

BIOTECHNOLOGIES ET INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Un modèle évolutionnaire conforme à l'histoire *

Franco Malerba

Département d'économie et CESPRI, Université L. Bocconi, Milan

Luigi Orsenigo

Université de Brescia et CESPRI, Université L. Bocconi, Milan

Traduit par Sandrine Selo

*Affiliée au Département de recherche sur l'innovation et la concurrence,
Allocataire de recherche GREDEG-CNRS*

Cet article est une première tentative de modélisation, suivant une logique fidèle à l'histoire, des dynamiques de long terme des structures de marché et de l'innovation dans l'industrie pharmaceutique. Le modèle examine les relations pouvant exister entre la nature de l'espace de recherche, la demande, les types de concurrence et l'évolution de l'industrie au cours de deux périodes caractéristiques de l'industrie pharmaceutique, à savoir l'âge du criblage aléatoire et celui de la biologie moléculaire. Il cherche ainsi à prouver que la concentration dans l'industrie pharmaceutique résulte du caractère cumulatif limité des activités innovantes et de la fragmentation du marché. Le modèle est conforme à l'observation empirique et répond aux changements survenus d'une part au niveau des paramètres habituels que sont la demande, les coûts, les économies d'échelle et les conditions d'opportunité, et d'autre part au niveau des paramètres propres au secteur, autrement dit, les avantages relatifs des nouvelles firmes de biotechnologies sur les firmes installées. À l'exception des augmentations de coûts, le modèle est assez robuste au changement de ses caractéristiques structurelles : il est assez difficile de considérablement accroître la concentration et de voir les nouvelles firmes de biotechnologies parvenir à supplanter les firmes installées.

* Cet article reprend pour l'essentiel l'article « Innovation and market structure in the dynamics of the pharmaceutical industry and biotechnology: towards a history-friendly model », publié dans *Industrial and Corporate Change*, volume 11, numéro 4, avril 2002.

franco.malerba@uni-bocconi.it
luigi.orsenigo@uni-bocconi.it

Dans cet article, nous présentons un modèle « history-friendly » (conforme à l'histoire) de l'évolution des industries pharmaceutique liées aux biotechnologies. Ce modèle respecte l'histoire, en ce qu'il tente de reprendre les faits stylisés fondamentaux de l'évolution de ces industries, sur la base des mécanismes et des processus qui expliquent leur histoire.

Le secteur pharmaceutique, traditionnellement très intensif en R&D a traversé une série de « chocs » institutionnels et technologiques. Cependant, quel que soit le niveau d'agrégation considérée, le cœur du leadership des firmes innovantes et des pays concernés est demeuré suffisamment petit et stable, pendant une longue période de temps, même si le degré de concentration est toujours resté faible.

Comme nous allons le développer, ces systèmes de dynamiques industrielles sont intimement liés à trois facteurs clés précis :

a) La nature des processus de découverte de médicaments, autrement dit les propriétés de l'espace des opportunités technologiques et des procédures de recherche par lesquelles les firmes explorent cet espace.

b) La nature fragmentée des marchés pertinents associée à de faibles économies d'envergure dans la recherche. Spécifiquement, les processus d'innovation sont caractérisés par une longue période pendant laquelle la dimension cumulative est assez faible et par des procédures « quasi-aléatoires » de recherche (criblage aléatoire). Ainsi, l'innovation sur un marché (ou dans une catégorie thérapeutique) n'induit pas une plus grande probabilité de succès sur un autre marché.

c) Le type de concurrence et le rôle des brevets. Le secteur pharmaceutique est représentatif des secteurs où les modèles de course aux brevets reproduisent raisonnablement le processus concurrentiel.

Comprendre si ces facteurs peuvent effectivement expliquer les caractéristiques observées de dynamiques industrielles constitue, en lui-même, un défi intéressant, tout comme le fait de toujours comprendre comment ces facteurs s'articulent entre eux et exercent leur influence sur la dynamique industrielle. À plus forte raison, si ce modèle est comparé à des analyses antérieures de l'évolution d'industries spécifiques utilisant des modèles similaires de type « history-friendly », comme dans le cas de l'industrie informatique (Malerba *et al.* 1999). Dans cette industrie, le changement technique est plus cumulatif, la demande moins segmentée et les institutions, comme les brevets, jouent un rôle moins pertinent. La comparaison entre les secteurs informatique et pharmaceutique peut permettre quelques généralisations concernant les déterminants de similitudes et de différences dans les modèles d'évolution industrielle entre les industries.

Une seconde raison pour laquelle la modélisation de l'industrie pharmaceutique est particulièrement intéressante réside dans le fait que ce secteur est généralement considéré comme étant fortement centré sur la science. Cependant, la science a influencé la recherche industrielle de manières différentes à travers le temps. Ainsi, dans un passé récent, l'émergence d'une « nouvelle » science — la biologie moléculaire — a eu un impact essentiel sur la structure industrielle, l'organisation des activités innovantes et la compétitivité des firmes et des pays. Ainsi, l'analyse de l'industrie pharmaceutique se prête à l'étude d'un champ classique mais extrêmement important de l'économie de l'innovation, à savoir les relations entre la recherche scientifique et l'innovation industrielle.

Troisièmement, l'industrie pharmaceutique, depuis son émergence, a été profondément affectée par une grande variété de facteurs institutionnels et politiques, incluant, depuis les brevets, différentes formes de régulation (procédures d'autorisation de mise sur le marché des produits, contrôles des prix, etc.), l'organisation des systèmes de recherche publique, etc. Dans cette optique, l'industrie pharmaceutique constitue un cas d'étude idéal pour analyser l'impact et le fonctionnement de politiques alternatives et des systèmes nationaux d'innovation.

Dans cet article, l'analyse se limite seulement à un sous-ensemble de ces questions. Ainsi, nous nous concentrons sur l'évolution de la structure de marché et sur les effets de la révolution des biotechnologies. Nous présentons dans la section 1 une brève discussion de la méthodologie sous-jacente aux modèles « history-friendly ». La section 2, quant à elle, introduit les principales considérations théoriques qui sont retenues de l'observation historique et illustre la structure conceptuelle du modèle. Ensuite, nous verrons dans la section 3 le modèle formel, avant de discuter dans la section 4 ses différents résultats. Enfin, nous présenterons nos conclusions dans la section 5.

I. Les modèles « history-friendly »

Les modèles « history-friendly » sont des modèles formels dont le but est d'incorporer — dans une forme stylisée — des éléments qualitatifs qui concernent les mécanismes et les facteurs affectant l'évolution industrielle, les avancées technologiques et les changements institutionnels. Ces phénomènes sont mis en avant par les recherches empiriques sur l'organisation industrielle, la stratégie et l'organisation commerciale mais également sur l'histoire des industries. Ils ont été développés à la suite des réflexions sur les applications et les résultats des modèles évolutionnaires de « première génération ».

Le principal objectif de ces modèles est d'explorer la logique des processus évolutifs et de démontrer la faisabilité d'une telle approche méthodologique et théorique. Certains de ces modèles — mais pas tous — cherchent à « reproduire » et à expliquer les phénomènes empiriques, tels que la croissance économique, les relations entre les structures industrielles et l'innovation, les processus de diffusion, et d'autres faits stylisés touchant à la dynamique industrielle. Même si le lien à l'évidence empirique est considéré comme un élément essentiel et caractéristique de l'approche évolutionnaire, la plupart de ces modèles « de première génération » témoignent de caractéristiques plutôt simplistes et abstraites. De plus, une description exhaustive des phénomènes observés n'est pas vraiment possible dès lors que les structures formelles sont très complexes. La méthodologie adoptée est la suivante: reconnaître — plutôt avec parcimonie — un ou plusieurs faits stylisés et développer un modèle capable de reproduire ces phénomènes, en accord avec une explication évolutionnaire. Dans la plupart des cas, le cœur de l'exercice consiste en un test sur les propriétés asymptotiques ou métastables d'un système caractérisé par une structure dynamique complexe, pour savoir si, oui ou non, ils aboutissent aux faits stylisés observés. Par exemple, le modèle développé par Nelson et Winter (1982) a principalement pour but de démontrer que — dans un contexte évolutionnaire — des taux élevés d'innovation engendrent une structure industrielle très concentrée. De la même manière, Dosi *et al.* (1995) ont montré que, selon certaines hypothèses sur la nature des processus d'apprentissage des firmes et sur le type de sélection de marché, un modèle — même très simple — pouvait générer des structures industrielles aux caractéristiques très différentes en ce qui concerne les taux d'entrée et de sortie, la concentration, les caractéristiques de stabilité ou de turbulence, la distribution de la taille des firmes, etc.

Dans le même temps, la structure formelle de ces modèles a souvent été très stylisée. Dans la plupart des cas, les seuls agents explicitement modélisés sont les firmes. De plus, leur structure interne et leur comportement sont caractérisés de manière très simplifiée. Par ailleurs, les mécanismes relatifs à la demande ne sont pas réellement traités. Ces caractéristiques sont justifiées, non seulement par l'objet des investigations, mais aussi par une volonté manifeste de simplification. Dans tous les cas, ces modèles ne permettent pas d'analyser des questions clés comme les processus d'intégration/désintégration verticale ou la diversification des produits. Le rôle de la demande et l'importance des différents types d'institutions ayant un effet sur les caractéristiques et les dynamiques de la structure industrielle n'ont que peu été explorés jusqu'à maintenant.

Notre sentiment est que cette « première génération » de modèles économiques évolutionnaires a été un succès remarquable. Mais ce réel succès explique également la nécessité d'aller plus en avant.

Premièrement, le fait que même les modèles économiques évolutionnaires les plus simplistes soient capables de reproduire et d'expliquer une grande variété de phénomènes empiriques pertinents ouvre la voie à une plus grande ambition. De manière provocante, on pourrait même se demander s'il n'a pas été trop facile de parvenir à ces résultats actuels. Si les modèles évolutionnaires très hétérogènes semblent souvent capables de reproduire des faits stylisés, alors deux questions émergent. D'une part, il faudrait que les mécanismes explicatifs réunis dans ces modèles économiques évolutionnaires soient réellement « puissants ». Et dans ce cas, il serait nécessaire d'identifier plus précisément ces mécanismes et d'essayer de « généraliser » les résultats obtenus à l'aide de modèles plus parcimonieux. En d'autres termes, il faut chercher la série minimale d'hypothèses qui conduit à des résultats équivalents à ceux donnés par des systèmes plus complexes. Quand cela est possible, ceci doit être fait analytiquement. Des travaux récents réalisés par Giovanni Dosi, Yuri Kaniovski et Sidney Winter (Winter, Dosi and Kaniovski, 1999) vont dans cette direction.

D'autre part, et paradoxalement, il faut se demander si ces faits sont si faciles à expliquer du fait qu'ils ne sont pas suffisamment explicités et conditionnés à des restrictions. Ils pourraient ainsi être des « objets inconditionnels » (Brock, 1999), pouvant résulter de processus dynamiques très différents. Il est donc nécessaire, et possible, de suivre une autre direction, différente mais entièrement complémentaire à la précédente. Il faut chercher à enrichir les modèles, que ce soit au niveau des faits théoriques qu'ils tentent d'expliquer ou de leur structure interne. Le fait d'introduire une « discipline empirique » plus forte est nécessairement plus contraignant pour le modèle¹. Cependant, cette approche met en évidence l'argument traditionnel selon lequel la théorie évolutionnaire pourrait — et devrait — conserver des liens solides avec la recherche empirique. De plus, elle force le modélisateur à spécifier avec un plus grand soin, la relation causale et les processus dynamiques qui sont derrière le modèle.

Dans cette perspective, un champ d'étude, qui semble particulièrement intéressant et ambitieux, consiste en l'analyse de l'évolution d'industries spécifiques. Une énorme littérature étudiant l'histoire des différents secteurs économiques, dans différents pays et à différentes époques, est désormais disponible. Souvent, mais pas toujours, ces modèles ont en commun d'être développés d'un point de vue évolutionniste. Ils présentent des évidences empiriques et suggèrent de solides explications. Ces « histoires » sont en général très riches et détaillées. Elles adoptent presque toujours la méthodologie que Nelson

1. L'assurance de rester proche des évidences empiriques devient même plus importante chaque fois que les efforts de modélisation courent le risque d'être davantage conduits en appliquant des techniques spécifiques, qu'en tentant d'expliquer certaines régularités empiriques bien définies, comme cela tend à être le cas dans l'approche évolutionniste.

et Winter ont qualifiée de théorie « appréciative », autrement dit des explications non formelles de phénomènes observés, fondées sur des liens causaux spécifiques proposés par le chercheur.

À l'inverse, il n'existe pratiquement pas de théories — formalisées ou non — qui tentent de généraliser ces histoires particulières et d'extraire des régularités robustes des modèles observés de l'évolution industrielle. Le principal exemple est donné par les diverses versions du modèle de « cycle de vie » des industries ou des produits (Klepper, 1996 et 1997; Utterback et Abernathy, 1975).

L'analyse du modèle d'évolution d'industries spécifiques fournit un terrain idéal pour le développement de modèles économiques évolutionnaires. Tout d'abord, la richesse de leurs histoires implique, du point de vue du modélisateur, qu'il y a davantage de faits stylisés à expliquer simultanément, et donc plus de restrictions à imposer. Ces dernières ne concernent pas uniquement l'examen commun des différents agents et variables. De la même manière, et peut être même encore plus importante, l'intention de ce type de modèles n'est pas seulement de déterminer les propriétés asymptotiques d'un système, mais aussi d'être capable d'imiter des histoires réelles, autrement dit des séries temporelles et des séquences spécifiques d'événements impliquant simultanément de multiples variables².

Deuxièmement, modéliser l'histoire de l'industrie implique nécessairement un dialogue plus rigoureux avec les évidences empiriques et les explications non formelles de ces histoires, c'est-à-dire avec la théorie « appréciative ». Le chercheur est obligé d'écrire de manière suffisamment détaillée les hypothèses utilisées comme bases de l'explication « appréciative » de l'évolution d'un certain secteur. Ceci permet de tester la robustesse de ces hypothèses, de clarifier les hypothèses clés et les mécanismes causaux, d'identifier les variables et les relations qui ne sont pas convenablement considérées dans les modèles non formels. Ceci est particulièrement pertinent dans la mesure où les nombreuses explications (les modèles « appréciatifs ») utilisées dans les analyses historiques sont si riches et complexes que seul un modèle de simulation peut en capturer (du moins en partie) la substance, surtout lorsque les explications verbales impliquent le recours à des dynamiques non linéaires. Mais il est intéressant d'observer qu'un modèle « history-friendly » n'a pas nécessairement besoin d'être fondé ni sur une méthode de simulation, ni sur une approche évolutionnaire³.

Enfin, cette approche fournit une base de construction, de manière inductive, de généralisations concernant l'évolution industrielle. À titre

2. Dans cette optique, ces modèles sont similaires aux modèles de croissance comme ceux proposés par Nelson et Winter (1982), Chiaromonte et Dosi (1993) ou encore Dosi *et al.* (1996).

3. Par exemple, le modèle présenté par Jovanovic et MacDonald (1993) pourrait être pensé comme un antécédent néoclassique de modèles « history-friendly ».

d'exemple, au tout début du développement du modèle, il faut évidemment identifier les caractéristiques distinctives des industries concernées par ces investigations. Ceci signifie qu'il faut revenir sur un des principaux problèmes de l'économie industrielle, à savoir pourquoi les structures industrielles sont souvent si différentes selon les secteurs. Il est fort probable qu'un modèle construit pour traiter de l'industrie informatique sera différent de celui de l'industrie pharmaceutique. Mais l'arbitrage portant sur quelles caractéristiques doivent être différentes et lesquelles peuvent être similaires est un exercice inductif fondamental qui prépare la voie à des généralisations ultérieures. Ainsi, une approche « history-friendly » peut nous permettre de confronter et de reformuler certaines questions générales typiques de la dynamique industrielle et de proposer de nouvelles hypothèses ayant une nature intrinsèquement théorique.

Il est intéressant de souligner que ce n'est pas l'objectif de la modélisation « history-friendly », que d'établir des simulations qui reproduiraient étroitement les valeurs quantitatives observées lors de la période historique étudiée. L'objectif est de combiner le modèle dans son ensemble avec des caractéristiques qualitatives, en particulier la tendance comportementale des principales variables décrivant la structure et la performance de l'industrie. Ces comportements devraient être l'objet principal de l'étude d'une organisation industrielle. De plus, l'objectif est d'y parvenir en mettant en avant certains mécanismes causaux particuliers — à savoir ceux qui ont été proposés dans les théories appréciables avancées en liaison avec des études empiriques de cet épisode historique. Enfin, les modèles « history-friendly » peuvent également être analysés indépendamment de l'épisode historique à la source de leur élaboration; tel un modèle formel dont on cherche à élucider les conséquences de certains mécanismes de causalité. Dans cette perspective, ces modèles peuvent être perçus comme des extensions d'autres modèles évolutionnaires « history-free » existant dans la littérature, des modèles de simulation et des modèles analytiques. Ils proposent des résultats issus d'une sorte de « dynamique comparative » ou de « statistique comparative » qui peuvent eux-mêmes être intéressants.

