

Analyse par cartographie dynamique de l'effet de l'innovation sur la structure des réseaux d'alliances dans l'industrie des biotechnologies: application au domaine des anticorps thérapeutiques.

Bernard Dousset,

Bernard.Dousset@irit.fr

*IRIT-SIG - Université Paul Sabatier
118, Route de Narbonne
31062 Toulouse Cedex*

Brigitte Gay

Brigitte.Gay@univ-tlse1.fr

*L.E.R.E.P.S - Université Toulouse I
21, allée de Brienne
31000 Toulouse*

Mots-clés :

Innovation, veille stratégique, réseaux interentreprises, macroéconomie, graphes, visualisation, étude de l'évolution.

Résumé :

Dans les secteurs High Tech, l'explosion des savoirs, l'introduction rapide et continue de technologies de rupture, le besoin d'amortir les risques et l'incertitude inhérente à l'innovation, ont été corrélés au développement rapide d'alliances dans ces secteurs. Les changements radicaux de technologies et de compétences créent non seulement la rupture de la structure interne de l'entreprise mais aussi des ruptures des relations organisationnelles existantes et la mise en place de nouvelles structures/formes de couplages organisationnelles qui ne peuvent être que temporaires. Il est donc particulièrement important d'analyser l'impact de l'innovation sur la formation des réseaux interentreprises ainsi que l'impact des réseaux sur l'innovation. Bien que les études sur les réseaux et sur les effets des alliances (dyades) sur l'innovation soient nombreuses, la dynamique d'évolution des réseaux et l'impact de l'innovation sur leur formation et structure ont été peu étudiés. Les décisions simultanées des entreprises, représentées par les nœuds dans le réseau, aboutissent à l'émergence d'un comportement macro, représenté par la structure globale du réseau. L'adoption d'une perspective réseau permet de regarder un système industriel ou une partie d'un système, qui est la résultante des interactions interentreprises et des compétences propres à l'entreprise.

Abstract:

In the High Tech industry, knowledge explosion, sustained radical innovation, risk and uncertainty, have been correlated to the rapid development of alliances. Radical change in technologies and competencies not only leads to the disruption of firm governance structure and existing interorganisational links, but also to the formation of new, unstable, modes of organizational linkages. Analyzing the impact of innovation on interfirm networks and the impact of networks on innovation is thus extremely important. Though studies on networks and the effect of alliances (dyads) on innovation are many, there are few studies on the dynamic evolution of networks and the impact of sustained innovation on network formation and structure. The simultaneous decisions of firms, represented by nodes in the networks, lead to the formation of macro behavior, represented by the network overall structure. Adopting a network perspective allows to look at an industry or part of one, which is the sum of interfirm linkages and firm idiosyncratic competences.

INTRODUCTION

La connaissance à tout instant de l'environnement macroscopique d'une entreprise (ensemble des jeux d'alliances dans un secteur donné) et la vision de la dynamique d'innovation afférente à cet environnement devraient permettre à cette entreprise de s'y positionner ou d'évaluer son positionnement, celui de partenaires ou concurrents, existants ou potentiels, de maîtriser son jeu d'alliances, et d'adapter sa stratégie de manière à ce que sa performance d'innovation et sa position dans le réseau (attention aux situations de lock-in), lui soient favorables.

La représentation graphique de réseaux d'alliances interentreprises par des outils de cartographie devrait permettre:

- De mieux comprendre l'architecture des réseaux (structure, cohésion), leur émergence et leur évolution
- D'étudier la diversité des acteurs, les acteurs clés, leur position dans le réseau macro, leur réseau égocentré, leur stratégie, leur dépendance au réseau macro, etc., à différentes étapes de leur développement.
- Enfin, comme l'acquisition des connaissances dépend du savoir et des aptitudes de chacun des membres du réseau mais aussi de l'ensemble des savoirs et aptitudes cumulés dans le réseau à tout instant, dans les secteurs de la High Tech, la représentation graphique dynamique de réseaux macro devrait permettre de conduire des analyses technologiques dans les différents secteurs d'une industrie et de voir comment la structure flexible des réseaux peut affecter la trajectoire et la performance du processus d'innovation (déploiement et utilisation des ressources, gestion des problématiques techniques, capacité à créer des opportunités nouvelles) et *vice versa*.

