frontières entre la catégorie « pharmacie » et « chimie et industries proches ». De plus, le taux de citation d'entreprises à dominante chimique ne dépasse jamais 15%. Il s'agit donc de pistes à explorer, nécessitant des études complémentaires, plutôt que de conclusions de notre recherche. Nous y reviendrons dans la partie méthodologique.

Le deuxième phénomène qui ressort de nos données est une apparente ouverture plus forte des processus de recherche des entreprises de biotechnologies. Cela se traduit par des citations plutôt plus nombreuses et un taux d'autocitation plus faible, donc par un nombre plus élevé de citations d'autres entreprises. Ces entreprises semblent donc avoir un processus de recherche moins tourné vers la seule activité des équipes de recherche internes et davantage vers des accords de

⁸ Les laboratoires pharmaceutiques citent principalement d'autres laboratoires (par exemple Merck et Eli Lilly pour Pfizer) tandis que les entreprises de biotechnologies se citent beaucoup plus abondamment entre elles (Genentech est l'entreprise la plus citée par Amgen et cite des « biotechs » comme Cephalon ou Gropep que l'on retrouve très peu dans les citations des laboratoires pharmaceutiques).

⁹ Source : « Amgen - little big pharma », *Enjeux-Les Echos*, n°207, novembre 2004, p.80-84

coopération avec d'autres organisations parmi lesquelles les institutions de recherche fondamentale paraissent, d'après les citations de brevets, jouer un plus grand rôle.

Si globalement, l'industrie pharmaceutique semble beaucoup plus dépendante de la recherche fondamentale que d'autres¹⁰, cela n'exclut pas des différences assez importantes entre entreprises : Du Pont et Merck, à titre d'illustration, semblent beaucoup plus tournées vers la science fondamentale que Elan ou Fujisawa (Lim, 2004). De fait, dans le domaine des biotechnologies, l'apport des scientifiques universitaires se révèle particulièrement important, notamment aux Etats-Unis où la quasi-totalité des entreprises spécialisées ont été fondées par le corps professoral d'universités (Kenney, 1987). Une étude menée par Niosi (2003) auprès d'entreprises de biotechnologies canadiennes confirme d'ailleurs la fréquence des partenariats avec des universités (les 2/3 des entreprises interrogées déclaraient avoir mis en place un tel partenariat). Cela peut expliquer la part non négligeable des brevets déposés par des institutions de nature académique dans les citations des brevets des entreprises pharmaceutiques et leur niveau particulièrement élevé dans les entreprises de biotechnologies étudiées. Le pourcentage des citations portant sur des universités ou des institutions de recherche ne mesure certes pas directement la dépendance envers la science fondamentale puisqu'il ne concerne que des brevets, qui correspondent nécessairement à une activité de recherche appliquée. Mais il apparaît comme une indication potentiellement fiable d'une certaine proximité avec ces institutions. Rothaermel (2001) qui distingue entre alliances tournées vers l'exploration (développement de nouveaux produits) de celles qui sont destinées à l'exploitation (commercialisation de ces nouveaux produits) a montré que dans le cas des alliances entre entreprises de biotechnologies et grands laboratoires pharmaceutiques les secondes sont plus nombreuses que les premières. Les entreprises de biotechnologies serviraient donc souvent en quelque sorte d'intermédiaires avec les institutions de recherche dans la partie amont du processus de développement lorsque ce dernier nécessiterait des compétences différentes de celles que les laboratoires pharmaceutiques mettent habituellement en œuvre (voir figure 3).