Précisément, comme nous ne tentons pas d'obtenir des données quantitatives détaillées assorties à des séries historiques, nous ne tentons pas non plus de calibrer de manière détaillée les paramètres. Ceci ne signifie pas que nous sommes indifférents à la question de la plausibilité, ou que nous sommes imprudents dans les choix que nous faisons. Comme la plupart des paramètres se situent dans des groupes présentant un mécanisme particulier dans le modèle, il n'y a seulement que quelques directions possibles pour choisir des ordres plausibles de valeurs. Ces choix sont issus de la manière dont ce mécanisme devrait se comporter, en accord avec l'observation de la réalité. Les choix de

valeurs des paramètres entraînent eux-mêmes des choix implicites d'unités pour les variables, ce qui signifie que les valeurs quantitatives sont au final arbitraires, mais cela signifie également que les relations entre les paramètres affectant le comportement de ces mêmes variables doivent être effectuées en gardant en vue le maintien d'une certaine cohérence. Par contre, ceci ne signifie pas, par exemple, qu'une série de valeurs numériques représente la valeur agrégée des chiffres d'affaires dans notre modèle d'industrie, mais plutôt que c'est la relation entre les coûts de production ou les dépenses de R&D avec ce total des chiffres d'affaires qui importe. De plus, certaines valeurs de paramètres correspondent à des élasticités, ce qui signifie que le choix des valeurs est formulé par la signification qualitative connue de l'élasticité lorsqu'elle est égale à 1. Enfin, une contrainte supplémentaire, disciplinant et orientant le choix des valeurs de paramètres, résulte de la structure temporelle du modèle. Les modèles « history-friendly » prétendent générer des séquences d'événements qui ont lieu en (approximation de) temps réel. Aussi, la définition de ce qu'une « période » signifie en temps réel (six mois dans ce modèle) est cruciale pour établir quelles actions se déroulent à telle période, quelles actions apparaissent ensuite, etc. À partir de là, le pas de temps du modèle oblige à des restrictions afin de respecter l'uniformité. Ainsi, par exemple, un taux d'intérêt égal à 3 % sur une base annuelle exige d'autres paramètres importants dans le modèle pour se conformer à la structure spécifiée du temps.

Cependant, la méthodologie du modèle « history-friendly » implique d'établir à la fois des simulations qui s'ajustent avec les caractéristiques qualitatives des épisodes historiques analysés et d'autres qui ne s'ajustent pas. Ainsi, pour explorer la proposition du modèle, qui consiste en ce que la principale raison pour laquelle une industrie devient concentrée est qu'il y a un puissant effet d'imitation du côté de la demande (et qui s'explique par exemple par la fidélité à la marque), le modèle doit à la fois être capable de générer une concentration qui croît avec certaines valeurs de paramètres, mais aussi de générer des séries temporelles avec une concentration moins élevée quand le paramètre « d'imitation », ou une série de ces paramètres, est significativement plus petit. Dans les modèles « history-friendly », il est crucial d'être capable d'identifier certaines plages de paramètres qui sont significativement plus hautes ou plus basses que les valeurs de paramètres qui génèrent des séries similaires à l'expérience historique. Une grande partie des choix de valeurs de paramètres est orientée par le besoin de réaliser ces sortes de comparaisons.

De la même manière, nous rejetons la critique standard selon laquelle les modèles de simulations comportant un grand nombre de paramètres sont réalisés afin de permettre au modélisateur d'atteindre les conclusions qu'il recherche. Ceci est quelquefois avancé sur la base

d'une fausse analogie selon laquelle une régression peut être effectuée pour s'adapter parfaitement s'il y a assez de paramètres à estimer (autant que d'observations). Mais cet argument ne tient pas compte du fait que le modèle possède une structure. Ses paramètres ne sont absolument pas accordés suivant des résultats individuels, et encore moins suivant des résultats pris un par un (comme peuvent l'être les variables dummies). La structure du modèle, en général, est telle qu'elle entraîne un grand nombre de mécanismes causaux spécifiques, chacun étant modélisé de manière simple impliquant un grand nombre de paramètres. Ajuster ces paramètres peut ainsi couvrir une large série de comportements de sortie *pour ce mécanisme particulier*. Mais, ceci est loin d'être suffisamment contrôlé pour faire en sorte que le modèle se comporte de manière spécifiée à d'autres égards. Par exemple, dans le modèle présenté dans cet article, la croissance de la connaissance publique peut certes être déterminée par le modélisateur, mais ceci n'induit cependant pas un contrôle direct des variables de sortie qui lui sont étroitement liées, telles que les taux réels de changement technique dans le modèle — ce dernier dépendant également des efforts de R&D de la firme, lesquels dépendent eux-mêmes de mécanismes dotés de paramètres propres et sont liés alternativement à d'autres variables exogènes et endogènes du modèle. Dans une moindre mesure, le modèle dispose des moyens nécessaires pour contrôler ce qui, par exemple, permettrait la combinaison de phénomènes plus éloignés, tels qu'un modèle d'intégration verticale et de désintégration. Mais, puisque les mécanismes sont liés entre eux, changer les paramètres d'un de ces mécanismes affecterait également le comportement des autres. Ainsi, par ce procédé, il n'est pas possible de créer intentionnellement des modèles globaux qui fonctionnent comme souhaités.

2. Les défis du modèle « history-friendly »

2.1. L'évolution de l'industrie pharmaceutique et des deux régimes de recherche

En termes très généraux, l'histoire de l'industrie pharmaceutique peut être analysée comme un processus évolutif d'adaptation à des « chocs » institutionnels et technologiques majeurs. Elle peut être utilement divisée en trois époques. La première, coïncidant grossièrement à la période 1850-1945, correspond à l'ère où peu de nouveaux médicaments sont développés, et où la recherche qui est menée est fondée sur des méthodes relativement primitives. Puis, le développement à grande échelle de la pénicilline au cours de la Seconde Guerre mondiale a marqué l'émergence d'une seconde période dans l'évolution

de l'industrie. Cette période était caractérisée par la mise en œuvre de programmes officiels de R&D interne et des taux relativement rapides d'introduction de nouveaux médicaments. Au début de cette période, l'industrie a largement eu recours à ce que l'on appelle le criblage « aléatoire » comme méthode de découverte de nouveaux médicaments. Enfin, dans les années 1970, l'industrie a alors commencé une transition vers de la découverte « guidée » ou du « développement volontaire » de médicaments, une méthodologie de recherche qui fait largement appel aux avancées en biochimie moléculaire, en pharmacologie et en enzymologie. Cette troisième époque de l'industrie pharmaceutique prend son origine dans les années 1970, mais n'arrive cependant à maturité qu'assez récemment, lorsque l'utilisation des outils d'ingénierie génétique pour la production et la découverte de nouveaux médicaments est plus largement utilisée.

L'histoire, les analyses et les discussions approfondies des schémas de développement de l'industrie pharmaceutique ont largement été réalisées par plusieurs chercheurs et ne seront pas discutées ici. Pour plus de précisions, on peut se référer à (Chandler, 1990 et 1998; Galambos-Sewell, 1996; Galambos-Sturchio, 1996 et 1998; Gambardella, 1995; Henderson-Orsenigo-Pisano, 1999; McKelvey, 1996; Orsenigo, 1989; Schwartzman, 1976).

En premier lieu, nous discuterons brièvement l'aspect clé de notre modèle « history-friendly » *i.e.* l'introduction de deux régimes différents de recherche: le criblage aléatoire et la recherche guidée par la science. Ainsi, dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique, confrontée à un environnement « riche en cibles » mais à une connaissance très peu détaillée des bases biologiques des maladies spécifiques, les firmes pharmaceutiques ont développé une approche de recherche, qualifiée de « criblage aléatoire ». Au regard de cette approche, les composés naturels et chimiquement dérivés sont sélectionnés aléatoirement dans des tubes à essais et testés sur des animaux de laboratoires en vue d'activités thérapeutiques potentielles. Les firmes pharmaceutiques ont conservé d'énormes « bibliothèques » de composés chimiques et elles accroissent leurs collections en recherchant de nouveaux composés dans divers endroits tels que les marais, les ruisseaux, les échantillons de sol. Des milliers de composants peuvent être sujets à de multiples criblages avant que les chercheurs ne « tombent » sur une substance prometteuse. La « serendipity », autrement dit le fait de faire une découverte inattendue, joue alors un rôle clé puisqu'en général, le « mécanisme d'action » de la plupart des médicaments n'est pas bien compris. Les chercheurs sont généralement contraints de s'appuyer sur des modèles animaux pour approcher les mécanismes d'actions. Dans ce régime, il est assez fréquent pour les firmes de découvrir un médicament destiné à traiter une maladie alors que l'intention initiale, concernant ce médicament, était le traitement d'une autre maladie. Dans la mesure où même le chimiste le plus productif peut trouver

difficile de synthétiser plus de quelques composés en une semaine, les chercheurs tendent à focaliser leur attention sur des variantes synthétisées de composés qui ont déjà montré des effets prometteurs initialement mais qui ne peuvent être parfaitement utilisés pour devenir un médicament. En effet, certains composés peuvent avoir des effets secondaires inacceptables ou, par exemple, être très difficiles à administrer. La « conception » de nouveaux composés est un processus lent et compliqué qui s'inspire fortement de compétences en chimie structurale et analytique. Plusieurs classes importantes de médicaments ont été découvertes de cette manière: on peut citer la plupart des diurétiques importants, les médicaments psycho actifs les plus largement utilisés et plusieurs antibiotiques puissants. Bien que les chimistes travaillant sous ce régime disposent souvent d'une grande intuition en ce qui concerne les liens entre la structure chimique donnée et son effet thérapeutique, peu de cette connaissance est codifié; donc cette « conception » de nouveaux composés a été essentiellement conduite par les compétences de chimistes individuels et non par une base scientifique systématique. Le criblage aléatoire a très bien fonctionné pendant de nombreuses années. Plusieurs centaines de nouvelles entités chimiques (NEC) ont ainsi été introduites dans les années 1950 et 1960 et plusieurs classes importantes de médicaments ont été découvertes de cette manière. Cependant, l'introduction réussie des NEC a été considérée comme un événement assez rare. En effet, les estimations suggèrent que, sur tous les composés qui ont été découverts, seulement un sur 5 000 a été mis sur le marché.

Dans les années 1970, cependant, des avancées substantielles en physiologie, en pharmacologie, en enzymologie et en biologie cellulaire — une vaste majorité provenant de recherches financées sur fonds publics — ont induit des progrès énormes dans la capacité à comprendre les mécanismes d'action de certains médicaments existants et les origines biochimiques et moléculaires de plusieurs maladies. Ces nouvelles connaissances ont eu un impact profond sur le processus de découverte des nouveaux médicaments. Tout d'abord, ces avancées offrent aux chercheurs une manière significativement plus efficace de cribler les composés. Les criblages les plus fins rendent possible la sélection d'une plus grande série de molécules, engendrant un « cercle vertueux » par lequel la disponibilité des médicaments, dont les mécanismes d'actions sont bien connus, permet des avancées significatives dans la compréhension médicale de l'histoire de la nature d'un grand nombre de maladies clés; avancées qui à leur tour, favorisent l'identification de nouvelles cibles et de nouvelles opportunités en matière de thérapies. Cette compréhension étendue a conduit au développement de techniques de « recherche guidée » et de « conception rationnelle de médicament », autrement dit à l'application des nouvelles connaissances biologiques pour concevoir de nouveaux composés et pour orienter la manière dont ils vont être sélectionnés.

Les chercheurs commencent désormais à être capables de mettre au point des composés qui pourront avoir des effets thérapeutiques particuliers. L'avènement des « biotechnologies » a eu un impact significatif sur les compétences organisationnelles requises pour être un acteur innovateur qui réussit dans l'industrie pharmaceutique (à travers leur impact sur les compétences nécessaires pour la découverte de médicaments conventionnels et à faible poids moléculaire) et, en conséquence, sur la structure de l'industrie de manière plus générale.

2.2. Les aspects clés de l'industrie orientant la spécification du modèle

Comme cela a été précédemment mentionné, nous allons nous focaliser sur les relations entre les propriétés des régimes de recherche, la nature des marchés, les systèmes de concurrence et l'évolution de la structure de marché et ainsi, indirectement, sur les relations existant entre la science et l'innovation. Dans cet article, nous n'examinerons pas le rôle et l'impact des réglementations et des formes alternatives de politiques publiques, tout comme nous ne développerons pas une analyse de l'importance de la solidité, des formes et des droits de propriété intellectuelle (sur ce dernier point, voir Malerba-Orsenigo, 2001, et Garavaglia et al. 2002).

L'histoire que nous voulons modéliser peut être résumée comme suit. Un certain nombre de firmes se concurrencent pour découvrir, développer et commercialiser de nouveaux médicaments destinés à une grande variété de maladies. Elles disposent d'un large espace — du moins au début — d'opportunités inexplorées. Cependant, la recherche de nouveaux composés prometteurs est essentiellement aléatoire, dans la mesure où la raison pour laquelle une certaine molécule peut « soigner » une maladie particulière et l'endroit où cette molécule peut être trouvée ne sont pas bien connus. Plus précisément, le rôle de la « science » est ici assez modeste. Les firmes explorent aléatoirement « l'espace des molécules » jusqu'à ce qu'elles en découvrent une qui pourrait devenir un médicament utile et qu'elles en déposent le brevet. Ce dernier fournit alors une protection contre l'imitation de cette molécule pendant une certaine période de temps, ainsi qu'une protection pour une série donnée de molécules « similaires ». Après avoir fait une découverte, les firmes s'engagent dans le développement du médicament, sans savoir au préalable à quel point le processus sera difficile, coûteux et long, ni quelle qualité aura le nouveau médicament *in fine*. Ce dernier est alors vendu sur le marché, dont la taille nationale est définie par le nombre de patients potentiels et par son taux « naturel » de croissance; les dépenses en marketing permettent aux firmes d'accroître le nombre de patients qui peuvent y accéder. Au début, le nouveau médicament est le seul produit disponible pour cette

classe thérapeutique particulière, mais d'autres firmes peuvent découvrir des médicaments concurrents ou imiter le nouveau médicament. En effet, les firmes sont caractérisées par différents comportements, d'innovation d'une part, et d'imitation et de marketing d'autre part. L'innovateur connaîtra par conséquent une explosion de sa croissance après l'introduction sur le marché du nouveau médicament, mais plus tard, ses revenus et ses parts de marchés s'éroderont en raison du poids des concurrents et des imitateurs.

La découverte d'un médicament dans une classe thérapeutique particulière n'entraîne pas d'avantages particuliers pour la découverte d'un autre médicament dans une classe différente (sur un marché différent) — sauf en matière de volume des profits qui peuvent être réinvestis dans la R&D —. D'ailleurs, les nombreux sous-marchés (correspondant à des catégories thérapeutiques) qui définissent l'ensemble de l'industrie pharmaceutique sont indépendants les uns des autres, y compris du côté de la demande: un médicament anti-ulcère est en effet inefficace et sans intérêt pour un patient souffrant d'Alzheimer. Par conséquent, la diversification effectuée vers l'extension de différentes catégories thérapeutiques est également purement aléatoire. De là, les firmes commenceront à rechercher, toujours aléatoirement, de nouveaux produits, quelque part dans l'espace des molécules. La croissance des firmes dépendra alors du nombre de médicaments qu'elles auront découvert (c'est-à-dire de la diversification dans différentes catégories thérapeutiques), de la taille et de la croissance des marchés sur lesquels ils sont présents, du nombre de concurrents, de la qualité relative et du prix de leurs médicaments par rapport à ceux de leurs concurrents. Dans peu de cas, une firme pourra découvrir un « blockbuster », autrement dit un médicament de haute qualité qui dispose d'un large marché avec une croissance rapide. Étant donné le grand nombre de classes thérapeutiques et l'absence d'un caractère cumulatif dans le processus de R&D, aucune firme ne peut espérer être capable de gagner une grande part de marché pour des médicaments, mais — si elles devaient obtenir quelque chose — cette part de marché serait alors limitée à des catégories thérapeutiques spécifiques et ce, pour une période de temps limitée. En conséquence, le degré de concentration du marché dans son ensemble, pour l'industrie pharmaceutique et des classes thérapeutiques individuelles, sera faible. Cependant, quelques firmes croîtront et deviendront importantes, essentiellement grâce à la découverte d'un « blockbuster » et à leur diversification. Dans ces conditions (absence d'économies d'échelle et d'envergure significatives, indépendance des sous-marchés), la tendance suivie par la croissance de la firme suit un simple processus de Gibrat (autrement dit une croissance proportionnelle à la taille), générant une distribution biaisée de la taille des firmes.

L'essor de la « science nouvelle » (autrement dit de la biologie moléculaire) commence à modifier ce portrait. Dans le modèle, nous

essayons d'introduire une première forme réduite et très sommaire des processus cognitifs sous-jacents à la découverte d'un médicament après la révolution de la biologie moléculaire. Dans une large mesure, notre tentative s'inspire du modèle appelé Arrow-Nelson concernant les effets de la recherche scientifique sur la productivité de la recherche industrielle. Cependant, nous introduisons quelques modifications à cette approche, dans le but de capturer l'idée selon laquelle la science ne fait pas que simplifier l'espace de recherche, mais elle le déforme et génère une multiplication d'hypothèses alternatives à tester (Orsenigo, Pammolli et Riccaboni, 2001).