Dans l'industrie des biotechnologies, les alliances dominent aujourd'hui très nettement les fusions et les acquisitions. L'extension des relations de marché entre firmes se traduit aussi, depuis 1997, par l'accroissement des alliances entre sociétés de biotechnologie au détriment des alliances entre biotechs et compagnies pharmaceutiques, reflétant une autonomie accrue de la stratégie des biotechs dans le secteur de la santé. De manière à rendre possible une analyse graphique des alliances dans cette industrie, nous avons réduit cette analyse à un segment de cette industrie : le marché des anticorps monoclonaux¹. Le marché des anticorps monoclonaux est évalué à plusieurs milliards de dollars et est un des segments du marché pharmaceutique à la plus forte croissance.

Le but poursuivi ici est d'observer, dans le domaine des anticorps thérapeutiques, la structure du réseau d'alliances sur plusieurs périodes et de montrer comment le réseau macro reflète l'ensemble du processus dynamique d'innovation, le caractère distribué de l'innovation, et l'interdépendance entre les capacités d'innovation intrinsèques aux compagnies de biotechnologie et le réseau macro.

La redistribution globale permanente des alliances et donc du positionnement des entreprises à l'international constitue aussi un enjeu stratégique majeur.

METHODE

Un corpus sur les alliances interentreprises dans le domaine des anticorps thérapeutiques a été construit sur la période 01/01/1990-28/02/2004 à partir de la base de données SDC Platinum V2.3 (Thomson Financial), des sites Internet des entreprises, et des nouvelles publiées sur le site internet de Biospace².

Le logiciel Tétralogie, développé à l'IRIT pour la veille stratégique, a été ensuite utilisé pour le traitement des données et la visualisation graphique des résultats.

L'échantillon obtenu recouvre plus de 500 compagnies, publiques et privées, sur les 14 dernières années.

4 périodes ont été définies afin d'évaluer globalement la mise en place et l'évolution des réseaux d'alliances. Pour une meilleure vision de l'évolution récente et afin de bien articuler l'analyse en fonction des phases identifiées du processus d'évolution (Figure 1), nous avons choisi les 4 périodes suivantes :

¹ * anticorps monoclonaux : molécules du système immunitaire ne reconnaissant qu'un seul élément spécifique d'un agent pathogène.

² www.biospace.com

Période 1 :1990 à 1994

Période 2:1995 à 1998

Période 3 :1999 à 2001 (graphe connexe CNX3, Figure 2)

Période 4 :2002 à février 2004 (graphe connexe CNX4, Figure 3)

soit grossièrement des durées de 5, 4, 3 et 2 ans.

Un traitement syntaxique des données a été nécessaire pour homogénéiser les différentes formes de noms attribués, dans les bases retenues, aux sociétés concernées. Certains champs incomplets ont été renseignés en fonction du contexte afin qu'au moins deux acteurs participent à une alliance (sauf dans les cas de partenaires non explicitement désignés : pays seul ou partenaire inconnu).

Nous avons ensuite généré la matrice globale des cooccurrences entre les compagnies (étude statique) et cette même matrice éclatée suivant les 4 périodes précédemment définies (étude dynamique).

Pour la matrice statique et pour les 4 périodes prises séparément, nous avons généré plusieurs graphes :

Le graphe global de chaque matrice préalablement triée par blocs diagonaux (ensemble de classes connexes)

Le graphe de la plus grande classe connexe

Ce même graphe simplifié par élimination des feuilles (éléments non connecteurs)

Les données matricielles ont aussi été transformées en données géographiques avec le logiciel GeoECD de l'IRIT (Karouach et al., 2001). Les données issues d'une table de contingence sont traduites en intensité de couleur pour représenter une information.

DETAIL DE L'ETUDE

La distribution des alliances en fonction du temps dans notre corpus est la suivante (croisement du champ PVA, partner in venture alliance, et du champ Date) :

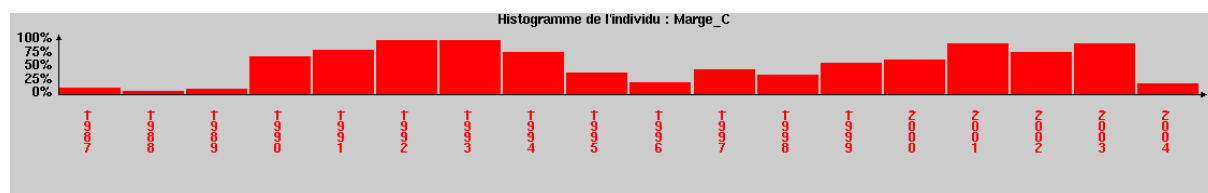


Figure 1 : Distribution des alliances en fonction du temps

L'analyse comparée des graphes nous a permis de détecter différentes phases dans la construction du réseau, phases directement liées à la maturation du domaine, à l'émergence de nouvelles technologies ou à des phénomènes de rupture. Des stratégies d'entreprises peuvent être mises à jour, ainsi que des sous réseaux correspondant soit à des technologies prometteuses (exemple en figure 2) soit, au contraire, à des impasses ou tout du moins à des axes moins porteurs.