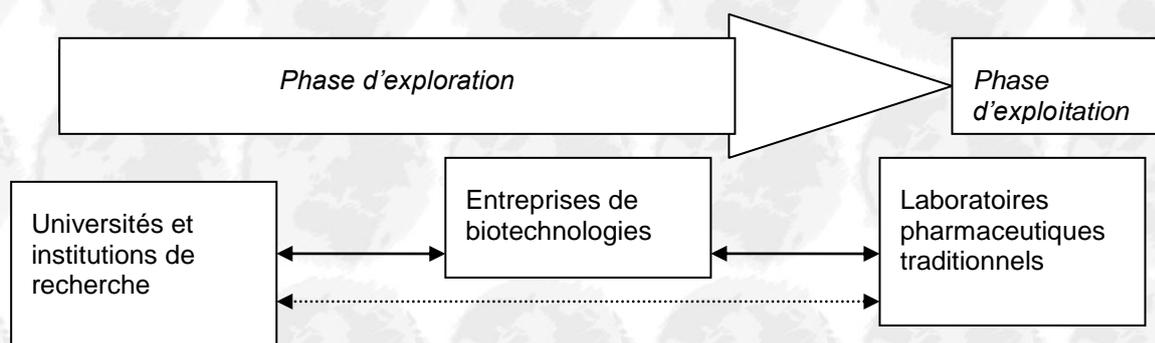


Figure 3 : Place des entreprises de biotechnologies dans la phase d'exploration

¹⁰ Les pratiques de publications dans des revues scientifiques fondamentales sont largement répandues dans le secteur, alors qu'elle est beaucoup plus concentrée dans celui des semi-conducteurs, par exemple (Lim, 2004). De même, les citations de publications dans les brevets pharmaceutiques comportent plus d'articles de science fondamentale que de science appliquée (contre un rapport de plus de 1 à 15 en faveur de la science appliquée dans les semi-conducteurs).

Naturellement, une telle organisation met les laboratoires traditionnels au centre du processus puisqu'ils maîtrisent la phase aval tout en participant à l'amont. Les entreprises de biotechnologies sont quant à elles dans la position de simples sous-traitants de recherche permettant aux laboratoires pharmaceutiques de mettre en œuvre des compétences différentes des leurs tout en réduisant les risques. Les droits de la propriété intellectuelle peuvent toutefois permettre aux « biotechs » de tirer de cette position des revenus très confortables. Dès lors, une entreprise de biotechnologies disposant de moyens importants pourrait être tentée d'acquérir les compétences lui permettant de maîtriser l'aval du processus. C'est semble-t-il le cas d'Amgen¹¹. Cette proposition, qui ne doit d'ailleurs pas être caricaturée (il existe également un grand nombre d'alliances d'exploration, où les laboratoires pharmaceutiques sont susceptibles d'acquérir et donc d'internaliser progressivement des compétences scientifiques et technologiques nouvelles), va donc dans le sens des travaux déjà réalisés mettant l'accent sur les complémentarités entre entreprises de biotechnologies et laboratoires pharmaceutiques.

4.2. Implications méthodologiques

L'un des buts de cette recherche est de mieux évaluer le potentiel et les limites de l'analyse des citations de brevets appliquée à des questions de management stratégique. Notre analyse des citations de 4 laboratoires pharmaceutiques et 3 entreprises de biotechnologies montre effectivement un certain nombre des potentialités de cette méthode permettant de dessiner des pistes d'approfondissement.

Celle-ci a mis en relief un certain nombre de spécificités des entreprises de biotechnologies : citation proportionnellement plus importante de leurs concurrents et des laboratoires pharmaceutiques mais aussi des universités et institutions de recherche, citation moins importante des entreprises des autres secteurs et notamment des entreprises de chimie. Ces tendances sont cohérentes avec des recherches menées avec d'autres méthodes, mais elles ne constituent que des indications qui, certes, ont permis un premier travail d'analyse et d'interprétation mais qui demandent à être renforcées par des données complémentaires. Il s'agissait là d'un risque assumé par les auteurs : en adoptant ainsi une démarche inductive avec une méthode relativement peu utilisée jusqu'ici, il est assez logique que les indicateurs ne soient pas parfaitement adaptés aux problématiques qu'ils permettent de faire émerger mais pas de tester statistiquement. Notre travail d'analyse a permis d'affiner les besoins en la matière.