Dans le modèle, la connaissance scientifique est une condition initiale du mécanisme d'action de quelques médicaments et des origines biochimiques et moléculaires de quelques maladies. Cette meilleure compréhension permet aux firmes d'essayer de « mettre au point » des composés qui pourraient avoir des effets thérapeutiques particuliers et de se focaliser sur des recherches dans des directions particulières. Par ailleurs, la connaissance scientifique permet aussi de rendre potentiellement disponible de nouveaux produits et d'améliorer la « qualité » de quelques médicaments. Sur ces bases, les nouvelles firmes centrées sur la science pénètrent le marché, en essayant de découvrir de nouveaux médicaments. Cependant, la science ne fournit pas uniquement de l'information (imparfaite) sur les propriétés de l'espace de recherche. Il peut y avoir de multiples trajectoires concurrentes pour découvrir, au final, un nouveau médicament, et beaucoup d'entre elles vont s'avérer être sans issue. Les nouvelles firmes étant spécialisées dans des techniques et des applications spécifiques, elles ne peuvent pas modifier leurs trajectoires et appliquer aisément leurs compétences spécifiques à différents usages. De plus, elles ne disposent que de très peu de fonds et — quand bien même elles parviennent à découvrir un nouveau médicament — elles ne disposent pas des ressources nécessaires pour le développer et le lancer sur le marché.

Ainsi, seulement peu de nouvelles firmes de biotechnologies (NFB) réussiront à découvrir, développer et vendre de nouveaux médicaments. À l'inverse, les grandes firmes pharmaceutiques existantes ne vont pas réagir immédiatement à ces nouvelles opportunités et lorsqu'au final, elles adopteront les nouvelles technologies, elles devront progressivement « apprendre » la nouvelle base de connaissance. Cependant, elles disposent de plus de ressources financières et commerciales et sont par ailleurs capables — en principe — de « sélectionner » des sous-ensembles plus vastes de l'espace de recherche: elles sont « généralistes » plutôt que « spécialistes »⁴. Dans cette perspective,

4. Dans cette version du modèle, nous ne considérons pas les économies d'envergure potentielles rendues possibles par la nouvelle connaissance biologique. Nous n'introduisons pas non plus la notion selon laquelle, pour découvrir un nouveau médicament, différents fragments complémentaires de connaissance sont à trouver et à combiner. Ces deux dimensions constituent des

les grandes firmes pharmaceutiques et les NFB peuvent trouver profitable de conclure des accords de collaboration, par lesquels les NFB répondent à quelques projets spécifiques avec un financement supplémentaire fourni par les grandes firmes partenaires. Le médicament est alors développé et (si cette phase est un succès) commercialisé par les *big pharma*, qui paient alors des droits aux NFB. Il en résulte qu'un réseau d'alliances commence à émerger.

2.3. Le débat entre structure de marché et innovation, et sur le cycle de vie de l'industrie

Parmi ses objectifs, notre modèle aborde la littérature sur la structure de marché et l'innovation, ainsi que sur le cycle de vie de l'innovation. Dans cet article, une industrie est caractérisée par une demande fragmentée, l'absence d'économie d'envergure, une avance technique peu cumulative, un processus de recherche des firmes quasiment aléatoire (plus tard, il sera remplacé par un processus davantage « guidé ») et des innovations protégées par des brevets. Il en résulte que l'industrie présente un faible niveau de concentration qui sera maintenu durant toute son évolution, mais un niveau plus élevé de concentration sur une unique aire thérapeutique.

Notre modèle présente certaines similitudes avec l'analyse de l'industrie pharmaceutique de Sutton (1998), notamment au regard de sa représentation du processus de recherche dans la période de criblage aléatoire, et de l'analyse de la demande. Cependant, elle diffère tout de même de l'analyse de Sutton dans la mesure où elle se place dans une discussion plus approfondie (comme nous le verrons plus tard) des conditions d'opportunités qui caractérisent l'industrie. De plus, notre modèle traite des dynamiques d'évolution de l'industrie, incluant des discontinuités majeures apportées ici par l'introduction des biotechnologies et la transition d'un régime de recherche à un autre.

Notre modèle peut également être lié à celui de Klepper (2002) sur la technologie et la concentration sur le cycle de vie de la pénicilline. Cependant, alors que le modèle de Klepper concerne une classe de produit spécifique, le nôtre est plus large et examine les dynamiques de l'industrie pharmaceutique dans son ensemble, en tant que système composé de plusieurs classes thérapeutiques. Par conséquent, son résultat portant sur un moyen d'accroître le niveau de concentration et la domination des grandes firmes est assez compatible avec ce qui se passe au sein d'une aire thérapeutique spécifique du modèle.

aspects cruciaux du régime de recherche prévalant présentement dans l'industrie pharmaceutique, et qui induisent de fortes implications pour la structure du marché. L'analyse de ces phénomènes sera le sujet d'un travail futur.

Étant donné son objectif et sa structure, notre modèle d'innovation des dynamiques industrielles et de l'évolution de l'industrie pharmaceutique permet d'examiner quelques uns des problèmes majeurs survenant dans l'analyse de l'innovation et des structures de marché.

Dans notre histoire (et dans les résultats de la simulation qui va suivre), une tendance vers une concentration relativement limitée émerge assez tôt. D'après la discussion précédente et en maintenant les caractéristiques spécifiques du processus de recherche (le criblage aléatoire tout d'abord, et la recherche « guidée » par la science ensuite, avec une dimension cumulative mais limitée des connaissances), on peut se demander si ces facteurs sont responsables d'une augmentation de la concentration. D'après la littérature sur les structures de marché, il est possible d'identifier quatre facteurs, brièvement mentionnés ici et discutés dans la section 3 :

a) Un premier facteur est l'effet du niveau du *coût de recherche et les économies d'échelle*. Dans notre modèle, le coût engendré par la recherche est élevé mais plutôt réalisable pour des firmes innovantes, et il n'y a pas d'économies d'échelle. La question se pose alors de savoir si une augmentation importante des coûts de recherche et/ou la présence d'économies d'échelle accroît la concentration.

b) Un second facteur fait référence au rôle de la *demande* et plus précisément à la manière dont elle peut affecter la concentration. Dans notre modèle, le rôle de la demande peut être caractérisé au regard de deux dimensions: la fragmentation et la croissance. La fragmentation de la demande en plusieurs aires thérapeutiques sans économies d'envergure est un facteur majeur conduisant à une faible concentration d'ensemble. D'autre part, la croissance de la demande au cours du temps constitue une source majeure de revenus pour les firmes existantes mais aussi une opportunité majeure pour les nouveaux entrants. Ces deux dimensions de la demande conduisent naturellement à deux grandes questions. Premièrement, est-ce qu'une demande moins fragmentée impliquerait la présence d'un marché plus large pour une innovation et, par conséquent, la possibilité d'une croissance d'ensemble plus élevée pour les firmes performantes? Deuxièmement, est-ce qu'un taux plus élevé de croissance de la demande (encore) fragmentée (à travers son effet sur les profits et la croissance des firmes) affecterait positivement la concentration d'ensemble?

c) Un troisième facteur concerne *les conditions d'opportunité*, un élément clé du régime technologique (Breschi, Malerba et Orsenigo, 2000). Selon notre modèle stylisé, une caractéristique du régime technologique — la dimension cumulative limitée de l'avance technique — compte parmi les facteurs responsables du faible niveau de concentration d'ensemble. En maintenant ce caractère cumulatif à un niveau bas, on pourrait se demander si différentes conditions d'opportunité (une autre dimension clé des régimes technologiques) affecteraient la

concentration. Dans cet article, nous n'explorerons pas le rôle des conditions d'appropriabilité (un troisième élément du régime technologique), qui a été examiné dans deux autres articles, (Malerba et Orsenigo, 2001; Garavaglia *et al.*, 2002. Dans ces derniers, il a été montré qu'une extension de la durée du brevet diminue, comme attendu, le nombre de firmes survivantes et accroît la part des firmes innovantes ainsi que le niveau moyen de concentration dans chaque classe thérapeutique, mais pas la concentration d'ensemble. Cependant, le nombre de classes thérapeutiques (CT) découvertes diminue et la qualité totale demeure pratiquement inchangée. En d'autres termes, une protection plus large apportée par les brevets induit moins d'exploration et moins de diversification pour chaque firme. Enfin, il est important de noter d'autres éléments similaires, par exemple le fait que les effets de l'augmentation de la durée des brevets tendent à induire des rendements décroissants. En deçà d'un certain niveau minimum de protection, la sensibilité à l'augmentation devient quasi-nulle. Dans un exercice différent, nous avons introduit une propension des firmes à investir pour une extension de la protection des brevets, sans que cela n'ait d'incidence sur les résultats mentionnés.

d) Un quatrième facteur fait référence à la discontinuité dans le processus de recherche et à ses effets sur les firmes, les firmes installées comme les nouvelles. Est-ce qu'une discontinuité beaucoup plus grande produit beaucoup plus d'avantages aux NFB par rapport aux firmes existantes, ou est-ce que ces dernières survivront et maintiendront leur position de leadership sur le marché?

3. Le modèle

La structure fondamentale du modèle est assez simple et repose sur quelques hypothèses simplificatrices.

Au début, à l'âge du « criblage aléatoire », un grand nombre de firmes ont commencé à investir en recherchant aléatoirement des molécules prometteuses qui auraient pu être la base de développement de médicaments utilisés dans une classe thérapeutique particulière. Certaines de ces firmes sont parvenues à découvrir une molécule, pour laquelle elles ont obtenu un brevet. Les firmes ont alors commencé à la développer en médicament commercialisable. Le développement des médicaments est consommateur en temps et en ressources. Certaines firmes ont ainsi échoué: soit par manque de moyens financiers avant l'achèvement du projet, soit parce que le médicament développé présentait une qualité trop faible pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les firmes qui réussissent développent quant à elles des médicaments caractérisés par différents niveaux de qualité. Après la phase de développement du médicament, les firmes engagent

des activités de marketing et commencent à vendre leurs produits sur le marché. Les ventes sont influencées par la qualité du médicament, par les efforts en marketing des firmes et par le prix pratiqué. Au début, les médicaments performants au sein d'une classe thérapeutique particulière ne sont pas confrontés à la concurrence. Mais au bout d'un certain temps, d'autres firmes peuvent découvrir et développer des médicaments concurrents. De plus, après l'expiration du brevet, l'imitation survient et par conséquent, les ventes de produits concurrents ou d'imitation. Il en résulte que les parts de marchés et les revenus de l'innovateur initial vont commencer à s'éroder. Quand une firme a développé un médicament avec succès, elle recommence à chercher une nouvelle molécule prometteuse et le processus se répète. Ainsi, les firmes s'engagent séquentiellement dans différents projets et au fur et à mesure qu'elles découvrent et développent de nouveaux produits, elles se diversifient progressivement dans de nouvelles classes thérapeutiques.

Au bout d'un certain temps, la « révolution des biotechnologies » se produit: de nouvelles connaissances et de nouvelles techniques sont alors disponibles permettant aux firmes de rechercher plus efficacement de nouvelles molécules. La recherche n'est plus complètement aléatoire: les firmes savent à présent exclure (ou se focaliser sur) certains segments spécifiques de l'espace de recherche. De plus, les biotechnologies permettent en principe de produire de nouveaux médicaments de qualité plus élevée, en comparaison au passé. Avec l'avènement des biotechnologies, un grand nombre de firmes spécialisées restent sur le marché. Ces dernières sont caractérisées par des capacités spécifiques en biotechnologies et sont, par conséquent, capables d'explorer plus efficacement des segments particuliers de l'espace de recherche. Cependant, les nouvelles firmes de biotechnologies (NFB) disposent d'un budget beaucoup moins important que celui des firmes installées et une plus faible propension à investir dans le développement de médicaments et le marketing. Les firmes de biotechnologies qui parviennent à découvrir une molécule prometteuse peuvent cependant mettre en œuvre un accord de licence avec une firme installée, qui investira alors dans ces activités. Les revenus qui s'ensuivent seront ainsi partagés entre les deux partenaires. Au fur et à mesure que le temps passe, et à condition qu'elles investissent, les firmes installées acquièrent des capacités en biotechnologies. À l'inverse, quelques NFB peuvent réussir à porter un nouveau médicament sur le marché et à devenir des producteurs indépendants.

3.1. La topographie⁵

L'environnement technologique et de marché, dans lequel les firmes pharmaceutiques évoluent, est composé de plusieurs catégories théra-

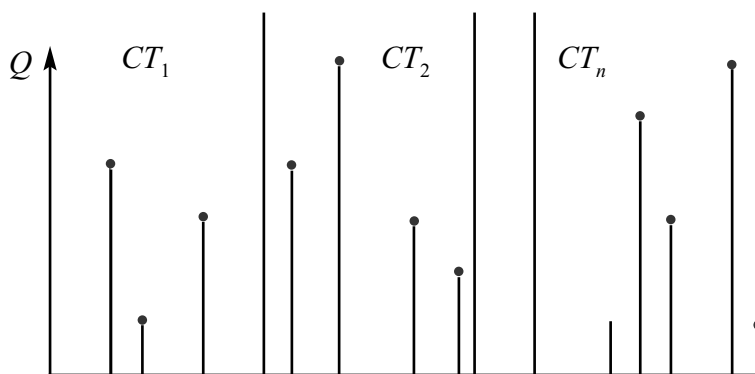
5. Le code complet du modèle de simulation peut être obtenu auprès des auteurs.

peutiques (CT). Chacune d'elles présente une taille économique différente suivant le nombre de clients (patients) potentiels. La taille économique est exprimée par les ventes potentielles totales de chaque CT (V_{CT}). Ceci est défini de manière exogène et est connu des firmes. Dans notre modèle, il y a n ($n = 100$) catégories thérapeutiques, CT , chacune présentant une V_{CT} spécifique. V_{CT} , établi au début de chaque simulation, est un nombre aléatoire suivant une loi de distribution normale [$V_{TC} \sim N(\mu_v, \sigma_v)$]. V_{CT} croît à un certain taux, allant entre 0 et 2 % dans les quatre-vingt dix premières périodes de la simulation, et entre 0 et 4 % par la suite, autrement dit, quand les biotechnologies ont été introduites.

Au sein de chaque CT , il y a un certain nombre de molécules M . (dans nos simulations, $M = 150$) que les firmes ont pour objectif de découvrir et qui sont à la base de produits pharmaceutiques qui, plus tard, seront introduits sur le marché. Chaque molécule M . présente un certain niveau de qualité Q . Q peut être considérée comme « l'importance » que possède une certaine molécule (voir figure 1). Ceci est défini de manière aléatoire. En moyenne pour chaque CT , la probabilité p de trouver une molécule de « qualité zéro » est de 0,7. Dans les autres cas, $(1-p)$, Q a une valeur positive qui suit une distribution normale [$Q \sim N(\mu_Q, \sigma_Q)$], avec une moyenne égale à la valeur correspondant à la qualité minimale qu'un médicament doit avoir pour être approuvé par les agences de régulation (comme la FDA).

La figure 1 dépeint le « paysage » en terme de classes thérapeutiques et de molécules auquel les firmes sont confrontées.

1. Classes thérapeutiques (CT) et molécules



Lorsqu'une molécule est découverte par une firme (voir section 2.2), un brevet est déposé. Ce dernier a une durée spécifique⁶, pd , et une étendue. Autrement dit, un brevet empêche les concurrents de développer les molécules qui se trouvent dans le voisinage — ce que définit l'étendue — de la molécule brevetée. Une fois que le brevet arrive à expiration, ces molécules (et celles auparavant « couvertes » par le brevet) sont rendues disponibles pour toutes les firmes.

Une fois que le brevet a été déposé, la firme peut commencer le développement du produit basé sur cette molécule (voir section 2.2). Si le développement du produit est une réussite, le produit obtient alors une valeur économique, PQ , calculée comme une fonction de la valeur de la molécule Q_i . Il s'agit :

$$PQ_i = (1 + \alpha) Q_i \quad (1)$$

avec $i = 1, 2 \dots 150$ pour chaque CT et $\alpha \in U[-25, +25]$.

La valeur du produit influence la demande des consommateurs pour un tel produit (voir section 2.3 pour une discussion sur la demande).

3.2. Les firmes

3.2.1. Les caractéristiques fondamentales des firmes

L'industrie est peuplée de f ($f = 80$) firmes. Au début de la simulation, seulement la moitié des firmes démarrent leurs activités : elles sont alors labellisées « firmes installées ». La deuxième moitié, les NFB (Nouvelles Firmes de Biotechnologies) commenceront à opérer lorsque surviendra la « révolution des biotechnologies », autrement dit à la période $T = T^*$ ($T^* = 90$). Les firmes naissent dotées d'un budget B qui est initialement le même pour toutes les firmes installées ($B_{INST} = 3\,000$). Le budget des NFB est plus petit et est attribué aléatoirement suivant une distribution uniforme ($B_{NFB} \in U[1\,000, 3\,000]$).

De manière cohérente avec l'approche évolutionnaire, les firmes disposent d'une compréhension limitée de l'environnement dans lequel elles agissent et, se comportent suivant des règles simples de routines, qui leur sont propres. Plus précisément, toutes les firmes sont engagées dans trois activités séquentielles — *l'exploration, la R&D et le marketing*. En d'autres termes, les firmes commencent par rechercher une molécule prometteuse. Quand elles y parviennent, elles démarrent le processus de développement du médicament. Si et quand ce processus est achevé, les firmes commencent à mettre ce dernier sur le marché (et à le vendre). Pour des raisons de simplification, dans le modèle, les activités des firmes sont séquentielles. Autrement dit, les firmes s'engagent dans un seul projet à la fois et ne poursuivent donc pas de

6. Dans cette version du modèle, une période correspond, de manière générale, à six mois.

multiples projets parallèles, même si elles parviennent à découvrir plus d'une molécule prometteuse.