La structure très cohésive du réseau, notamment autour des acteurs centraux, suggère une diffusion de l'innovation sur l'ensemble du réseau. Les acteurs centraux (plus de liens directs) sur l'ensemble de la période étudiée sont ceux qui détiennent les brevets clé dans le domaine des anticorps monoclonaux (Tableau 1). De manière cohérente aussi, les technologies de rupture sont associées aux positions les plus centrales dans le réseau (duopole Abgenix et Medarex; Tableau 1 et Figure 2).

Tableau 1. Corrélation entre la centralité et la capacité innovante (technologies clé dans le secteur) de l'entreprise

| Centralité (normalisée par rapport au plus haut degré) | Acteurs Centraux | Brevets clé ³ | Technologie |
|--|--------------------|--------------------------|--|
| 1,00 | MEDAREX | Lonberg | Anticorps humain par souris transgéniques |
| 0,55 | ABGENIX | Kucherlapati | Anticorps humain par souris transgéniques |
| 0,48 | CAMBRIDGE ANTIBODY | Griffith | Anticorps humain par « banques » de bactériophages |

³ Source: Ducworth J., Fiskens, J. 'Investing in new therapeutic technologies.' Current Drug Discovery. 2002, 2: 29-32.

| | | | |
|------|----------------------|-------------|--|
| | TECHNOLOGY | | (antibody phage display) |
| 0,33 | XOMA | | Access to XOMA's patent estate is necessary for the practice of antibody phage display |
| 0,29 | CELLTECH | Boss, Adair | anticorps chimériques/humanisés |
| 0,28 | GENENTECH | Cabilly | anticorps chimériques/humanisés |
| 0,28 | PROTEIN DESIGN LABBS | Queen | anticorps humanisés |

Les périodes étudiées montrent bien l'évolution des différentes phases technologiques dans le champ des anticorps thérapeutiques, en accord avec l'émergence de nouveaux acteurs (nouveaux entrants et nouveaux acteurs centraux) et la perte de leur position centrale par les acteurs des phases précédentes:

Période 1 : Beaucoup d'acteurs ; fabrication d'anticorps de première génération, anticorps chimériques et anticorps humanisés, pour essayer de résoudre les problèmes que posaient les premiers anticorps monoclonaux thérapeutiques, du fait de leur production chez la souris : réactions immunitaires (immunogénicité) et manque d'efficacité.

Période 2 : Peu d'alliances; Elle reflète les échecs thérapeutiques essayés en première période et les problèmes thérapeutiques liés à la présence de 'souris' dans les anticorps.

Période 3 : Rupture technologique avec la mise au point de souris transgéniques capables de produire des anticorps entièrement humains (sociétés Abgenix et Medarex); la technologie phage (« banques » de bactériophages capables d'exprimer à leur surface des millions de ces anticorps; société Cambridge Antibody Technology) est la 2^{ème} technologie qui permet la fabrication d'anticorps humains. Nous avons choisi de représenter la période 3 qui est définie par la tri polarité du réseau, organisée autour des 3 entreprises et donc des 2 technologies-clé : souris transgéniques et phages (Figure 2).

Période 4 : Elle est caractérisée par un changement très net de la structure des réseaux égocentrés des acteurs principaux de la période 3 et de leur position dans le réseau macro (Figure 3). Abgenix n'est plus rattachée à la partie connexe que par 2 liens. On note l'apparition d'un sous segment très cohésif dans le réseau qui reflète le développement du secteur 'phage' et son caractère fortement compétitif (extension autour de 3 acteurs centraux: Cambridge Antibody Technology, Dyax, et Xoma). A noter la position de Genentech dans ce segment qui est bien placée pour tirer partie de la technologie phage. La période 4 est aussi caractérisée par l'arrivée de nouveaux entrants dans la partie connexe entre les acteurs centraux Cambridge Antibody Technology et Medarex (Chromos, Xencor, Diversa, Micromet, Xerion, Bioinvent, etc). Ces nouveaux entrants restent définis par leur compétence cœur. Par exemple, Chromos rentre dans le champ des animaux et plantes transgéniques avec une technologie propriétaire sur l'utilisation de chromosomes artificiels. L'analyse globale de la partie connexe semble montrer une maturité des techniques de transgénèse et un travail d'ingénierie/design des molécules (recherche d'efficacité accrue des molécules thérapeutiques). La partie non connexe s'étend aussi (données non montrées), ce qui suggère l'arrivée d'une nouvelle classe technologique et d'un changement topologique du réseau.