Ainsi, le taux de citation des entreprises de chimie est-il à prendre avec beaucoup de prudence. Il repose en effet sur l'activité principale de l'entreprise citée. Mais le brevet d'une entreprise à dominante chimique peut tout à fait relever du secteur de la pharmacie, de même que certains des brevets des laboratoires pharmaceutiques étudiés peuvent relever d'autres secteurs économiques (chimie fine, agronomie, voire instrumentation médicale). Une mesure plus précise de ce point pourrait être réalisée en substituant à l'entreprise la catégorie de classification des brevets puisque ces derniers sont répertoriés dans des catégories relativement précises. Or, une telle utilisation pourrait être intéressante pour traiter des questions de convergences/divergences entre secteurs : y

¹¹ Voir *Enjeux-les Echos*, op. cit.

a-t-il aujourd'hui plus de citations de brevets liés à l'informatique dans les brevets de télécommunications et vice-versa ? Il s'agirait alors d'un outil très intéressant à la fois pour les chercheurs mais aussi pour les praticiens. Duysters et Hagedoorn (1998) rappellent par exemple les désillusions liées aux premiers mouvements d'AT&T vers l'informatique et d'IBM vers les télécommunications au début des années 1980 lorsque l'on a commencé à évoquer largement cette convergence. Un tel instrument permettrait de mesurer l'ampleur de la convergence technologique, de repérer les éventuels moments d'inflexion et serait susceptible d'aider les dirigeants dans les décisions concernant les mouvements vers ou à partir de secteurs adjacents au-delà des phénomènes de mimétisme auquel on assiste souvent. Mais il demande bien sûr à être testé et validé.

De la même manière, le nombre de citations d'universités et d'institutions de recherche est probablement un bon indicateur de la proximité avec la science fondamentale. Mais il ne la mesure qu'indirectement puisqu'il s'agit de citations de brevets, produits de l'activité de science appliquée de ces institutions qui ont (en général) pour mission principale la recherche fondamentale. Lim (2004) a proposé d'utiliser les citations de publications que l'on trouve également dans les brevets pour mesurer la dépendance envers la science fondamentale. Ces citations servent depuis longtemps pour tenter de mesurer les relations entre science et technologie (Meyer, 2000), mais il a introduit en plus une distinction entre les revues classées comme fondamentales et celles qui sont considérées comme appliquées. La proportion des citations d'articles de revues de sciences fondamentales semble mesurer plus directement ce niveau de dépendance. Mais cet outil de mesure reste très imparfait, surtout appliqué à des entreprises qui n'ont pas nécessairement pour politique de publier toutes les avancées qu'elles ont été en mesure de réaliser, même dans le domaine de la science fondamentale. C'est pourquoi la combinaison de ces deux indicateurs nous semble plus pertinente. Ils mesurent, tous deux de manière imparfaite deux choses différentes mais complémentaires : une forme de proximité avec des institutions de recherche fondamentale et une dépendance envers des connaissances de nature fondamentale. La convergence des deux indicateurs a toutes les chances d'indiquer une orientation vers la recherche fondamentale de l'entreprise ou du secteur. Une divergence pourrait également être source d'enseignements : si ces indicateurs s'avèrent effectivement être de bons indicateurs individuellement, un fort taux de citation d'articles fondamentaux couplée à une faible proportion de citations d'universités dans les brevets pourrait être l'indice, soit d'une forte production scientifique interne (si le taux d'autocitation est fort), soit d'un risque lié à une insuffisante proximité avec le réseau de production scientifique. Mais nous insistons sur le terme « indice » : c'est là la principale vraie limite de cette méthode.

Les bases de brevets ne comportent qu'une partie du savoir produit par les organisations : il s'agit d'un savoir codifiable et codifié, qui satisfait aux conditions de brevetabilité des organismes de gestion de la propriété industrielle et que les entreprises ont accepté de voir diffuser. Les citations, nous l'avons signalé, dépendent de multiples facteurs ayant trait aussi bien à la tactique de l'entreprise en matière de dépôt que des exigences et compétences de l'examineur. Les frontières sont floues entre catégories de brevets (beaucoup relèvent d'ailleurs de plusieurs catégories simultanément), entre revues de science fondamentale et revues de science appliquée... Nous sommes donc en présence d'indicateurs intéressants mais bien évidemment imparfaits. Leur