Dans ce modèle, les firmes sont également hétérogènes. Plus précisément, les firmes individuelles sont caractérisées par différentes « stratégies » ou propensions à investir dans différentes activités. Quelques firmes peuvent en fait vouloir dépenser relativement plus en matière d'exploration et de R&D et moins en marketing; d'autres peuvent préférer faire le contraire (voir, par exemple, Chandler, 1990; Galambos-Sturchio, 1996). Dans le modèle, la propension des firmes à mettre en œuvre des activités de marketing, φ , est définie par une part de budget aléatoirement placé dans l'intervalle $[0,2 - 0,8]$. La propension des firmes à réaliser des activités de R&D est alors définie par la part du budget $(1 - \varphi)$ qui va compléter la part de la propension à effectuer des activités de marketing.

Ainsi, le budget des firmes B est partagé entre les activités d'exploration, de R&D et de marketing, comme suit :

Ressources pour les activités d'exploration: $(B_S) : (1 - \varphi) \omega B$

Ressources pour les activités de R&D: $(B_R) : (1 - \varphi) (1 - \omega) B$

Ressources pour les activités de marketing: $(B_M) : \varphi B$

Avec ω (suivant aléatoirement une distribution uniforme entre 0,05 et 0,15) invariable et spécifique à la firme.

3.2.2. Les innovateurs et les imitateurs

Les firmes sont hétérogènes: les firmes installées peuvent être des *innovateurs* ou des *imitateurs*. La propension à faire de la R&D détermine si une firme est innovatrice ou imitatrice. Une firme innovante est dotée d'une propension à faire de la R&D $[1 - \varphi] > r$, r étant un nombre aléatoire suivant une distribution uniforme allant de 0 à 1 dans chaque période. Sinon, elle sera une imitatrice. Bien que la propension à faire de la R&D soit initialement donnée et ne change pas au cours du temps, r varie: par conséquent, les firmes avec une très faible propension à faire de la R&D seront la plupart du temps des firmes imitatrices. Réciproquement, une forte propension conduit les firmes à être, la plupart du temps, des firmes innovantes. À noter cependant que beaucoup de firmes installées seront imitatrices au cours de certaines périodes et innovatrices à d'autres périodes. D'autre part, les NFB, qui initialement manquent d'actifs complémentaires pour le développement de produit et le marketing, sont supposées quant à elles, être toujours des firmes innovantes.

3.2.2.1. Les activités innovantes à l'ère du « criblage aléatoire »

Si une firme est innovante, elle recherche de nouvelles molécules en investissant dans un processus d'exploration. La méthode d'exploration diffère cependant selon que l'on se situe avant ou après l'émergence des biotechnologies, en distinguant l'ère du « criblage aléatoire » et celle de la recherche « guidée par la science ». Dans un premier temps, nous allons nous concentrer sur l'ère « du criblage aléatoire ». Dans cette ère, les montants investis dans les activités d'exploration, B_S , déterminent le nombre (approché du nombre entier le plus proche) X de classes thérapeutiques CT qui sont explorées par une firme au cours de son projet en cours, X :

$$X = \log (B_S) \quad (2)$$

Cette simple spécification implique que le nombre de CT explorées par une firme augmente avec le montant investi mais à un taux décroissant, empêchant une explosion du nombre de tirages étant donné que le budget croît au cours du temps.

Dans chaque CT découverte selon ce processus, la firme extrait une molécule, en allant la chercher aléatoirement au sein de l'espace défini par la CT . Les firmes ne connaissent alors pas « l'importance » (qualité) Q de la molécule qu'elles ont trouvée: elles savent seulement si Q est supérieur à zéro (ou non). Si la molécule a une valeur Q non égale à zéro, et qu'elle n'a pas été brevetée par d'autres firmes, alors un brevet sera obtenu pour cette molécule. Si une firme expérimente avec succès des extractions dans plus d'une CT et trouve ainsi plus d'une molécule présentant un Q positif, alors la firme commencera les activités de R&D sur la molécule brevetée de la CT qui présente la plus grande valeur V_{CT} . Les molécules brevetées qui ne sont alors pas sélectionnées deviennent une partie du « portfolio » individuel — « les molécules en sommeil » — que chaque firme conserve et examine à chaque fois qu'elle recherche une nouvelle molécule pour le prochain processus d'exploration. Quand une firme commence un nouveau processus de recherche, elle compare la taille économique de la CT nouvellement découverte à celle de son portfolio de molécules en sommeil extraites lors du précédent tour: la CT présentant la plus haute valeur est ainsi sélectionnée.

Ce mécanisme génère deux effets principaux. Le premier est que les innovateurs vont progressivement accroître leur probabilité de découvrir des molécules qui appartiennent à une CT « riche », puisqu'ils peuvent compter sur leurs « molécules en sommeil » protégées en plus de celles extraites au début de chaque projet. Le second est que, au fur et à mesure que le temps s'écoule, la CT présentant la plus haute valeur va relativement se congestionner parce que les firmes vont tendre à se concentrer autour de la CT la plus riche.

Si l'exploration s'avère être un succès, la firme passera à la phase de R&D. Seulement après qu'un produit ait été développé ou si le projet échoue, la firme commencera une autre itération d'exploration.

3.2.2.2. Les activités d'imitation

Les firmes imitatrices diffèrent des firmes innovantes dans la seconde étape de leur processus de recherche. Après avoir relevé un certain nombre de classes thérapeutiques en fonction de leur investissement en recherche, elles vont chercher une molécule déjà découverte dont le brevet est arrivé à expiration (au lieu de la sélectionner aléatoirement). Les imitateurs évaluent les molécules en fonction de leur qualité Q , qui n'est cependant qu'imparfaitement connue. Ils sélectionnent la molécule qui présente la plus haute qualité « perçue » (R). R étant à son tour une fonction de Q :

$$R_i = (1 + \beta) Q_i \quad (3)$$

avec $i = 1, 2, \dots, 150$ pour chaque CT et $\beta \in U[-.25, +.25]$.

À partir de là, les molécules de qualité élevée seront plus fréquemment relevées par les firmes imitatrices, générant ainsi un effet de congestion.

Les firmes installées peuvent choisir une stratégie d'imitation à la fois avant et après l'émergence des biotechnologies. En revanche, comme mentionné précédemment, les NFB choisiront toujours des stratégies d'innovation.

3.2.3. Les activités de Recherche et Développement

Par activités de R&D, nous entendons le développement du produit. Tant les firmes innovantes que les firmes imitatrices réalisent des activités de R&D. Durant la période de criblage aléatoire, si la molécule est potentiellement intéressante (c'est-à-dire si elle présente une qualité Q supérieure à zéro), la firme démarre un projet de développement en utilisant le budget B_R . Il est important de rappeler que les firmes ignorent la qualité du médicament. Au cours du temps, étant donné le budget de R&D B_R , la firme évolue à travers le développement complet du médicament (atteignant la valeur Q du médicament). Autrement dit, les firmes doivent « grimper » Q échelons pour développer un médicament ayant une qualité Q . La figure 2 fournit une représentation visuelle de ce processus.

Chaque échelon implique un coût unitaire CS . Ainsi, le coût total pour développer un médicament présentant une qualité Q est égal à $CE \cdot Q$. À chaque période, une firme paie CS . Cependant, les firmes diffèrent selon la vitesse de leur processus de développement: une vitesse plus grande impliquant ainsi des coûts plus importants. À chaque

période, le progrès qu'une firme réalise envers Q (SP) est distribué aléatoirement, et va de 1 à 5. Les firmes qui avancent plus vite au niveau de leur R&D par période, paient davantage pour chaque échelon unitaire, le coût unitaire CS de chaque échelon s'accroît au fur et à mesure que SP augmente selon la relation suivante :

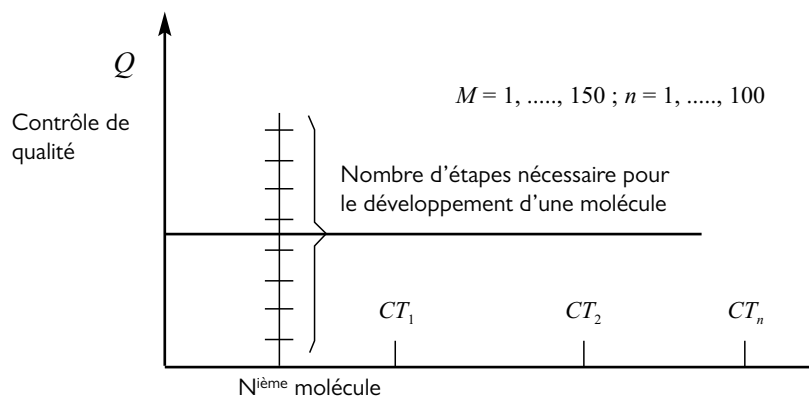
$$CS = \frac{(C_{ur} \sum_{i=1}^{i=SP} i)}{SP} \quad (4)$$

avec C_{ur} étant le coût inhérent à un échelon unique pour une firme qui présente un SP égal à 1 (c'est-à-dire qui progresse d'une étape à chaque période: c'est seulement dans ce cas que $CS = C_{ur}$). Le CS des firmes imitatrices représente un quart du CS des firmes innovantes.

Étant donné son budget B_R , une firme peut alors développer le médicament (autrement dit atteindre Q) en un certain nombre de périodes, déterminées par la vitesse de développement caractérisant la firme dans un projet particulier. Dans ce cas, elle entame la mise sur le marché du produit. Sinon, si Q est trop « haut » pour les ressources B_R de la firme, le projet échoue.

De plus, un produit doit avoir une qualité minimale pour être autorisé à entrer sur le marché. En d'autres termes, les produits sont sujets à un « contrôle qualité » par une agence externe (comme la FDA). Dans cette version du modèle, le contrôle qualité est uniquement défini comme une qualité minimale μ_Q que le produit doit avoir. En dessous de cette valeur (qui constitue un paramètre du modèle), le médicament ne peut être commercialisé et le projet échoue.

2. La topologie des activités de recherche et développement



Si le produit est obtenu à partir d'une nouvelle molécule, il sera alors labellisé en tant que produit innovant. Par contre, s'il émane d'une molécule dont le brevet a expiré, ce sera un produit d'imitation.

3.2.4. Les activités de marketing

Une fois qu'une firme a atteint Q , elle doit lancer son médicament sur le marché. La firme dispose d'un budget B_M disponible à cet effet. B_M est divisé en deux parties par la firme, avec des parts h et $1-h$ (qui sont égales pour toutes les firmes).

$B_M h$ définit l'investissement en marketing A_{jT_L} pour le produit j , avec T_L faisant référence au lancement du produit. Il est dépensé seulement une fois, au moment du lancement du produit. Les dépenses de marketing donnent un certain niveau « d'image du produit » pour les consommateurs. Ce niveau d'« image » s'érode avec le temps à un taux égal à eA à chaque période. En outre, la firme profitera des spillovers de marketing θ provenant des produits précédents $k \neq j$. Le niveau d'« image », A_{jt} à la période t est donné par:

$$\begin{aligned} & \text{Pour } t = T_L & (5) \\ A_{jt} &= A_{jt-1} \cdot (1 - eA) + \theta \sum_{k \neq j} A_k & \text{Pour } t = T_L + 1, \dots, 190 \end{aligned}$$

$B_M(1-h)$ définit les dépenses annuelles totales en marketing qui seront épuisés sur T_A périodes. Ce facteur saisit la volonté des firmes de conserver leur niveau « d'image » au cours du temps.

Il en résulte que les dépenses annuelles en marketing seront:

$$YA_t = \frac{(1-h)B_M}{T_A} \quad t = T_L, \dots, T_L + T_A \quad (6)$$

Dans les simulations, h est égal à 0,5, l'érosion (eA) = 0,01 et $T_A = 20$.

3.3 La demande et les parts de marché

Nous supposons que les coûts de fabrication des médicaments sont égaux à zéro. Ainsi, une fois qu'un médicament a été développé, il peut immédiatement être vendu sur le marché. Les médicaments sont achetés sur le marché par des groupes de consommateurs hétérogènes. Nous ne faisons pas la distinction entre les patients et les médecins. Les décisions d'acheter un médicament spécifique dépendent de plusieurs facteurs, qui, réunis, donnent un « mérite » spécifique à chaque médicament j . La valeur de ce « mérite », U_{jt} , est donné par:

$$U_{jt} = PQ_j^a \cdot (1/mup)^b \cdot A_{jt}^c \cdot YA_{jt}^d \quad (7)$$

PQ_j est la valeur économique du médicament telle que dans l'équation (1).

mup est le taux de retour attendu par chaque firme pour ses médicaments.

Nous n'explicitons pas les décisions de fixation des prix du modèle. Nous supposons simplement que les firmes pratiqueront un prix dont elles attendent qu'il leur donnera le taux de retour attendu sur une certaine période. Toutes choses étant égales par ailleurs, plus le taux de retour attendu est élevé, plus le prix sera haut et plus la demande sera quant à elle faible. Afin d'éviter de poser des hypothèses spécifiques (et plutôt arbitraires) sur les détails des décisions de fixation de prix des firmes, nous supposerons simplement ici que la demande est inversement liée au taux de retour attendu. A_{jt} est « l'image » du produit résultant des investissements en marketing pour ce produit et YA_{jt} représente les dépenses annuelles en marketing pour le produit j . Les exposants a , b , c sont spécifiques à chaque classe thérapeutique: ils suivent des distributions uniformes allant de 1,2 et 1,4 pour a , de 1,0 et 1,2 pour b et de 0,1 et 0,2 pour c . Par contre, d est le même pour tous les marchés (0,1), alors que mup est égal à 0,2 pour les produits innovants et 0,1 pour les produits d'imitation.

La part de marché MS_{fj} de la firme f pour le produit j dans chaque CT est alors proportionnel à son mérite relatif en comparaison aux autres médicaments concurrents dans la même CT . Elle est donnée par l'expression:

$$MS_{f,j} = \frac{U_{f,j}}{\sum_{TC} U_{TC}} \quad (8)$$

Les firmes pouvant avoir plus d'un produit dans une CT , il en résulte que leur part de marché dans une CT est la somme des parts de marché de tous leurs produits.

3.4. Budget, comptabilité et règle de sortie

Les revenus de la firme f pour un produit j sont Π_{fj} ; étant donné que la firme f peut détenir plus d'un produit, ses revenus totaux (Π_{tot}) correspondent à la somme des revenus obtenus par tous ses produits, quelque soit la CT qui a été explorée:

$$\Pi_{tot} = \sum_{f,j} \Pi_{fj} = \sum_{f,j,k} (MS_{f,j} \cdot V_{TC_k}) \quad (9)$$

$f = 1, \dots, 80 ; k = 1, \dots, 100$

À chaque période, les surprofits bruts, autrement dit la différence entre les revenus, les coûts courants d'exploration, de développement et de lancement des nouveaux produits (dans les périodes où ces activités ont lieu) et les dépenses annuelles de marketing, sont accumulés dans un budget qui est utilisé comme un budget de financement des investissements en exploration, en R&D et en marketing, lorsqu'un nouveau projet démarre. Ainsi, nous supposons en fait que les firmes réinvestissent l'ensemble de leur budget, sans payer de

dividendes aux actionnaires. D'ailleurs, par souci de simplification, nous ne modélisons pas le fonctionnement de la Bourse. Les firmes sortent du marché quand leur budget tombe à zéro.

3.5 L'avènement des biotechnologies

3.5.1. La recherche guidée par la science

Au temps T^* , l'ère des biotechnologies commence. Les biotechnologies entraînent trois effets principaux : premièrement, en transformant l'espace de recherche, elles changent partiellement la topographie du modèle ; deuxièmement, elles modifient la méthode de mise en œuvre de la recherche ; troisièmement, elles transforment la population des firmes, en permettant l'entrée de nouveaux types de firmes, à savoir les firmes spécialisées dans les nouvelles biotechnologies (NFB).

Pour commencer, les biotechnologies accroissent, de différentes manières, les opportunités de découvertes de nouveaux médicaments. Tout d'abord, le nouveau paradigme technologique permet de découvrir de « meilleurs » médicaments en comparaison à l'ère précédente, ceci dans certaines classes thérapeutiques qui sont plus directement affectées par ce changement technologique. Cet effet est modélisé ici en supposant simplement qu'au temps T^* , la valeur V_{CT} de certaines catégories thérapeutiques, sélectionnées aléatoirement, commence à croître à un taux plus élevé. Le taux de croissance de la valeur de la CT sélectionnée double⁷.

Les biotechnologies ont également radicalement modifié les méthodes de mise en œuvre de la recherche, fondamentalement en permettant aux firmes d'utiliser les biotechnologies afin de mieux « comprendre » où pouvaient être localisées les molécules prometteuses. Par conséquent, elles leur ont permis de procéder à des explorations de manière moins aléatoire, par rapport à la période de criblage aléatoire. D'ailleurs, les biotechnologies ont aussi introduit quelques formes d'économies d'envergure dans la recherche : la connaissance accumulée dans un projet améliore la capacité à chercher dans les projets suivants.

Le nouveau processus de recherche peut être plus clairement décrit en concentrant l'attention tout d'abord sur les NFB. Comme cela a été mentionné précédemment, quand les biotechnologies deviennent disponibles au temps T^* , un grand nombre de nouvelles firmes spécialisées

7. Pour des raisons techniques, dans cette version préliminaire du modèle, nous ne considérerons pas la possibilité selon laquelle les biotechnologies « créent » entièrement de nouvelles classes thérapeutiques et de nouveaux produits. Ceci constitue certainement un aspect fondamental de la révolution des biotechnologies, mais nous devons remettre à de futures recherches l'analyse de ces effets.