L'analyse visuelle par cartographie ainsi que celle de variables statistiques telles que le diamètre du réseau, le chemin géodésique moyen, la connectivité du réseau⁴, la 'closeness centrality'⁵, montrent l'évolution dynamique du réseau et le passage de structures légèrement étendues, qui permettent la différenciation, à des structures extrêmement compactes, qui permettent l'homogénéisation des compétences à travers une diffusion très rapide. Ces changements de structure du réseau se font de manière apparemment régulière, en phase avec les cycles d'innovation du secteur. Les acteurs

⁴ *Cliquishness* ou *clustering coefficient*, mesurée comme la probabilité que deux individus connectés à un troisième soient également connectés entre eux

⁵ Inverse de la somme des distances d'un nœud à tous les autres nœuds

centraux sont ceux qui sont le mieux placés pour être informés des évolutions du secteur (*'betweenness centrality'*⁶ la plus forte) (Gay & al, en préparation).

Distribution géographique des alliances

La cartographie des alliances inter pays pour les périodes 1, 3 et 4 est montrée dans les graphes PA1-PA1, PA3-PA3, et PA4-PA4 respectivement de la figure 4.

L'analyse montre que les Etats-Unis (US) sont centralisateurs et qu'il existe un axe fort (nombreuses alliances) US- Royaume-Uni (UK) sur l'ensemble des périodes examinées.

Le graphe PA1-PA1 révèle la domination totale des US. Le nombre des pays impliqués est grand (n = 18). On note, autour du nœud central (US), la présence d'un nombre important de cliques⁷ se chevauchant et la présence d'une clique à 4 nœuds (Japan, UK, Germany, Canada) et 6 liens, de connectivité 3 (nombre de liens ou de nœuds à enlever pour rompre cette structure)⁸. Les structures très cohésives comme celles observées dans PA1-PA1 sont indicatrices de redondance dans le secteur (possibilité de substitution des nœuds) et d'une saturation des échanges inter pays que l'on peut corrélérer à l'épuisement progressif des potentiels technologiques existants (anticorps murins, chimériques, humanisés).

Le peu d'alliances dans la période suivante (période 2, données non montrées; partie connexe pratiquement inexistante) reflète effectivement une incapacité à répondre aux contingences du champ.

Le graphe PA3-PA3 est particulièrement intéressant puisqu'il montre pour la première fois deux pôles centralisateurs: les US et le Royaume-Uni. Les US ont 9 liens directs dont 6 sont encastrés. Le Royaume-Uni a 8 liens directs dont 5 sont encastrés. Le Royaume-Uni démontre ainsi sa capacité centralisatrice. Ce phénomène coïncide avec la tri polarité observée figure 2 dans cette période (correspondant à la capacité à fabriquer des anticorps humains): Abgenix (US) et Medarex (US), forment ~60% des alliances et Cambridge Antibody Technology (UK), ~20%. La capacité centralisatrice d'un pays dans un secteur donné des biotechnologies semble donc ne se faire que si ce pays possède des entreprises très innovantes.

Le graphe PA4-PA4 retrouve une structure globale similaire à celle de PA1-PA1 qui semble indiquer l'épuisement de la 2^{ème} phase technologique (fabrication d'anticorps humains). Les liens forts des US avec d'autres pays sont clairement dans la partie encastrée, ce qui signale plutôt des phénomènes d'innovation incrémentale des phases technologiques existantes. L'étude de la partie connexe cnx4 (Figure 3) montre en effet que l'Europe et le Canada se positionnent surtout autour des acteurs centralisateurs (phages et souris) dont ils dépendent. Par exemple, l'analyse, dans le graphe cnx4, des sociétés Xerion, Micromet, et Genmab montre les positionnements suivants :

- Micromet, (phage display; Allemagne), a 4 liens sur 6 encastrés dans le réseau et fait partie d'une clique Cambridge Antibody Technology-Enzon-Micromet qui montre l'imbrication des acteurs dans le champ phage. La structure de son réseau égocentré est intéressante parce qu'elle présente moins de cliques et donc plus de liberté que celle de certains de ses concurrents comme Dyax ou Cambridge Antibody Technology.
- Xerion (phage display; Allemagne), a 4 liens sur 4 encastrés dans le réseau
- Genmab a 2 liens sur 5 seulement encastrés dans le réseau, ce qui constitue une topologie 'ouverte' indicatrice de la capacité de l'acteur à devenir central. Cependant, l'ancrage de Genmab à Medarex (clique) et le lien fort qui les unit suggèrent que GenMab est une structure dépendante de Medarex. Genmab a en effet été créée en mai 1999 comme joint venture entre Medarex et un groupe d'investisseurs de la Medicon Valley (Danemark). Elle reflète bien l'expansion de Medarex en Europe.