utilisation répétée peut certes valider leur acceptabilité en tant que variable proxy mais il faut garder à l'esprit que l'on ne mesure qu'une partie de ce que nous souhaitons mesurer, et imprécisément. Il nous semble donc que ce type de méthode constitue un très bon complément à d'autres méthodes, qu'elles soient quantitatives ou qualitatives. En effet, non seulement cela permettrait de réduire ces faiblesses par recoupement des tendances mais également ajouter un caractère explicatif et opératoire à une méthode qui a une dominante descriptive. Par exemple, les indicateurs liés aux relations avec la chimie gagneraient à être confrontées à des reconstitutions des manœuvres stratégiques destinées à se désengager des secteurs de la chimie lourde, puis de la chimie fine et à une étude approfondie des processus de recherche dans les laboratoires pharmaceutiques traditionnels d'une part et dans les entreprises de biotechnologies d'autre part.

Conclusion

Le secteur de la pharmacie peut être considéré à bien des égards comme très éloigné de celui des technologies de l'information. Il repose beaucoup plus sur la science fondamentale, le brevet y est beaucoup plus efficace comme outil d'appropriation des bénéfices de l'innovation, les produits y ont une durée de vie assez longue. Mais il a vécu au cours des deux dernières décennies des bouleversements technologiques importants, avec notamment l'émergence des biotechnologies et de la génomique. Il nous a donc semblé intéressant d'y appliquer une méthode qui n'avait jusque là été appliquée qu'au secteur des technologies de l'information (du moins sur des problématiques similaires). Cette application s'est déroulée dans un esprit d'exploration des possibilités et des limites de la méthode. Les points à mesurer ont donc émergé « chemin faisant ». L'échantillon est resté, pour des raisons pratiques, relativement limité : 4 laboratoires que nous pouvons qualifier de « traditionnels » et 3 grandes entreprises de biotechnologies.

Notre étude a permis de faire émerger des différences entre ces deux types d'entreprises, lesquelles sont cohérentes avec ce que l'on pouvait attendre compte tenu de la littérature sur le sujet. Elles permettent d'alimenter la réflexion sur la manière dont les entreprises en place peuvent gérer une révolution technologique comme l'émergence des biotechnologies : dans quelle mesure intègrent-elles les méthodes des nouveaux entrants (citation des entreprises de biotechnologies) ? Dans quelle mesure cela les conduit-elles à s'éloigner de leur métier d'origine (citations des entreprises de chimie) ? Tissent-elles le même type de lien avec les organisations productrices de connaissances de nature fondamentale (citation des universités et institutions de recherche) ?...

Elles ne peuvent toutefois être considérées que comme des indices. Le fait de raisonner en termes d'entreprises avait l'avantage de pouvoir faire apparaître plus clairement des réseaux d'interdépendance entre les entreprises étudiées, comme cela a pu être le cas dans le secteur des technologies de l'information (Corbel, 2003), mais ne permettait de mesurer qu'indirectement le poids de la chimie, de même que le fait de se concentrer sur les citations de brevets ne permettait de refléter que partiellement les liens avec la science fondamentale. Nous avons esquissé des pistes pour affiner ces indicateurs en restant dans le cadre de l'utilisation des informations que l'on peut trouver sur un brevet, montrant ainsi que le potentiel de cette méthode est encore sous-utilisé. Mais si les indicateurs peuvent être adaptés et affinés, si l'échantillon peut être élargi (dans certaines conditions, une partie du travail réalisé ici manuellement peut être automatisé à travers des outils tels

que Questel.Orbit) et s'il est possible de mener des analyses longitudinales, il nous semble que cette méthode a surtout un potentiel en tant qu'outil de triangulation, utilisée en complément d'autres outils permettant d'une part de recouper les données et, d'autre part, d'obtenir une compréhension approfondie des phénomènes qu'une telle méthode peut contribuer à mettre en relief.