(40 dans cette version du modèle) entrent en concurrence pour la découverte et le développement de nouveaux médicaments. Ces firmes sont dotées d'un budget initial et d'un ensemble spécifique de capacités technologiques. Une manière simple d'exprimer cette représentation consiste à supposer que chaque firme réunit des hypothèses scientifiques ou des techniques de recherche spécifiques qui, au sein d'une classe thérapeutique, permettent aux chercheurs de restreindre leur exploration dans des localisations spécifiques au sein de l'espace des molécules, au lieu d'aller chercher aléatoirement une molécule (Gambardella, 1995; Henderson-Orsenigo-Pisano, 1999; Orsenigo-Pammolli-Riccaboni, 2001). Par exemple, nous supposons ici que chaque hypothèse/technique spécifique permet à une firme d'identifier un intervalle au sein d'une catégorie thérapeutique particulière où des molécules prometteuses pourraient être trouvées.

Dans une certaine mesure, cette représentation reflète imparfaitement le « modèle Arrow-Nelson », tel qu'on le nomme, des effets de la recherche scientifique sur la productivité de la R&D (Arrow, 1962; Nelson, 1959; David, Mowery et Steinmueller, 1992). Cependant, dans ce modèle, les firmes ne font pas d'exploration dans l'espace des molécules, mais dans la recherche d'hypothèses/techniques qui pourraient conduire à de meilleures manières de découvrir des molécules. Ainsi, initialement, les NFB appliquent leurs hypothèses/techniques spécifiques à une classe thérapeutique particulière. La *CT* est sélectionnée aléatoirement suivant la même procédure que celle qui a été décrite précédemment dans le cas du criblage aléatoire. Il convient cependant de se souvenir que les NFB ne s'engagent pas dans des activités d'imitation et, par conséquent, ne considèrent pas les *CT* « en sommeil ». Une fois qu'une *CT* a été sélectionnée, chaque firme, en appliquant ses capacités particulières, est capable de chercher au sein d'un intervalle de l'espace des molécules. Les hypothèses/techniques qui caractérisent chaque firme présentent différents degrés de spécificité ou de généralité au niveau de leurs applications. Ceci se reflète dans l'hypothèse selon laquelle l'ampleur de l'intervalle identifié par une firme, w , est spécifique à la firme, ne varie pas au cours du temps et suit aléatoirement une distribution uniforme: $w \in U[20, 60]$. Au sein de cet intervalle, les firmes sont capables de « voir » « l'importance » Q de chaque molécule, et essaieront d'atteindre celle qui présente la plus haute qualité perçue Q .

Cependant, les firmes ne sont pas capables de voir la « vraie » qualité de chaque molécule. Les firmes sont « myopes », ce qui signifie que leurs techniques/hypothèses ne sont pas complètement développées (ou pourraient simplement être « fausses », du moins pour cette classe thérapeutique particulière). De plus, il y a une incompatibilité entre la généralité et la spécificité de chaque série d'hypothèses/techniques réunies par chaque firme. Des hypothèses plus générales

pourraient être appliquées à un spectre plus large de molécules différentes et de médicaments potentiels. Cependant, de plus amples spécifications des hypothèses/techniques sont nécessaires avant qu'une molécule de haute qualité — et par conséquent un médicament — ne soit identifiée. Réciproquement, des hypothèses/techniques hautement spécifiques ne sont uniquement applicables que pour un petit sous-ensemble de molécules. Mais, à l'intérieur de ce petit intervalle, elles sont très efficaces.

Dans le modèle, ces hypothèses sont formalisées comme suit. Sur la base de ses techniques et de ses capacités scientifiques, chaque firme peut trouver un intervalle au sein de l'espace des molécules, dans une aire thérapeutique donnée. Sa capacité à percevoir la véritable qualité des molécules se décompose comme une fonction de la distance à un point central de cet intervalle. À partir de là, plus la taille de cet intervalle est grande, plus la probabilité de découvrir une molécule de haute qualité sera grande, mais plus la capacité à correctement percevoir la « véritable » qualité des molécules sera faible.

Ainsi, au début de chaque projet de recherche, les firmes commencent avec quelques hypothèses biaisées concernant la qualité des molécules au sein de l'intervalle pertinent que leurs hypothèses/techniques leur permettent d'explorer. Les firmes sélectionnent la cible présentant la plus grande qualité perçue et commencent la recherche afin de mieux comprendre les propriétés de cette molécule. Ce processus peut être représenté (projeté dans l'espace des molécules) comme si les firmes « se déplaçaient » d'un échelon (d'une molécule) à chaque période, vers la molécule présentant la plus grande qualité perçue, en partant du point central de l'intervalle. Les firmes dépensent à chaque période un montant fixé RB qui leur permet de se déplacer de $1+\lambda$ « échelon ». λ est le nombre de projets, conduits en utilisant des méthodes biotechnologiques, dans lesquelles une firme a été impliquée avant le projet en cours. Cette spécification fait référence à l'hypothèse selon laquelle les biotechnologies induisent des économies d'envergure. Il en résulte que si une firme a déjà développé un médicament en faisant appel à la nouvelle technique de recherche « guidée par la science », elle bénéficiera de cette expérience et sera capable d'aller plus rapidement vers le prochain projet de recherche.

Cependant, la R&D des firmes améliore leurs hypothèses/ techniques, réduisant de cette façon la « distorsion » au niveau de l'identification de la qualité de chaque molécule. Progressivement, elles comprendront mieux les propriétés et de fait, la « vraie » qualité des molécules. Par conséquent, la cible pourrait bien changer au fur et à mesure que les firmes revoient leur évaluation de la qualité des molécules. Plus précisément, le facteur de distorsion D_T est défini comme :

$$D_T U[-\delta; + \delta] \quad (10)$$

avec :

$$\delta = \frac{1}{(T - T_0)} \left(\frac{|\bar{m} - m_c|}{E_s} + \frac{w/2}{E_s} \right) \quad (11)$$

m_c = la valeur de la taille w par laquelle les firmes démarrent le processus d'exploration;

\bar{m} = molécule présentant la plus grande qualité perçue Q ;

T_0 = temps de départ du projet en cours;

E_s est un paramètre qui capture les niveaux généraux différentiels d'efficacité, en menant de la recherche biotechnologique, entre les NFB et les firmes installées (s peut faire référence soit à une firme installée, soit à une NFB).

La recherche se poursuit jusqu'à ce que les firmes, soit manquent d'argent pour pouvoir poursuivre (dans ce cas, le projet échoue), soit sont, en fin de compte, capable de découvrir la molécule désirée (donc quand elles atteignent le point ciblé dans l'espace des molécules). À ce stade, les firmes peuvent commencer la phase de développement du produit.

3.5.2. L'adoption des biotechnologies par les firmes installées

Les firmes installées ont la possibilité d'adopter les biotechnologies, mais de manière différente que pour les NFB. En effet, cette nouvelle méthode de recherche devient, progressivement, disponible aux firmes installées, reflétant ainsi l'idée que ces dernières ne peuvent apprendre à l'appliquer que peu à peu. Ceci est introduit dans le modèle en faisant l'hypothèse que pour les firmes installées, les méthodes biotechnologiques n'ont initialement un impact que sur quelques catégories thérapeutiques (5 dans cette version du modèle), et ensuite, se répandent aux autres CT à un taux de 5 %. À partir de là, c'est uniquement quand une firme installée sélectionne une classe thérapeutique où les biotechnologies peuvent être utilisées, que l'adoption peut survenir. Dans ce cas, l'adoption nécessite également le paiement d'une fraction du budget accumulé (10 % dans cette version du modèle) au regard de la réorganisation de la firme. Les firmes ayant une plus haute propension à chercher (autrement dit un φ plus faible) présentent clairement une plus grande probabilité d'adopter tôt la nouvelle méthode de recherche.

Après l'adoption, les firmes installées conduisent leur recherche exactement de la même manière que les NFB, autrement dit comme cela a été décrit dans le paragraphe précédent. Cependant, elles peuvent demeurer moins efficaces que les NFB dans la recherche en biotechnologies. Le paramètre E_s dans l'équation (11), qui contribue à déterminer

le facteur de distorsion D_T dans le processus de recherche, est beaucoup plus faible pour les firmes installées dans quelques simulations.

Les firmes installées ont l'avantage — par rapport aux NFB — de disposer de budgets beaucoup plus importants et, en moyenne, de propensions et de ressources plus grandes pour investir dans des activités de marketing. Inversement, les NFB sont susceptibles de manquer d'argent bien avant d'être capables de compléter le développement d'un médicament, et encore plus, avant sa mise sur le marché. Les NFB peuvent par la suite lever un financement supplémentaire émanant des capital-risqueurs, si elles explorent une classe thérapeutique dont la valeur économique est supérieure ou égale à 0,8 de la valeur de la CT « la plus riche ». Cependant, des accords entre NFB et firmes installées peuvent constituer une solution organisationnelle alternative, valable pour les deux types de firmes par rapport à des stratégies « autonomes ».

Dans cette version du modèle, à chaque étape de cette recherche « guidée par la science », une firme installée peut décider de conclure un accord avec une NFB. Elle vérifie alors si une NFB effectue de la recherche dans la même CT , et cherche celle qui est « plus proche » de la molécule que la firme installée considérée à ce moment comme étant la meilleure. Si c'est le cas, elle conclut un accord avec cette NFB, lui paie une part de son budget (fixée ici à 10 %) et arrête de faire de la recherche. Quant à la NFB, elle continue à suivre son sentier de recherche (comme cela a été décrit précédemment). Cependant, quand cette dernière découvre enfin une molécule, c'est la « firme installée » partenaire qui la développe et qui « possède » le produit. Les revenus résultant de la commercialisation de ce dernier sont alors partagés avec la NFB partenaire, suivant une certaine formule. Nous supposons simplement que 50 % des revenus sont payés à la NFB.

4. Les séquences de simulation

4.1. Les séquences « history-friendly »

Les séquences de simulations (100 séquences pour chaque paramètre mis en place) poursuivent essentiellement deux objectifs. Premièrement, nous essayons de reproduire quelques caractéristiques stylisées fondamentales de l'histoire de l'industrie pharmaceutique, en particulier en ce qui concerne la concentration de l'industrie et les modèles de concurrence avant et après la révolution des biotechnologies. Deuxièmement, nous développons quelques exercices contrefactuels conduits théoriquement. En pratique, nous nous demandons si l'histoire aurait pu être différente, en faisant prendre

des valeurs alternatives à quelques paramètres clés — comme le suggérait la théorie appréciative sous-jacente du modèle.

Le paramétrage utilisé pour nos simulations « history-friendly » (voir en annexe) — désormais appelé la Série Standard — reflète à la fois quelques hypothèses théoriques fondamentales et — de manière fortement qualitative — quelques évidences empiriques. La spécification des valeurs des paramètres du modèle inclut également quelques hypothèses largement simplificatrices et reflète notre ignorance pour ce qui a trait aux « véritables » valeurs de quelques paramètres importants. Par conséquent, nous considérons la Série Standard comme répondant encore largement à l'approche « history-friendly ». Elle est utile pour produire un repère suggérant quelles modifications — cohérentes avec notre interprétation conceptuelle de l'histoire de l'industrie — doivent être introduites dans le modèle afin de reproduire plus précisément l'histoire véritable. Ainsi, par exemple, dans la Série Standard, il n'y a ni économie d'échelle, ni économie d'envergure (jusqu'à l'avènement des biotechnologies), ni de processus de fusion et acquisition. Plus important encore, les firmes ne s'engagent que dans un seul projet à la fois, il n'y a pas, de ce fait, d'activités parallèles. De la même manière, il n'y a pas d'avancées exogènes au niveau des connaissances qui permettent aux firmes de concentrer leurs activités de recherche et d'accroître la productivité de leur recherche jusqu'à l'émergence des biotechnologies.

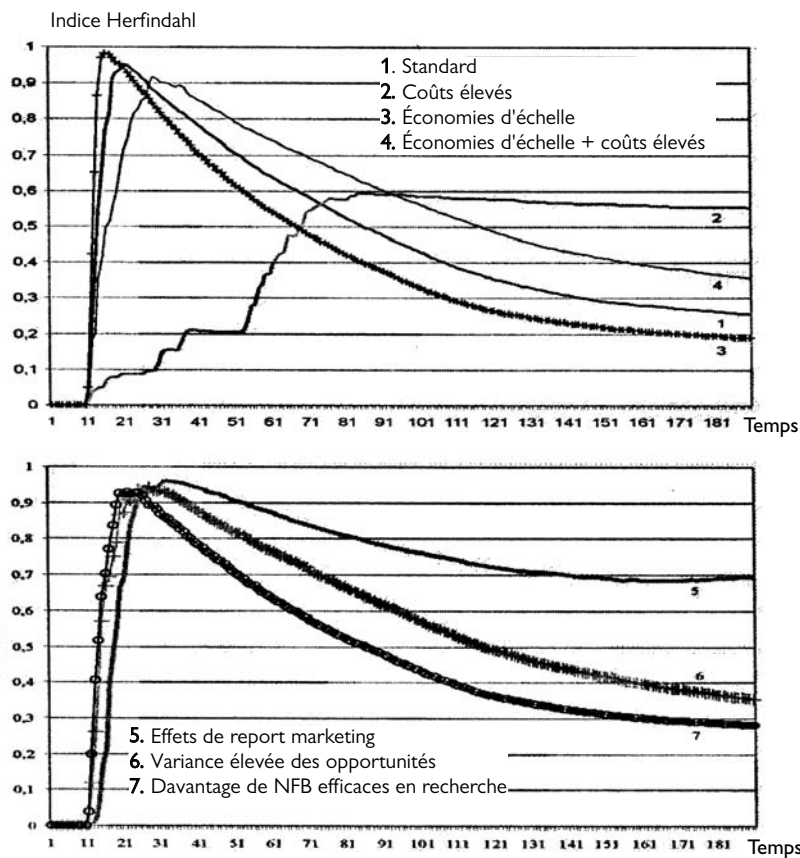
Dans beaucoup de cas, le paramétrage de quelques variables clés du modèle est en grande partie ad hoc : nous n'avons pas connaissance des distributions « réelles », ni des opportunités de découverte, ni de la valeur économique des médicaments développés. Cependant, dans notre modèle, le paysage que les firmes explorent est riche en opportunités de découverte, mais la valeur économique de ces découvertes de nouveaux produits est également biaisée. Ainsi, l'exploration, la R&D, ainsi que le marketing sont coûteux et consommateurs en temps. En moyenne, une firme met entre sept et dix ans pour développer un produit. Le taux attendu de retours sur investissement va de 10 à plus de 20 %. La demande est davantage sensible à la qualité du produit qu'au prix. Les dépenses de marketing jouent un rôle important — mais pas déterminant — en matière d'accès d'un plus grand nombre de consommateurs mais aussi parce que ces derniers restent loyaux. La demande agrégée des médicaments croît à des taux élevés sur toute la période de simulation.

4.1.1. La période de criblage aléatoire

Les résultats des simulations fondées sur la Série Standard sont encourageants. Dans chaque classe thérapeutique, la concentration (au regard de l'indice d'Herfindahl), après une poussée initiale, tend à

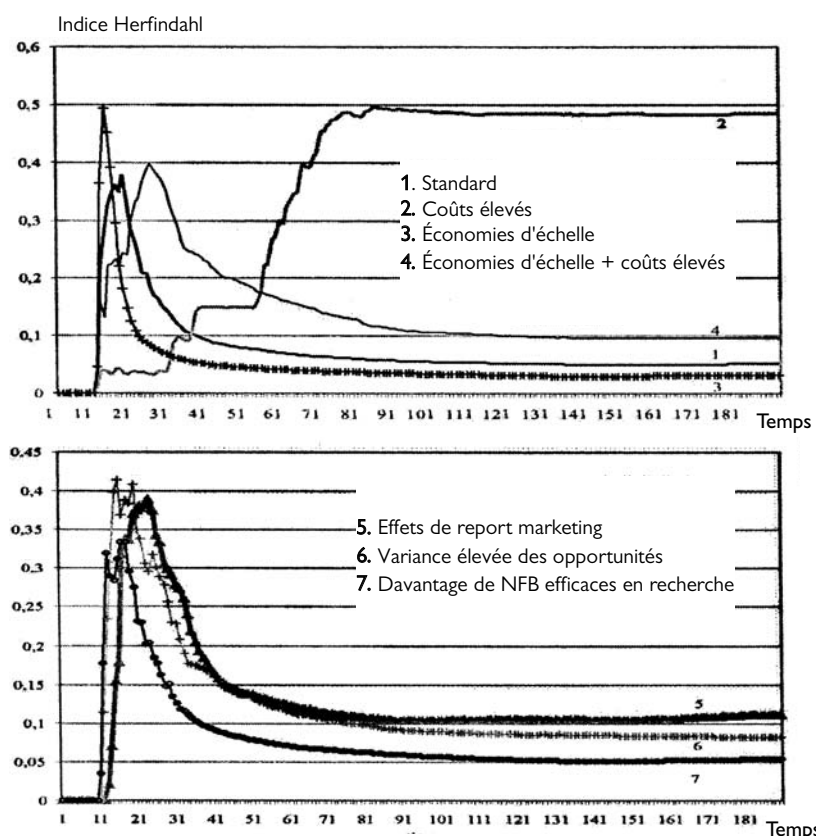
décroître rapidement (figure 4). De la même manière, la concentration du marché dans son ensemble est élevée au début, puis décline radicalement, atteignant un état d'équilibre vers la période 70, lorsqu'un nombre plus élevé de firmes découvrent davantage de molécules dans diverses aires thérapeutiques. Cependant, elle demeure toujours plus basse que la concentration dans les catégories thérapeutiques individuelles (figure 3). La sélection est intense et 13 firmes sortent du marché pendant la période 40. Par la suite, jusqu'à l'entrée des NFB, le nombre de firmes reste stable (figure 7). La microdynamique diffère selon les classes thérapeutiques: dans quelques *CT*, il n'y a pas de firmes, alors que dans d'autres, plusieurs firmes sont présentes. Dans la plupart des *CT*, l'indice d'Herfindahl est toujours assez similaire.