L'apparition de ces acteurs correspond donc plutôt à une logique d'évolution technologique continue qu'à l'apparition d'innovations clé. On voit ici l'importance de l'analyse structurelle évolutive pour identifier le potentiel d'une entreprise. La position d'une firme dans le réseau macro et la structure de son réseau égocentrique sont des indicateurs de sa capacité à devenir un acteur central et donc de sa performance (Powell, 1999).

⁶ Mesure combien de fois un nœud se trouve sur les chemins géodésiques de toutes les autres paires de nœuds

⁷ Une clique est un sous graphe dont tous les nœuds ou presque (pseudo clique) sont connectés et dont le nombre minimal de nœuds est 3.

⁸ Lire White et Harary (2001) pour l'analyse de réseaux cohésifs

Dans le graphe PA4-PA4, la partie encadrée est constituée de cliques se chevauchant (synonyme de redondance) autour des US et d'une pseudo clique (contacts seconds par rapport aux US) à 4 nœuds (Canada, Germany, UK, Denmark) et 5 liens. Ces encastresments de 1^{er} (liens directs) et 2^{ème} (liens indirects) niveau diminuent le capital connexionnel des US. L'axe Allemagne-UK se renforce et présente presque autant de contacts directs que les US. Cependant le Royaume-Uni a perdu sa capacité centralisatrice. Ceci est lié à une compétition forte dans le domaine 'phage', en particulier par les sociétés US, Xoma et Dyax (voir leur position centrale en figure 3). Les liens forts USA-UK sont maintenus. Les US ont 11 liens directs dont 4 libres, le Royaume-Uni a 6 liens directs dont un seul est libre, l'Allemagne a 6 liens directs dont 2 sont libres. Le Danemark forme 5 liens, tous imbriqués. La très forte cohésion des nœuds (présence de nombreuses cliques à 4 nœuds ; Fig. 5) montre une indépendance relative de la structure vis-à-vis de pays particuliers.

Les graphes connexes cnx3 et cnx4 en particulier montrent la forte proximité non spatiale des acteurs sur le réseau. Les alliances ne se font en effet pas entre plus proches voisins dans un espace doté d'une métrique : il y a une proximité organisationnelle dans un espace global.

L'analyse de l'ensemble de ces graphes montre donc qu'il n'existe pas de contrainte géographique dans le jeu d'alliances mais une dépendance à l'innovation, qu'elle soit radicale ou incrémentale. Au contraire des US, très innovants, les pays européens sont incapables d'avoir une position dominante ou de la maintenir (Royaume-Uni). L'activité en Asie/Pacifique est faible. Ces résultats suivent ceux de l'ensemble du secteur. En effet, selon Ernst & Young (European Biotechnology Report 2003), malgré un développement amorcé depuis 1995, l'Europe compte un retard très net sur les Etats-Unis dans le domaine des biotechnologies et l'activité en Asie/Pacifique demeure encore marginale. En Europe, le Royaume-Uni a le plus de sociétés cotées en bourse et représente à lui seul la moitié des molécules en phase de développement clinique des sociétés cotées (129 sur 254 molécules issues des biotechnologies).

L'analyse de la dernière période dans le secteur des anticorps montre l'ébauche d'un axe fort européen UK-Allemagne, avec un rôle possible pour le Danemark en Europe mais aussi le Canada. La France ne montre ni de capacité d'autonomie (pas de position centralisatrice), ni de partenariats (peu d'alliances, pas de relation soutenue avec des partenaires occidentaux ou autres).

Le renforcement d'un axe européen UK-Allemagne et d'un lien avec les US, qui ne soit pas le seul fait du Royaume-Uni, semble essentiel.

La carte géostratégique GeoOcd (Fig. 6) montre quels sont les pays présents dans le domaine des anticorps sur la période totale. Si les alliances forment un capital économique, alors on doit pouvoir établir une corrélation entre le nombre d'alliances et le nombre d'anticorps thérapeutiques en phase de développement. La figure 7 lie en effet le nombre de produits, et donc la performance (source Pharmaprojects, base de données de Thompson, Dialog), au nombre d'alliances d'un pays dans ce secteur de la biotechnologie.

CONCLUSIONS

La flexibilité des réseaux dont on reconnaît aujourd'hui le caractère dynamique et évolutif permet d'une part d'analyser l'interdépendance des contraintes et des stratégies de chacun et, d'autre part, de développer des représentations graphiques dynamiques de l'organisation institutionnelle de secteurs. Le lien entre position structurale et capacité de l'entreprise à innover peut aussi être étudié.