Bibliographie

Arundel, A. (2001) "The relative effectiveness of patents and secrecy for appropriation", *Research Policy*, 30, p.611-624

Bayart D., Bonhomme Y. et Midler C. (2000) « Management tools for R&D project portfolios in complex organization » in Benghozi, P.J. ; Charue-Duboc, F. et Midler, C. (eds), *Innovation based competition and design systems dynamics*, L'Harmattan , p.135-158

Brouwer, E., Kleinknecht, A. (1999) "Innovative output, and a firm's propensity to patent. An exploration of CIS micro data", *Research Policy*, vol.28, p.615-624

Corbel, P. (2003) « Le brevet : un outil de coopération-exclusion », *Actes du colloque « Stratégies concurrentielles : nouvelles approches, nouveaux enjeux »*, Marne-la-Vallée

Corbel, P. (2004) « Les citations de brevets comme indicateur d'influence sur un standard industriel », *Gestion 2000*, vol.21, n°4, p.15-32

Duguet, E. et MacGarvie, M. (2003) « How well Do Patent Citations Measure Flows of Technology? Evidence from French Innovation Surveys », *Cahiers du CES, EureQUA*

Duysters, G. et Hagedoorn, J. (1998) « Technological Convergence in the IT Industry: The Role of Strategic Technology Alliances and Technological Competencies », *International Journal of the Economics of Business*, vol.5, n°3, p.355-368

Granstrand, O. (1999), *The Economics and Management of Intellectual Property*, Edward Elgar, Cheltenham, Northampton

Griliches Z. (1990) "Patent Statistics as Economic Indicators: A Survey", *Journal of Economic Literature*, vol.28, p.1661-1707

Grindley, P.C., Teece, D.J. (1997) "Managing Intellectual Capital : Licensing and Cross-Licensing in Semiconductors and Electronics", *California Management Review*, vol.39, n°2, p.8-41

Hannan, M.T. and Freeman, J. (1977) "The Population Ecology of Organizations", *American Journal of Sociology*, vol.82, No.5, March, p.929-964

Jaffe, A.B., Trajtenberg, M. et Henderson, R. (1993) "Geographic Localization of Knowledge Spillovers as Evidenced by Patent Citations", *The Quarterly Journal of Economics*, vol.108, n°3, p.577-598

Jaffe, A.B., Fogarty, M.S., Banks, B.A. (1998) "Evidence from patents and patent citations on the impact of NASA and other federal labs on commercial innovation", *The Journal of Industrial Economics*, vol.XLVI, n°2, p.183-205

Jaffe, A.B. et Trajtenberg, M. (1999) "International knowledge flows: evidence from patent citations", *Economics of Innovation and New Technology*, vol.8, p.105-136

Johnson, K.N. et Mareva, M. (2002) « It's a Small(er) World : The Role of Geography and Networks in Biotechnology Innovation », *Wellesley College Working Paper*, 2002-1

Kenney, M. (1987) "The Ethical Dilemmas of University-Industry Collaborations", *Journal of Business Ethics*, p.127-135

Lieberman, M.B., Montgomery, D.B. (1988) "First-mover advantages", *Strategic Management Journal*, vol.9, p.41-58

Lim, K. (2004) "The relationship between research and innovation in the semiconductor and pharmaceutical industries (1981-1997)", *Research Policy*, vol.33, p.287-321

Meyer, M. (2000) "Patent citations in a novel field of technology – What can they tell about interactions between emerging communities of science and technology?", *Scientometrics*, vol.48, n°2, p.151-178

Niosi, J. (2003) "Alliances are not enough explaining rapid growth in biotechnology firms", *Research Policy*, vol. 32, p.737-750

Pisano, G.P. (1990) "The R&D Boundaries of the Firm: An Empirical Analysis", *Administrative Science Quarterly*, vol.35, p.153-176

Rothaermel, F.T. (2001) "Complementary assets, strategic alliances, and the incumbent's advantage: an empirical study of industry and firm effects in the biopharmaceutical industry", *Research Policy*, vol.30, p.1235-1251

Trajtenberg, M. (1990) "A penny for your quotes: patent citations and the value of innovations", *RAND Journal of Economics*, vol.21, n°1, p.172-187

Zucker, L.G. et Darby M.R. (1997) "Present at the biological revolution: transformation of technical identity for a large incumbent pharmaceutical firm", *Research Policy*, vol.26, p.429-446

Walsh, V. et Lofordos, G. (2002) « Technological and Organizational Innovation in Chemicals and Related Products », *Technology Analysis & Strategic Management*, vol.14, n°3, p.273-298