3. Concentration dans chaque catégorie thérapeutique



Source : Calculs des auteurs.

4. Concentration globale



Source : Calculs des auteurs.

Les firmes se concurrencent simultanément par le biais de leurs processus d'innovation, par l'imitation et la diversification dans de nouveaux sous-marchés. L'innovation constitue un ingrédient fondamental de la compétitivité des firmes (peut-être même trop, suivant ce paramétrage). En fait, l'imitation survient moins fréquemment, ce qui induit, qu'au regard de cette série de paramètres, il n'est pas beaucoup plus facile d'imiter que d'innover. La part des firmes innovantes, sur le nombre total des firmes, est élevée: elle décline de manière continue au cours du temps — à la suite de l'imitation — mais elle n'est loin des 50 % qu'à la fin de la simulation.

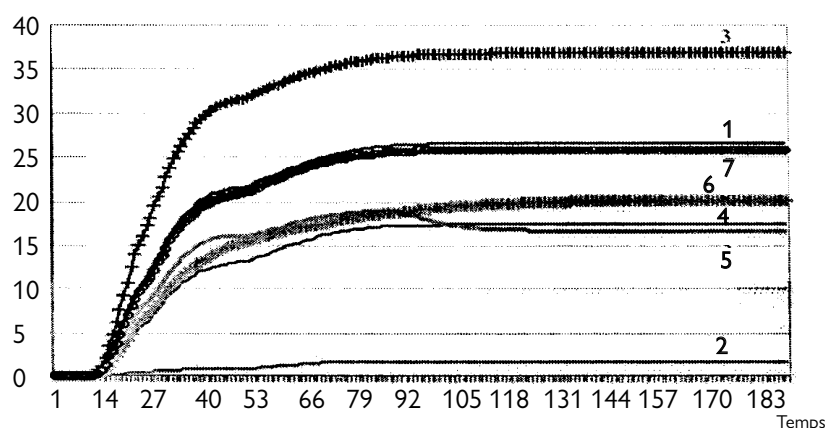
La part de marché des produits innovants suit les mêmes dynamiques, mais elle ne tombe jamais sous le seuil des 60 %⁸. De la

8. Le déclin de la part des firmes et des produits innovants — aussi bien que la baisse des indices d'Herfindahl — est en partie un artefact dû à la structure du modèle, qui ne considère pas les projets de recherche en parallèle. Ainsi, dans les premières périodes de la simulation, la plupart des produits sont — presque par définition — innovants. Par la suite, avec le passage du temps, l'imitation commence à prendre une part plus significative.

même manière, la part des produits de haute qualité (c'est-à-dire des produits présentant une valeur PQ plus élevée que la moyenne) atteint près de 40 % à la période 90 et se situe juste en dessous de 60 % à la période 190. Le nombre de produits innovants est toujours plus élevé que celui des produits d'imitation, mais au cours du temps, ces derniers les rattrapent peu à peu, à mesure que le pool de molécules qui ont été découvertes, mais non développées, s'accroît et que les brevets expirent. En outre, puisque les firmes ont toujours une faible, mais positive, probabilité de découvrir un *blockbuster* (l'innovation n'est pas cumulative), le leadership de l'industrie change fréquemment: en moyenne, le leader de l'industrie change toutes les 6 périodes et ce dernier est toujours un innovateur. Dans chaque classe thérapeutique, il y a un nombre croissant de firmes (au début uniquement des innovateurs, puis également des imitateurs) et de produits (figure 5). À la période 90, on peut observer, en moyenne dans chaque classe thérapeutique, 3 firmes et environ 6 produits. Les firmes se diversifient de manière croissante dans de nouvelles catégories thérapeutiques: en moyenne, chaque firme est présente dans 12 d'entre elles à la période 90. Au cours du temps, les firmes découvrent des produits dans de nouvelles classes thérapeutiques et développent de manière croissante des médicaments de meilleure qualité. Le taux de découverte de nouvelles catégories thérapeutiques est assez élevé dans la première partie des séquences, mais ralentit ensuite. À la période 50, le nombre de classes thérapeutiques avec au moins un produit est de 45. Il croît ensuite autour de la période 50 jusqu'à la période 80, à mesure que le nombre de catégories thérapeutiques inexplorées décline et que les firmes tendent à entrer dans les catégories les « plus riches ». Le taux d'entrée dans de nouvelles classes thérapeutiques recommence à croître après la révolution des biotechnologies, atteignant 60 à la fin de la simulation. La qualité des produits disponibles sur le marché augmente presque linéairement. À la période 90, 10 % de la qualité totale, qui est potentiellement disponible, a été développée. À la fin de la simulation, ce pourcentage atteint près de 30 %.

À la suite des processus d'innovation, d'imitation et de diversification, les firmes croissent assez rapidement et bénéficient de niveaux élevés de profitabilité. Une distribution biaisée de la taille des firmes émerge, avec quelques firmes plus grandes (principalement des innovatrices qui sont présentes dans un grand nombre de catégories thérapeutiques), et beaucoup de firmes plus petites (principalement des imitatrices). Les tests standards de la Loi de Gibrat sur la croissance des firmes (non rapportés ici) n'ont pas été rejetés (voir Bottazzi *et al.*, 2001, pour des résultats empiriques très similaires à ceux rapportés ici). Cependant, le biais de la distribution est plus faible qu'en réalité: les tailles des firmes sont moins inégales que celles réellement observées dans l'industrie.

5. Nombre de firmes installées



Note : voir graphique 4 pour les légendes.

Source : Calculs des auteurs.

4.1.2. La révolution des biotechnologies

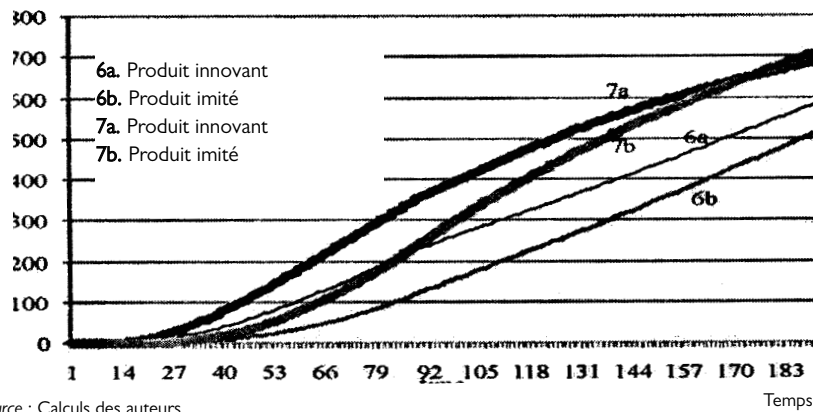
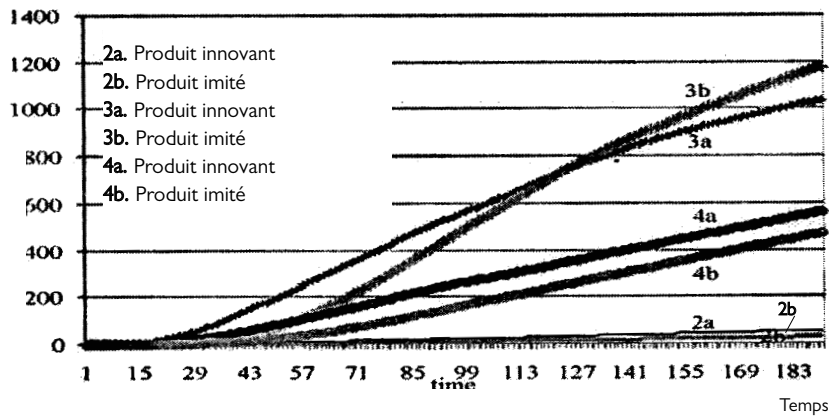
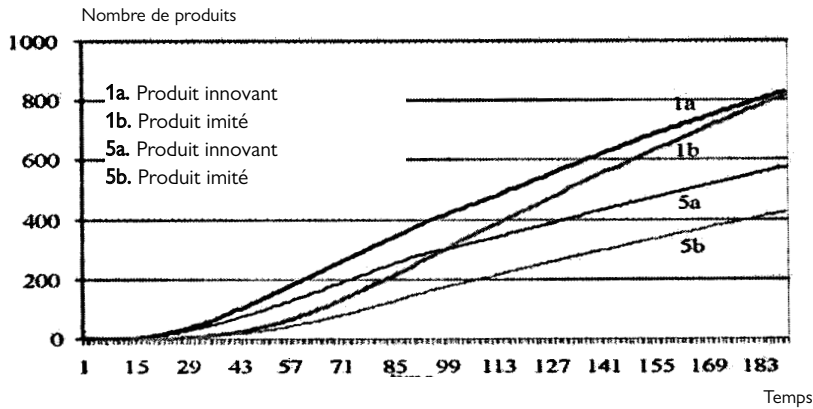
Nous allons maintenant nous focaliser sur les résultats de la simulation après que soit survenue la révolution des biotechnologies. Malgré l'entrée des NFB, l'indice d'Herfindahl, tant dans les classes thérapeutiques individuelles que dans leur ensemble, reste pratiquement stable (figures 3 et 4). Dans la première décennie suivant l'entrée, la population des NFB fait l'expérience d'un *shake-out* marqué qui s'exprime par la sortie du marché de plus de la moitié des firmes. Cependant, les firmes installées ne sont pas affectées par la concurrence des NFB (figure 7).

Ainsi, seulement très peu de NFB (près de 4-5 dans notre simulation) sont réellement parvenues à introduire des produits sur le marché. Ces firmes survivent principalement en concluant des accords avec les firmes installées : le nombre d'accords croît assez rapidement, atteignant près de 22 à la fin de la simulation, bien que seulement 4 produits aient en définitive été développés (figure 11). Les NFB restantes survivent par le biais d'une injection renouvelée de financements par les capital-risqueurs. Ainsi, de manière générale, les NFB restent très petites et ne commencent seulement à croître qu'autour de la période 170.

Ainsi, il apparaît que les biotechnologies ne produisent qu'un impact limité sur la structure de marché. L'impact est néanmoins plus important en terme de taux de changement technologique. En fait, le taux de découverte de nouvelles classes thérapeutiques recommence à croître, tout comme l'exploitation de la qualité disponible potentielle des médicaments. Il est également intéressant de constater que les firmes installées semblent profiter, pour la plupart, de la révolution des biotechnologies. En fait, elles commencent à se développer à des taux

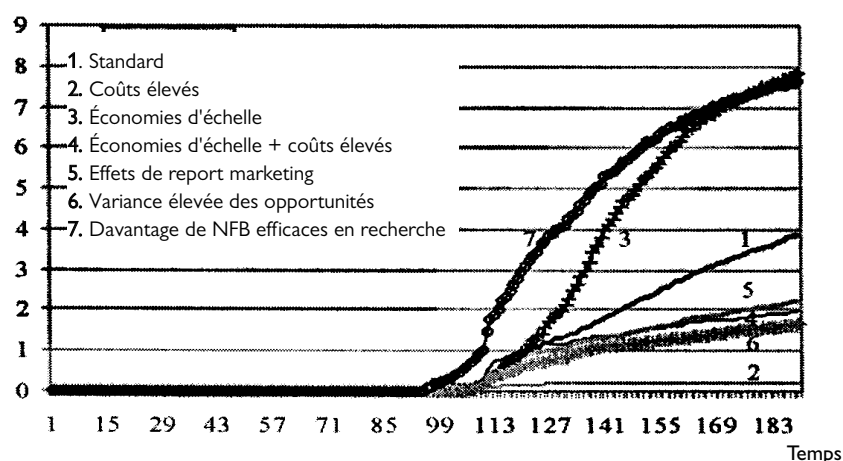
un peu plus élevés à partir de la période 120-125. Cette observation aide à mieux expliquer l'absence de changement dans les indicateurs de la structure de marché: l'entrée de nouvelles petites firmes est compensée par une croissance plus élevée des firmes plus grandes.

6. Produits innovants et imités



Source : Calculs des auteurs.

7. Produits développés conjointement



Source : Calculs des auteurs.

4.2. Exercices théoriques et empiriques

4.2.1. Questions théoriques et empiriques

La Série Standard offre une représentation relativement bonne des faits stylisés de l'industrie pharmaceutique : concentration faible et stable, concurrence étroite entre les innovateurs et les imitateurs, distribution de la taille des firmes, qualité des médicaments et valeur économique biaisées. De plus, la simulation reproduit l'impact mineur des biotechnologies sur la structure de marché, en dépit de l'entrée de nouvelles firmes, le décollage d'une nouvelle forme d'organisation des activités innovantes (accords entre firmes) et l'accroissement du taux de changement technologique.

Cependant, la Série Standard n'est pas satisfaisante pour reproduire d'autres aspects importants de l'histoire de l'industrie pharmaceutique, comme par exemple le rôle de l'imitation. De plus, l'impact de la révolution des biotechnologies n'apparaît que de manière trop négligeable. Ces résultats suggèrent que le modèle standard « oublie » réellement quelques caractéristiques importantes des processus conduisant l'évolution de l'industrie.

Plutôt que d'essayer de modifier le paramétrage du modèle avec l'unique objectif d'obtenir davantage de résultats « history-friendly », nous empruntons une voie différente, plus théorique, des deux questions fondamentales mentionnées dans la section 1.

a) À quelles conditions l'industrie pharmaceutique peut-elle devenir beaucoup plus concentrée que ce qui est observé dans les simulations et dans la réalité ?

b) À quelles conditions les NFB peuvent-elles représenter une menace plus forte pour les firmes installées? Pourquoi un tel choc technologique essentiel, tel que l'essor des biotechnologies, n'exerce-t-il qu'un impact si faible sur la structure de l'industrie et son leadership, par contraste avec d'autres cas où de fortes discontinuités technologiques ont pu provoquer des transformations majeures dans le leadership industriel?

4.2.2. La concentration du marché

Comme cela a été discuté dans le cadre de l'interprétation sous-jacente à la construction du modèle (section 1), de faibles degrés de concentration sont le résultat de la combinaison de deux facteurs principaux :

a) La nature de l'espace de recherche et du processus d'innovation. Par essence, l'innovation n'est pas cumulative: l'innovation passée n'accroît pas la probabilité de la firme à innover de nouveau dans le futur. L'innovation est fondamentalement décrite ici comme un pur « modèle de loterie » (Sutton, 1998).

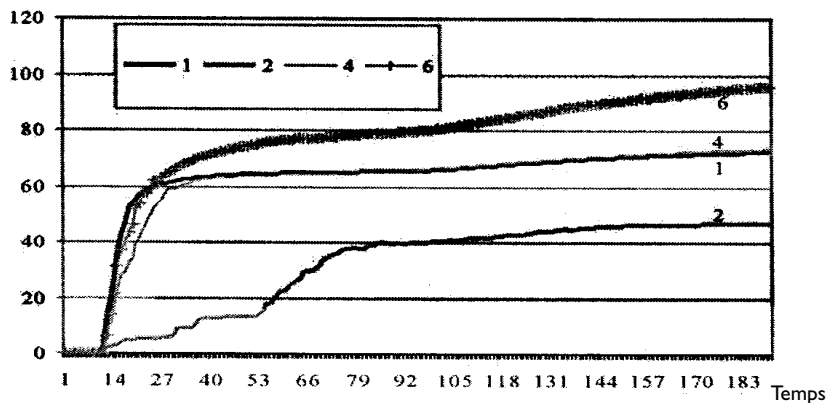
b) La nature fragmentée des marchés. L'innovation et l'introduction d'un médicament dans un sous-marché n'influencent pas la capacité future à percer dans différents sous-marchés, parce que les produits ne sont pas substituables et parce que l'innovation ne permet pas d'économies d'envergure. En outre, les dépenses de marketing pour un produit particulier ont seulement une influence limitée sur la capacité à pénétrer et à s'assurer de la loyauté des consommateurs dans une classe thérapeutique différente.

La littérature propose aussi différents facteurs plus traditionnels, qui pourraient expliquer les faibles niveaux de concentration. Le premier est lié aux coûts de R&D et à l'existence d'économies d'échelle dans la R&D. Ainsi, le débat qui s'instaure au cours et après le Comité Kefauver (Comanor, 1986; Scherer, 2000) met l'accent sur le rôle que peuvent avoir produits les coûts croissants de R&D sur la capacité à innover et sur la concentration industrielle. Les coûts croissants de R&D et l'exploitation des économies d'échelle en R&D sont souvent identifiés comme les facteurs majeurs qui pourraient radicalement refaçonner l'industrie pharmaceutique internationale (et stimuler les processus de fusions et d'acquisitions).