Dans cette étude, la position centrale d'un acteur dans le réseau est clairement liée à sa capacité d'innovation intrinsèque à un moment donné, à la valeur de cette innovation pour l'ensemble des entreprises impliquées dans le secteur (la valeur est distribuée à travers un réseau cohésif), et au nombre d'acteurs en compétition sur la technologie au niveau de la propriété industrielle. Les acteurs qui occupent des positions centrales sont des lieux de passage obligés. L'innovation influence donc le réseau égocentré de l'entreprise et l'architecture globale du réseau. De même, l'évolution de la partie connexe du réseau macro est représentative de l'ensemble des changements technologiques importants du secteur. L'analyse technique de secteurs dans l'industrie des biotechnologies semble donc pouvoir être faite à partir de l'examen d'un réseau d'alliances interentreprises, de ses acteurs centraux et de l'émergence et départ d'acteurs. L'analyse dynamique du réseau permet aussi de voir l'impact d'une innovation sur un secteur, sa dépendance au secteur dans son ensemble, sa valeur au cours du temps (obsolescence) et par rapport à l'ensemble des innovations concurrentes du secteur.

L'analyse géographique montre les mouvements globaux d'alliances. Elle est un indicateur des processus de diffusion de l'innovation, de la performance d'innovation des pays et donc de leur performance produits. Une bonne compréhension de cet environnement constitue une ressource stratégique clé pour l'entrepreneur.

BIBLIOGRAPHIE

KAROUACH, S., DOUSSET, B. Visualisation interactive pour la découverte de connaissances : GeoECD, *VSSST'2001*.

WHITE, D. R. HARARY, F. The Cohesiveness of Blocks In Social Networks: Node Connectivity and Conditional Density, *Sociological Methodology* Volume 31: Issue 1.

POWELL, W. W., KOPUT, K. W., SMITH-DOERR, OWEN-SMITH, L.J. Network Position and Firm Performance: Organizational Returns to Collaboration in the Biotechnology Industry" , *Networks In and Around Organizations*. 1999, p. 24.

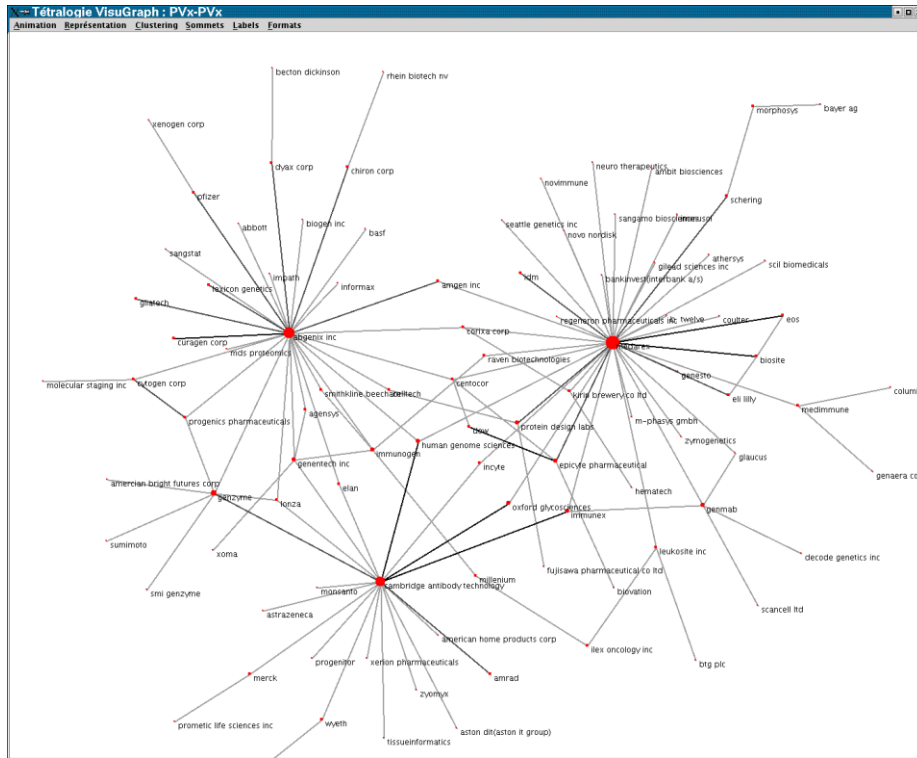
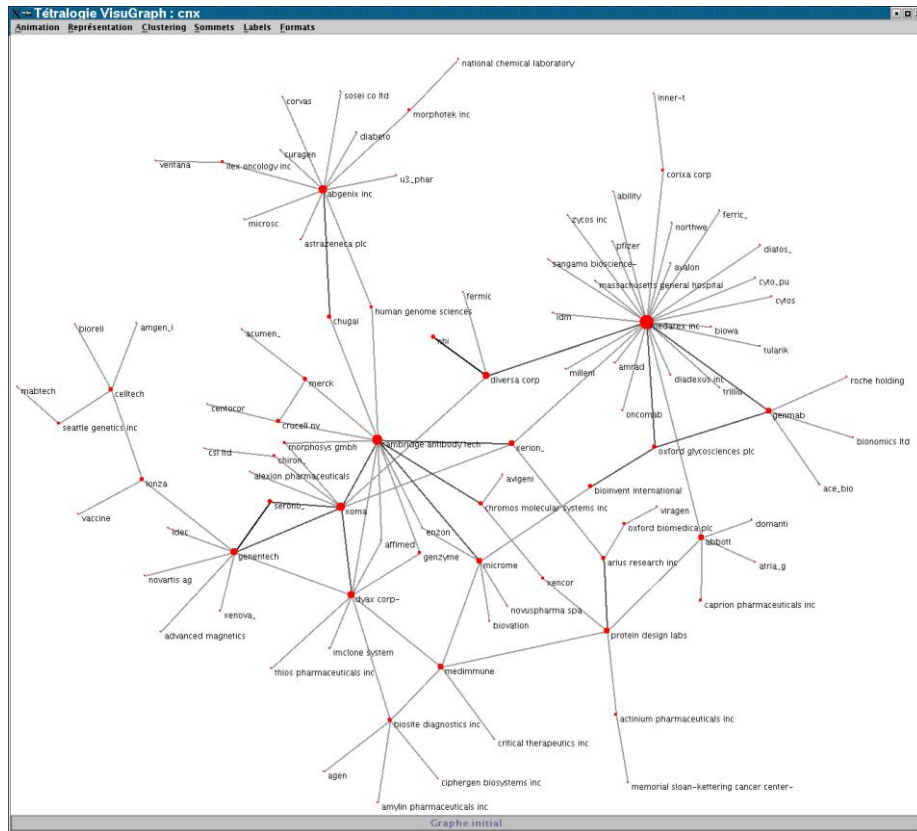