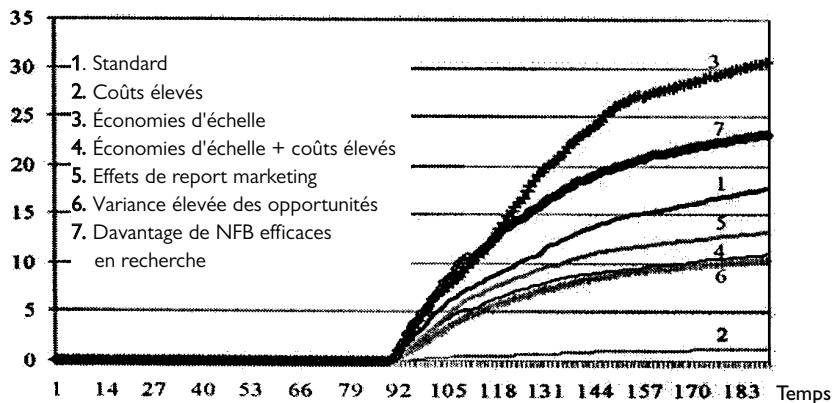
Un second élément important à examiner est le taux de croissance de la demande pour les médicaments nouveaux. Il y a peu de doutes que des taux élevés de croissance de la demande entretiennent à la fois la rentabilité et le caractère innovant de l'industrie. Mais comment des taux de croissance de la demande plus élevés (ou plus bas) peuvent-ils affecter la concentration industrielle? Une hypothèse possible consiste en ce que des taux plus élevés de croissance, en augmentant

la profitabilité, peuvent engendrer des dépenses plus importantes de R&D, des taux plus élevés d'innovation et — dans la mesure où l'innovation tend à accroître la concentration — également *in fine* une structure plus concentrée de l'industrie. D'autre part, les effets d'une augmentation de la taille du (des) marché(s) peuvent dépendre très fortement de la nature du processus d'innovation et du degré de fragmentation dans les sous-marchés indépendants. Comme cela a été discuté par Sutton (1998), la taille d'un marché en pleine croissance peut générer une concentration grandissante si l'innovation est cumulative (la R&D à succès passé augmente la probabilité et les incitations à innover de nouveau dans le futur) et si elle peut être commercialisée dans plusieurs sous-marchés. Au contraire, quand l'innovation n'est pas cumulative et que le marché est composé de plusieurs sous-marchés indépendants, un accroissement de la taille du marché permet l'entrée et la survie de nouvelles firmes, la plupart d'entre elles poursuivant des stratégies standards de différenciation horizontale des produits.

8. Qualité moyenne des produits innovants



9. Nombre total des NFB



Source : Calculs des auteurs.

4.2.2.1. Coûts et économies d'échelle

Tout en introduisant les économies d'échelle dans la recherche, les coûts de développement du produit diminuent avec le montant d'investissement en R&D du produit, B_R . Plus précisément, le coût unitaire de développement, CS (comme défini dans l'équation (4)) est multiplié par le terme $1/B_r^{0,01}$, avec B_r représentant le budget alloué au développement du produit.

Les résultats de cette modification du modèle sont assez intéressants. Le nombre de firmes (tant les firmes installées que les NFB), les produits développés (surtout en ce qui concerne les médicaments d'imitation) et les accords augmentent de manière significative. À l'inverse, la taille moyenne des firmes et la concentration diminuent légèrement (voir la simulation n.3 dans les figures 3-11). En d'autres termes, l'introduction d'économies d'échelle a un effet contraire à ce qui aurait pu être attendu.

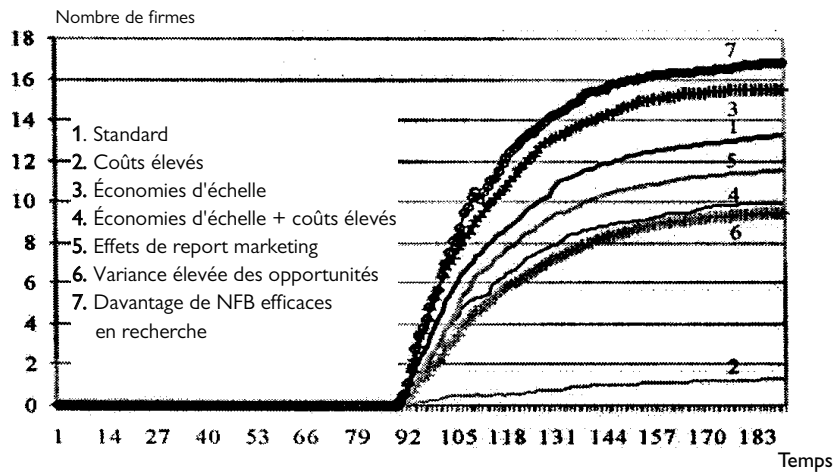
L'explication de ces résultats est assez simple pourtant. Les économies d'échelle induisent une réduction des coûts pour toutes les firmes qui parviennent à trouver une molécule et à partir de là, ont un taux de survie plus élevé, un développement de produits plus rapide et une concurrence plus étroite. Cependant, cette réduction des coûts n'affecte pas énormément les processus d'exploration et de découverte: le nombre de CT explorées par une firme continue à être croissant avec le montant investi, mais à un taux qui lui, est décroissant. Par conséquent, les plus grandes firmes n'accumulent pas un énorme avantage dans leur capacité à découvrir de nouvelles molécules. De plus, dans le modèle, les firmes tendent à se concentrer dans les classes thérapeutiques « les plus riches », entravant davantage la diversification et, par conséquent, la découverte de nouvelles molécules. Ainsi, les avantages différentiels provenant, pour ces plus grandes firmes, de l'existence d'économies d'échelle, sont plus que compensés par la réduction réelle des coûts disponibles aussi pour les firmes plus petites.

Ce résultat apparemment paradoxal pourrait bien être un artefact du paramétrage du modèle. En fait, les coûts unitaires de développement de produits pourraient être trop faibles en comparaison au budget des firmes et à la taille économique des marchés. Ainsi, la plupart des firmes — même les plus petites — sont capables de découvrir et développer des produits, et de profiter des économies d'échelle. Afin de tester ce problème, nous avons augmenté le coût unitaire de la recherche dans la Série Standard. De manière extrême (mais qui se justifie par le besoin de compréhension du fonctionnement du modèle dans des conditions extrêmes), le coût unitaire de la recherche CS a été triplé (passant ainsi de 15 à 45).

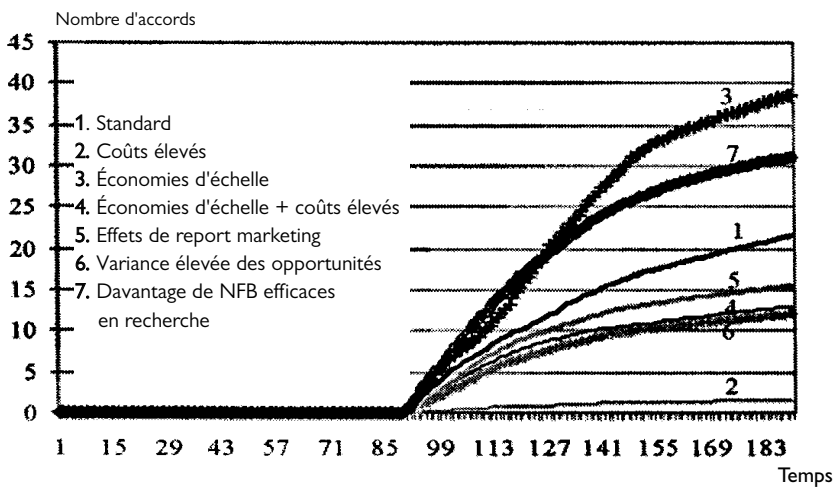
Les résultats de ces séquences sont assez explicites (voir la simulation 2 dans les figures 3-11). La concentration augmente radicalement, à la fois au niveau agrégé et au niveau des sous-marchés individuels. En moyenne, moins de 2 firmes installées et 1,5 NFB survivent. L'industrie devient un duopole. Le profil de temps de la concentration est aussi sensiblement différent de la Série Standard (et de toutes les autres simulations rapportées ici). Au lieu d'atteindre son maximum au début de la simulation et de retomber ensuite jusqu'à ce qu'un état d'équilibre soit atteint, ici, l'indice d'Herfindahl croît au cours du temps jusqu'à la période 80. Il demeure alors stable. De plus, on peut constater une faible baisse au moment où les biotechnologies commencent à se diffuser, tant sur le marché dans son ensemble que dans chaque sous-marché. Les firmes trouvent qu'il est très difficile d'introduire des produits sur le marché: le nombre de produits (et leur qualité moyenne) aussi bien que la taille des firmes chutent nettement. Les (deux) firmes survivantes commencent à vendre leurs produits dans les mêmes sous-marchés — vraisemblablement par le biais de l'imitation — et ensuite commencent peu à peu à se diversifier et à s'imiter respectivement dans de nouveaux sous-marchés. En somme, comme cela était attendu, les coûts de R&D croissants produisent ainsi un net *shake-out* et une diminution substantielle du taux de changement technique dans le modèle.

Nous allons maintenant réintroduire les économies d'échelle (exactement de la même manière que nous l'avons fait plus haut pour la Série Standard) dans cette nouvelle série de paramètres. Ainsi, avec des coûts beaucoup plus importants, est-ce que des économies d'échelle génèrent davantage de concentration? La réponse est non (voir la simulation 4 dans les figures 3-11). Comme dans la simulation précédente, prendre en considération des économies d'échelle réduit la concentration et accroît le nombre de firmes et de produits. En conclusion, dans notre modèle, la concentration dépend positivement du niveau absolu des coûts mais négativement des économies d'échelle dans le développement du produit. Même avec des coûts élevés, les plus grandes firmes ne sont pas capables de traduire leurs avantages, provenant d'un développement plus rapide et moins coûteux, en découvertes de nouvelles classes thérapeutiques et de molécules, alors que la survie des firmes plus petites s'accroît par la chute des coûts de développement.

10. NFB sans produits propres



11. Nombre d'accords



Source : Calculs des auteurs.

4.2.2.2. Croissance de la taille et fragmentation du marché

Le rôle de la demande peut-être appréhendé, à la fois en ce qui concerne le rôle joué par le taux de croissance de la valeur économique des marchés et le degré de fragmentation des sous-marchés.

Pour commencer, nous faisons tourner deux séries de simulations. Dans la première, on augmente le taux de croissance de la demande dont l'intervalle passe de $[0 - 2\%]$ à $[0 - 10\%]$. Dans la seconde série de simulations, on suppose que la croissance de la demande est au niveau zéro. Ces changements n'affectent pas les résultats (et ne sont pas rapportés ici). La seule différence, si on compare avec la Série Standard, est que les firmes se développent beaucoup plus (deviennent beaucoup plus petites) selon le taux de croissance de la demande.

L'explication de ce résultat inattendu est liée aux mêmes facteurs que ceux que nous avons discuté précédemment à propos des coûts et des économies d'échelle. Dans notre modèle, la sortie des firmes qui ne réussissent pas survient très tôt, dans les premières 30-35 périodes de la simulation, et est liée à des échecs dans la découverte et le développement des produits. Par la suite, le nombre de firmes reste constant jusqu'à l'avènement des biotechnologies. Les changements au niveau de la taille des marchés commencent à exercer leurs effets après le « *shake-out* » et, donc, le nombre de firmes qui survivent demeure inchangé. À ce stade, des marchés plus grands se traduisent par des ventes plus importantes et des profits pour les survivants, mais à leur tour, de plus gros investissements en R&D n'ont qu'un effet marginal (et décroissant) sur la capacité à entrer dans de nouvelles classes thérapeutiques et à développer de nouveaux produits. Il en résulte que le taux de changement technologique n'est pas affecté de manière significative par un apport plus (moins) abondant de ressources. *A fortiori*, la concentration reste inchangée.

Les résultats sont différents pourtant, si la *structure* — par opposition au taux de croissance — de la demande varie: en particulier, si le degré de fragmentation du marché est plus bas. Dans l'équation (5), nous avons augmenté le paramètre θ — qui représente les spillovers, inhérents aux investissements en marketing pour les produits précédemment mis sur le marché, jouant sur le niveau d'« image », A_{jt} , du médicament en cours de commercialisation — et le faisant passer de 0,1 à 0,9. De plus, l'équation de la demande (7) a été réécrite comme suit:

$$U_{jt} = PQ_j^a \times (1/mup)^b \cdot \left[A_{jT_L}^c + (\theta \sum_{k \neq j} A_k)^v \right] \cdot YA_j^d \quad (7a)$$

Autrement dit, le terme A_{jt} est à présent décomposé en deux termes, A_{jT_L} et $\theta \sum_{k \neq j} A_k$ (comme dans l'équation (5)).

Le premier terme a le même exposant c que dans l'équation 7. Le second terme, qui mesure l'effet des spillovers de marketing, présente maintenant un exposant v égal à 1,5. En d'autres termes, nous augmentons l'effet des spillovers de marketing selon le « mérite » du médicament et, à partir de là, selon la part de marché du produit. L'investissement passé en marketing pour les différents produits accroît, à présent, fortement la part de marché potentielle pour les médicaments en cours dans une classe thérapeutique différente. Ainsi, la fragmentation du sous-marché est réduite en comparaison à la Série Standard.

Il en résulte que la concentration s'accroît de manière substantielle, mais surtout dans les sous-marchés individuels (figure 4). Le nombre de firmes, que ce soient les firmes installées ou les NFB, baisse fortement et l'avènement des biotechnologies provoque la sortie supplémentaire des deux firmes installées, vraisemblablement les plus petites firmes qui possèdent peu de produits, de basse qualité, qui ne disposent que de peu de dépenses accumulées en marketing, et qui sont incapables de soutenir la concurrence des produits de plus haute qualité rendue possible par les biotechnologies. Cependant, les firmes installées survivantes croissent davantage en moyenne, si on les compare à la simulation Standard: la distribution de la taille des firmes devient encore plus asymétrique. Le nombre réduit de firmes entraîne que le nombre d'accords et de produits conjointement développés chute radicalement. Le nombre de produits décline également de manière assez substantielle, surtout en ce qui concerne les médicaments d'imitation. Cependant, ni la part des produits de plus haute qualité, ni le pourcentage de la qualité totale potentiellement disponible sur celle réellement exploitée, ne change significativement.

En somme, des degrés plus faibles de fragmentation du marché induisent une sélection plus large et pénalise l'imitation. Dans chaque sous-marché individuel, les firmes qui se diversifient sont capables de conquérir des parts de marchés plus élevées et sont fortement protégées d'une imitation ultérieure et de la concurrence des autres médicaments. Elles sont, à présent, également capables de transférer, en partie, cet avantage dans d'autres sous-marchés. Cependant, une fois encore, la capacité et la volonté des firmes de se diversifier dans de nouveaux marchés sont limitées: en fait, le nombre moyen de catégories thérapeutiques dans lesquelles les firmes sont présentes demeurent inchangé. Il en résulte que l'effet sur la concentration totale est moins prononcé que dans une classe thérapeutique unique.

4.2.2.3. Distribution des opportunités en matière d'innovation

L'attention est désormais portée sur la nature de l'espace de recherche et sur les avantages relatifs dont disposent les NFB et les firmes installées.

Pour commencer, nous allons explorer dans quelle mesure les résultats sont sensibles à la forme spécifique de la répartition des opportunités. Par exemple, il est bien connu que la distribution de la valeur des médicaments est fortement asymétrique. Dans cette série de séquences, nous avons modifié la distribution des opportunités en matière d'innovation, en augmentant la variance de la distribution de la valeur économique des produits, de 20 à 40, mais en conservant la moyenne constante. À partir de là, les produits considérés comme bons deviennent plus difficiles à atteindre, mais les innovateurs devraient en retirer de plus gros avantages, si on compare avec la situation fournie par la simulation standard. En fait, la concentration augmente un peu, comparée à la simulation standard, au moment où le nombre de firmes survivantes (que ce soient des firmes installées ou des NFB) chutent de manière significative. De la même manière, on observe une forte baisse du nombre de produits (surtout des produits d'imitation), du nombre d'accords et du nombre de produits développés par les NFB. Cependant, la qualité moyenne et la part de marché des produits innovants, aussi bien que la part des produits de haute qualité, sont plus élevés, en comparaison à la Série Standard.

Somme toute, le modèle est assez sensible à la nature spécifique du « régime d'opportunité » : une variance plus élevée de la qualité des médicaments rend la sélection plus acharnée et favorise les innovateurs. Le nombre de produits diminue mais leur qualité moyenne s'améliore ⁹.

4.2.2.4. *Discontinuité dans le processus de recherche*

Dans une série finale de simulations, nous explorons les conditions pour lesquelles les NFB pourraient avoir une meilleure prise sur le marché, devenant ainsi de sérieuses concurrentes des firmes installées. Nous diminuons l'efficacité de ces dernières en matière de recherche biotechnologique (paramètre E_s passant de 4 à 1) et en même temps, nous faisons passer celle des NFB à 10. Ainsi, les NFB ont un usage des biotechnologies dix fois plus efficaces que celui des firmes installées.

Les NFB s'en tirent donc mieux dans ces séquences de simulations : le nombre de survivants, d'accords, de produits (que ce soient ceux développés conjointement avec des firmes installées ou ceux, surtout, développés de manière autonome) augmente assez significativement. Cependant, la concentration ne change pas et aucune NFB ne parvient à réellement devenir un concurrent important. De plus, le nombre final de produits (surtout de médicaments innovants) baisse quelque peu (comparé à la simulation standard) après la période 90. En fait, les

9. Dans d'autres séries de simulations, nous avons partiellement compensé l'augmentation de la variance de la distribution de la qualité des produits, en diminuant la probabilité de trouver une molécule de « qualité zéro », faisant donc passer cette probabilité de 70 % à 35 %. Les résultats ne changent pas énormément, sauf en ce qui concerne la course à la sélection, qui est alors moins sévère. Ainsi, le nombre de firmes, de NFB et d'accords entre celles-ci, a tendance à augmenter.

firmes installées trouvent qu'il est plus difficile d'innover après la révolution des biotechnologies, dans la mesure où leur efficacité en matière de recherche en utilisant les nouvelles techniques a été abaissée, en comparaison à la Série Standard. Cette diminution est seulement partiellement compensée par l'efficacité accrue des NFB.

Ainsi, les NFB rencontrent d'énormes difficultés à faire déplacer les firmes installées, même si elles sont beaucoup plus efficaces dans la recherche biotechnologique. Ce résultat est dû à plusieurs facteurs. Premièrement, les NFB sont assez petites et prennent du temps à croître et à devenir aussi grandes que les firmes installées. Deuxièmement, ces dernières continuent à innover ou à imiter, que ce soit en concluant des accords avec des NFB ou en découvrant et développant leurs propres produits. Force est de constater qu'après l'avènement des biotechnologies, les opportunités de découvertes et de développement suivant la « vieille » méthode de « criblage aléatoire », n'ont pas entièrement disparu. Au contraire, il y en a encore beaucoup à découvrir. Ainsi, les firmes installées — tant les « non-converties » que les « converties » tardivement — continuent à lancer des produits et à préserver leur *leadership*. De plus, les NFB et les firmes installées ont besoin les unes des autres. Elles évoluent à la fois dans une situation concurrentielle et dans une relation coopérative. Conjointement, elles forment un écosystème, où les NFB pourraient difficilement survivre sans conclure d'accords avec les firmes installées. Ainsi, dans toutes les simulations précédentes, les résultats montrent que le nombre de NFB survivantes est directement lié au nombre de firmes installées : si ces dernières diminuent, les possibilités de conclure des accords sont plus faibles et, ainsi, celles de survivre et de croître le sont également¹⁰. Enfin, les firmes installées gagnent encore des revenus avec leurs « vieux » produits qui ne sont pas — encore — nécessairement dépassés par les nouveaux médicaments biotech.

Dans d'autres séries de simulations (dont les résultats ne sont pas reproduits ici), nous avons essayé de construire un environnement très hostile aux firmes installées. Non seulement les NFB sont beaucoup plus efficaces que ces dernières dans le domaine de la recherche biotechnologique, mais la possibilité, pour les firmes installées, d'adopter des biotechnologies n'intervient qu'à la période 110 ; de plus, les opportunités de découverte suivant des techniques de criblage aléatoire sont radicalement réduites. De manière extrême, la qualité des molécules découvertes par le biais de cette méthode est posée comme étant égale à zéro. Même dans ce cas, les NFB ne parviennent pas à conquérir le *leadership* du marché, bien que leur nombre et leur taille croissent significativement. Les firmes installées disposent du temps

10. Dans une version plus ancienne de ce modèle, nous avons effectivement montré qu'en ne permettant pas aux firmes de signer des arrangements de coopération, dans la plupart des cas, les NFB disparaissaient rapidement du marché.

nécessaire pour résister à ce défi, dans la mesure où elles continuent à recevoir des revenus émanant de leurs anciens produits et – après adoption – elles signent des accords, et continuent de découvrir et de développer leurs propres produits.

5. Conclusions

Ce modèle ne constitue qu'une première tentative simplifiée de reproduire les dynamiques de long terme de la structure de marché et de l'innovation dans l'industrie pharmaceutique. Les exercices proposés se focalisent sur quelques questions liées aux relations qui s'établissent entre la nature de l'espace de recherche et des processus d'innovation, les caractéristiques de la demande, les modèles de concurrence et l'évolution de l'industrie, en fonction de deux régimes d'accumulation technologique, l'âge du criblage aléatoire et celui de la biologie moléculaire.

Les résultats sont encourageants. Le modèle fournit une approximation relativement bonne des principaux faits stylisés de l'évolution de l'industrie pharmaceutique. De plus, au regard de notre compréhension interprétative, il répond correctement aux changements apportés aux paramètres clés concernant les coûts et les économies d'échelle, la structure de la demande, les caractéristiques des conditions d'opportunités et les avantages relatifs des NFB sur les firmes installées. Le modèle est assez robuste face à ces changements : il est ainsi assez difficile d'accroître de manière substantielle la concentration et de faire en sorte que les NFB déplacent les firmes installées, sauf quand les coûts de ces dernières sont substantiellement accrus.

Ces résultats confirment notre conjecture initiale concernant les conditions structurelles essentielles qui façonnent fondamentalement la structure et l'évolution de l'industrie : faiblesse du caractère cumulatif et absence d'économies d'envergure dans les activités innovantes, fragmentation du marché et émergence d'un nouveau paradigme technologique qui n'est pas clairement « destructeur de compétences ». Les nouveaux entrants manquent sérieusement de capacités en matière de développement de produits et de marketing. Par ailleurs, ils ne se font pas directement concurrence en exploitant des « niches protégées ». Au contraire, ils doivent faire face à la concurrence de firmes existantes et de produits plus anciens, qui, même s'ils peuvent être moins bons en terme de qualité, sont encore protégés par les activités de marketing passées. En outre, les NFB ne rivalisent pas sur le marché dans son ensemble, mais seulement sur des sous-marchés dans lesquels elles sont capables de découvrir et peut-être, de développer leurs produits. À partir de là, elles ne peuvent pas « gagner la totalité du marché ». Les firmes installées, au contraire, continuent

à percevoir des revenus émanant de produits plus anciens et peu à peu, apprennent les nouvelles technologies. De plus, cette découverte de médicament et ce développement étant coûteux et consommateur en temps, les NFB n'ont que peu d'espoir de réussir à déplacer les leaders, même à long terme.

D'autres résultats n'étaient pas entièrement attendus avant l'usage du modèle, par exemple ceux concernant le rôle de la croissance de la demande et des économies d'échelle. De plus, ils renvoient à d'autres questions sur les processus par lesquels la structure de marché évolue et sur les relations complexes entre les microdynamiques et les revenus perçus sur un plan macro.

Le modèle nécessite encore d'importants progrès et clairement, de futures analyses. Dans un autre article, nous avons commencé à étudier des modèles alternatifs d'entrée (Garavaglia, Malerba et Orsenigo, 2005). Mais certains résultats du modèle ne sont pas « history-friendly » et méritent davantage d'examen minutieux. Premièrement, il est nécessaire de considérer le rôle de certaines variables qui ont été consciemment exclues du modèle, mais qui pourraient avoir un rôle important dans l'explication des dynamiques à l'œuvre dans l'industrie pharmaceutique, même au cours de l'ère du « criblage aléatoire » : l'hypothèse de rendements décroissants dans les activités de recherche et le rôle potentiel des économies d'envergure dans le processus de découverte des médicaments doivent être repensés plus attentivement. Deuxièmement, notre modèle ne considère pas de manière adéquate les effets des avancées exogènes dans la science et la technologie avant la révolution de la biologie moléculaire. Troisièmement, les incitations et les dynamiques du réseau de collaborations entre NFB et firmes installées méritent plus d'attention et d'investigations sophistiquées. Quatrièmement, nous avons besoin d'une analyse plus structurée de l'aspect demande et des effets des régimes politiques alternatifs, en termes de prix, de droits de propriété intellectuelle, de réglementation en matière d'autorisation de mise sur le marché des produits et enfin de contrôle des prix.

Références bibliographiques

- ARORA A. et A. GAMBARDILLA, 1992 : « Complementarity and External Linkage: The Strategies of the Large Firms in Biotechnology », *Journal of Industrial Economics*, 37 (4), pp. 361-379.
- ARORA A. et A. GAMBARDILLA, 1994 : « The Changing Technology of Technical Change: General and Abstract Knowledge and the Division of Innovative Labor », *Research Policy*, 23, 5, pp. 523-532.

- ARROW K. J., 1962 : « Economic Welfare and the Allocation of Resources for Invention », in R.R. Nelson (ed.), *The Rate and Direction of Inventive Activity. Economic and Social Factors*, Princeton University Press, Princeton, pp. 609-625.
- BOTTAZZI G., G. DOSI, M. LIPPI, F. PAMMOLLI et M. RICCABONI, 2001 : « Innovation and Corporate Growth in the Evolution of the Drug Industry », *International Journal of Industrial Organization*, (19)7, pp. 1161-1187.
- BRESCHI S., F. MALERBA et L. ORSENIGO, 2000 : « Technological Regimes and Schumpeterian Patterns of Innovation », *Economic Journal*, 110, pp. 388-410.
- W.A. BROCK, 1999 : « Scaling in Economics: A Reader's Guide », *Industrial and Corporate Change*, 8,3, pp. 409-446.
- CHIAROMONTE F. et G. DOSI, 1992 : « The Microfoundations of Competitiveness and Their Macroeconomic Implications », in C. Freeman and D. Foray (eds.), *Technology and the Wealth of Nations*, Pinter Publishers, London.
- CHANDLER A. D., 1990 : *Scale and Scope: The Dynamics of Modern Capitalism*, The Bellknap Press of Harvard University Press, Cambridge.
- CHANDLER A. D., 1999 : *Paths of Learning. The Evolution of High Technology Industries*, manuscript.
- COMANOR W.S., 1986 : « The Political Economy of the Pharmaceutical Industry », *Journal of Economic Literature*, 24, pp. 1178-1217.
- CHRISTENSEN C. et R. ROSENBLOOM, 1994 : Technological Discontinuities, Organizational Capabilities, and Strategic Commitments, *Industrial and Corporate Change*, 3.
- DAVID P. A., D. C. MOWERY et W.E. STEINMUELLER, 1992 : « Analyzing the Economic Payoffs from Basic Research », *Economic of Innovation and New Technology*, 2, 4, pp. 73-90.
- DOSI G., S. FABIANI, R. AVERSI et M. MEACCI, 1994 : The Dynamics of International Differentiation: A Multi-Country Evolutionary Model, *Industrial and Corporate Change*, 3, 1, pp. 225-242.
- DOSI G., MARSILI O., L. ORSENIGO et R. SALVATORE, 1995 : « Technological Regimes, Selection and Market Structures », *Small Business Economics*.
- GALAMBOS L. et J.E. SEWELL, 1996 : *Network of Innovators. Vaccine Development at Merck, Sharp & Dohme and Mulfor, 1895-1995*, Cambridge University Press, Cambridge.

- GALAMBOS L. et J. STURCHIO, 1996 : « The Pharmaceutical Industry in the Twentieth Century: A Reappraisal of the Sources of Innovation », *History and Technology*, 13, 2, pp. 83-100.
- GALAMBOS L. et J. STURCHIO, 1998 : « Pharmaceutical Firms and the Transition to Biotechnology: A Study in Strategic Innovation », *Business History Review*, 72, pp. 250-278.
- GAMBARDELLA A., 1995 : *Science and Innovation in the US Pharmaceutical Industry*, Cambridge University Press, Cambridge.
- GAMBARDELLA A., L. ORSENIGO et F. PAMMOLLI, 2000 : « Global Competitiveness in Pharmaceuticals: a European Perspective », Report Prepared for the Directorate General Enterprise of the European Commission, *EPRIS Working Paper n° 3*.
- GARAVAGLIA C., N. LACETERA, F. MALERBA et L. ORSENIGO, 2005 : « Entry, Market structure and Innovation in a History-friendly Model of the Evolution of the Pharmaceutical Industry », in *Innovation Growth and Market Structure in High-tech industries: the case of biotech-pharmaceuticals*, edited by G. DOSI, M. MAZZUCCATO, Cambridge University Press.
- GARAVAGLIA C., N. LACETERA, F. MALERBA et L. ORSENIGO, 2002 : « Project Diversification in Pharmaceuticals in the Random Screening Paradigm: a Simulation Model », *Working Paper*.
- GRABOWSKI H. et J. VERNON, 1994 : « Innovation and Structural Change in Pharmaceuticals and Biotechnology », *Industrial and Corporate Change*, 3, 2, pp. 435-449.
- HENDERSON R., 1994 : « The Evolution of Integrative Competence: Innovation in Cardiovascular Drug Discovery » *Industrial and Corporate Change*, 3, 3, hiver 1994, pp. 607-630.
- HENDERSON R. et I. COCKBURN, 1996 : « Scale, Scope and Spillovers: The Determinants of Research Productivity in Drug Discovery », *Rand Journal of Economics*, printemps 1996, 27(1), pp. 32-59.
- HENDERSON R., L. ORSENIGO et G. P. PISANO, 1999 : « The Pharmaceutical Industry and the Revolution in Molecular Biology: Exploring the Interactions between Scientific, Institutional and Organizational Change », in MOWERY D.C., NELSON R.R., eds., *The Sources of Industrial Leadership*, Cambridge University Press, Cambridge.
- JOVANOVIC B. et G.M. MACDONALD, 1993 : « The Life Cycle of a Competitive Industry », *Working paper n° 4441*, National Bureau of Economic Research, Cambridge (Ma).
- KLEPPER S., 1996 : « Entry, Exit and Innovation over the Product Life Cycle », *American Economic Review*, 86, n° 3, pp. 562-582.

- KLEPPER S., 2002 : « Firm Survival and the Evolution of Oligopoly », *Rand Journal of Economics*, printemps 2002, 33(1), pp. 37-61.
- MALERBA F. et L. ORSENIKO, 2001 : « Towards a History-friendly Model of Innovation, Market Structure and Regulation in the Dynamics of the Pharmaceutical Industry: The Age of Random Screening », *CESPRI Working Paper*.
- MALERBA F., R. NELSON, L. ORSENIKO et S. WINTER, 1999 : « History-friendly Models of Industry Evolution: The Computer Industry », *Industrial and Corporate Change*, 8, 1.
- MALERBA F., R. NELSON, L. ORSENIKO et S. WINTER, 2001 : « Competition and Industrial Policies in a « History-friendly » Model of the Evolution of the Computer Industry », *International Journal of Industrial Organization*, 19, pp. 635-664.
- MCKELVEY M., 1995 : *Evolutionary Innovation: The Business of Biotechnology*, Oxford University Press, New York.
- NELSON R.R., 1959 : « The Simple Economics of Basic Scientific Research », *Journal of Political Economy*, 67, 2, pp. 297-306.
- NELSON R. et S. WINTER, 1982 : *An Evolutionary Theory of Economic Change*, The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge.
- ORSENIKO L., 1989 : *The Emergence of Biotechnology*, Pinter Publishers, London.
- ORSENIKO L., F. PAMMOLLI et M. RICCABONI, 2001 : « Technological Change and Network Dynamics », *Research Policy*, 30, pp. 485-508.
- PISANO G., 1991 : « The Governance of Innovation: Vertical Integration and Collaborative Arrangements in the Biotechnology Industry », *Research Policy*, 20, pp. 237-249.
- SCHERER F. M., 2000 : « The Pharmaceutical Industry », in CULYER, A. J. and J. P. NEWHOUSE, (eds.), *Handbook of Health Economics*, 1, Elsevier, Amsterdam, pp. 1297-1336.
- SCHWARTZMAN D., 1976 : *Innovation in the Pharmaceutical Industry*, John Hopkins University Press, Baltimore.
- SUTTON J., 1998 : *Technology and Market Structure: Theory and History*, MIT Press, Cambridge.
- WINTER S., Y. KANIOVSKI et G. DOSI, 1999 : « Modeling Industrial Dynamics with Innovative Entrants », *Mimeo*.

ANNEXE

PARAMETRES	SYMBOLE	VALEUR
Probabilité de disposer d'une molécule de qualité zéro	P	0,7
Moyenne de la distribution normale des molécules de qualité positive	i_q	50
Écart type de la distribution normale des molécules de qualité positive	σ_q	20
Moyenne de la distribution normale des valeurs de CT	i_v	3 000
Écart type de la distribution normale des valeurs de CT	σ_v	500
Durée des brevets	Pd	20
Efficacité générale réduisant la distorsion de la recherche biotechnologique entre NFB et firmes installées	E_s	4
Coût d'un échelon dans le processus de développement pour une firme qui progresse uniquement d'un échelon par période	C_{ur}	15
Coefficient d'érosion des dépenses en marketing de lancement de produits	eA	0,01
Nombre de périodes impliquées dans les dépenses annuelles de marketing (YA)	TT	20
Part des ressources en marketing dépensées pour lancer un produit	h	0.5
Exposant ...		
de la qualité du produit (PQ) (voir la fonction d'utilité [eq.(8)])	a	[1,2–1,4]
de l'inverse du taux de retour ($1/mup$) (voir la fonction d'utilité [eq.(8)])	b	[1,0–1,2]
des dépenses de marketing de lancement de produits (A) (voir la fonction d'utilité [eq.(8)])	c	[0,1–0,2]
des dépenses annuelles en marketing (YA) (voir la fonction d'utilité [eq.(8)])	d	0,1
Taux de retour attendu pour les produits innovants	mup_{in}	0,2
Taux de retour attendu pour les produits d'imitation	mup_{im}	0,1