Figure 2. Graphe connexe du réseau des alliances passées durant la période 1999- 2001. Medx, Abgx, et Cambridge Antibody Technology qui détiennent des brevets clé dans le secteur, ont une position dominante qui aboutit à la structure tripolaire du réseau.



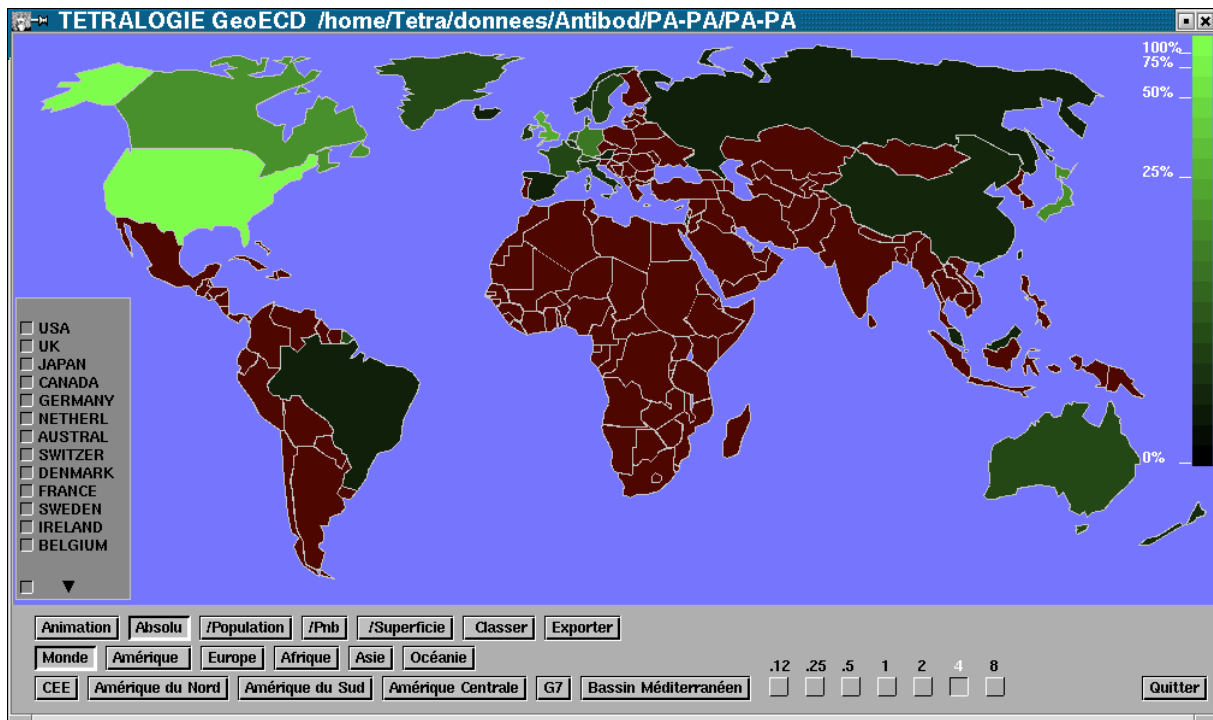


Figure 6 Carte géostratégique sur la période totale. Une échelle graduée de couleurs indique la prédominance d'un pays dans le secteur des anticorps (prédominance forte = couleur claire)

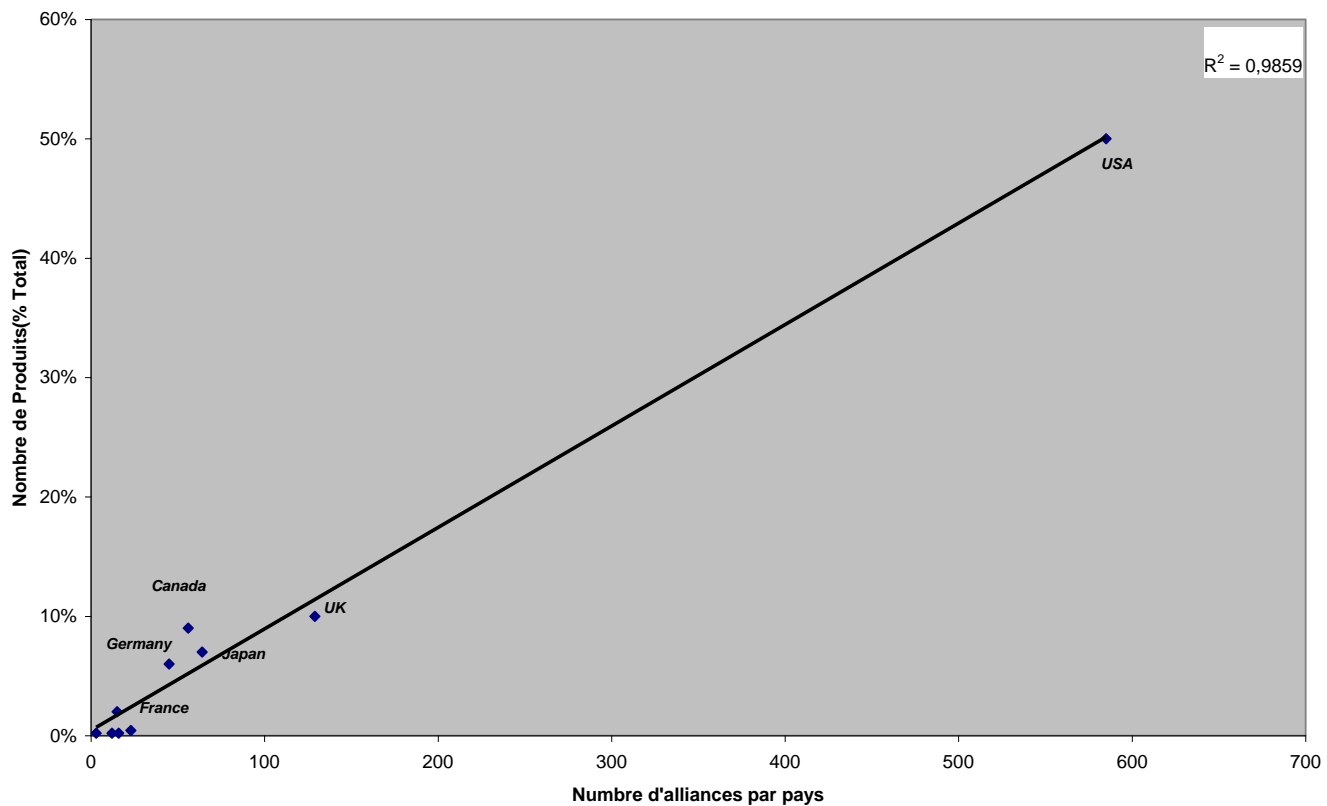


Figure 7 Corrélation entre la performance (produits en phase de développement) et nombre d'alliances d'un pays sur la période totale