

Le rôle des alliances inter-entreprises dans les stratégies d'innovation des entreprises du secteur bio-pharmaceutique

**Hélène Sultan-Taïeb
Laboratoire d'Economie et de Gestion
(LEG, UMR CNRS 5118)
Université de Bourgogne**

Introduction

L'analyse du rôle que joue le médicament dans les systèmes de santé et les économies nationales est une thématique qui favorise les rapprochements entre plusieurs disciplines, en particulier entre le droit et l'économie. Du côté du droit, analyser le problème de l'accès au médicament nécessite de s'interroger, entre autres, sur la question juridique du droit de la protection intellectuelle et de l'évolution des règles du jeu internationales concernant le brevet. Ce questionnement juridique peut sans doute s'appuyer utilement sur une analyse préalable, de nature économique, des stratégies d'innovation des entreprises de ce secteur. Ainsi, mieux comprendre le contexte économique auquel sont confrontées les entreprises, les contraintes et les logiques stratégiques qui caractérisent les processus de R&D dans le secteur pharmaceutique peut, dans une certaine mesure, aider à la réflexion sur le système juridique propre au brevet. C'est dans cette perspective que se positionne cette recherche sur les stratégies d'innovation des entreprises du secteur.

L'enjeu stratégique essentiel de ce secteur industriel est la course à l'innovation, dans un contexte de forte intensité en R&D¹. En effet, le fait de commercialiser un médicament innovant sur le marché détermine à la fois les parts de marché au niveau mondial et le niveau de prix pratiqué, que l'on se situe ou non dans un système de prix administrés (comme en France). Dans ce contexte, la course au brevet et les stratégies mises en place pour protéger ce brevet sont au cœur de l'activité des entreprises de ce secteur (Grandfils & al, 2004). La compétition se situe en amont de l'activité de production car elle oppose les équipes de R&D et devient moins frontale une fois obtenue l'autorisation de mise sur le marché (Hamdouch et Depret, 2000). Face à cet enjeu essentiel que représente l'innovation sur le marché du médicament, les entreprises sont confrontées à une difficulté importante liée au fait que cette activité d'innovation devient à la fois plus coûteuse et plus lente (entre 12 et 15 ans pour la mise sur le marché d'une molécule) (DiMasi, 2003). Parallèlement, les médicaments concernés par une arrivée à échéance de leur brevet ont été particulièrement nombreux depuis la fin des années 1990, reflétant le degré de maturité du pipeline de plusieurs grands laboratoires pharmaceutiques. Pour autant, l'industrie pharmaceutique reste une des activités les plus florissantes des économies industrialisées. En France, par exemple, ce secteur enregistrait en 2001 un taux de marge nette² de 31,9%, soit le deuxième plus élevé après la construction³.

L'analyse des stratégies d'innovation des entreprises du secteur pharmaceutique doit être replacée dans un contexte de transformations profondes. Le développement des biotechnologies, qui constituent une rupture technologique radicale, a conduit à un bouleversement des logiques organisationnelles, des structures de marché et des enjeux financiers du secteur (Orsenigo 1989, Gambardella 1995, Bartoli 2001, Hamdouch et Depret 2001). Dans ce nouveau cadre, le secteur devient très hétérogène, composé d'entreprises pharmaceutiques de grande taille, fruit des phases de concentrations successives ces dix dernières années, et de PME spécialisées dans les activités de biotechnologies. D'ailleurs, on rencontre de plus en plus dans la littérature économique et la presse spécialisée le terme « bio-pharmaceutique », qui souligne le dualisme de ce secteur industriel.

¹ Si l'on prend le cas des Etats Unis, les dépenses en R&D représentaient 15.6% du chiffre d'affaires total du secteur en 2000, à comparer à 10.5% pour le secteur informatique, 8.4% pour l'électronique (Danzon et al., 2005).

² Taux de marge nette = Résultat Net / Chiffre d'affaires

³ Taux à comparer à celui de l'industrie textile par exemple : 5,9% (Insee Première 2004).

Cette rupture technologique a joué un rôle déterminant dans la multiplication des alliances inter-entreprises dans ce secteur. En effet, le développement des biotechnologies a fait coexister des entreprises aux caractéristiques très différentes, de par leur taille, la nature des activités de R&D et de production et les formes organisationnelles correspondant à ces différentes activités. Une certaine complémentarité entre les compétences, les savoir-faire et les ressources des grands laboratoires pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologies a contribué au développement rapide d'alliances depuis le début des années 80, mouvement qui s'est accéléré dans les années 90 et 2000. Le phénomène le plus marquant concernant ces alliances est sans doute le fait qu'elles scellent des coopérations dans le domaine de la R&D. Pourtant, jusqu'au début des années 80, le principe même d'alliances centrées sur l'activité d'innovation entre différents partenaires était difficilement concevable dans la littérature, étant donnée la spécificité de cette activité à la fois très complexe à mettre en œuvre techniquement, très incertaine et comportant un risque important de non-coopération de la part du partenaire (Hagedoorn, 2002).

Ainsi, on observe aujourd'hui une grande diversité de formes d'alliances : alliances entre petites sociétés de biotechnologies et grands laboratoires ou bien au sein d'un réseau de sociétés de biotech, alliances centrées sur la phase de recherche/découverte, sur la phase de développement clinique du médicament ou bien portant sur la commercialisation du médicament, alliances de plus ou moins long terme, nécessitant l'instauration de relations plus ou moins étroites.

La problématique de ce travail consiste à s'interroger sur le rôle effectif de ces alliances inter-entreprises dans le processus d'innovation. Peut-on établir un lien entre l'occurrence d'alliances et la performance des entreprises en matière de R&D ? Plus encore, certaines formes d'alliances sont-elles plus favorables que d'autres à des performances accrues en R&D ? Enfin, quel est l'avenir de ces alliances : concentration verticale, pérennisation des accords de coopération, ou multiplication de ces accords à la durée de vie limitée ? Les réponses à ces questions constituent des éléments d'analyse permettant de comprendre et éventuellement de prévoir le comportement des entreprises de ce secteur en pleine mutation. La première section portera sur une analyse des différentes formes et objectifs poursuivis par les alliances. La deuxième section étudiera dans quelle mesure il est possible d'établir un lien entre l'existence d'alliances et la performance des stratégies d'innovation.

Cette analyse sera basée sur une revue de la littérature économique publiée au cours des dix dernières années. Les analyses disponibles étant réalisées à partir de bases de données majoritairement nord-américaines, les phénomènes observés portent donc principalement sur les entreprises de cette région⁴.

I Multiplication des alliances et changement technologique

1. Des spécificités sectorielles, facteur déterminant de la multiplication des alliances

Les transformations qui caractérisent l'environnement du secteur de la bio-pharmacie se situent à deux niveaux distincts : d'une part, le phénomène de mondialisation de la production et de la recherche, d'autre part le développement d'une nouvelle génération de molécules issues des biotechnologies. La mondialisation de la production est bien-entendu non spécifique au secteur pharmaceutique et a eu des effets connus sur les entreprises : concentration des entreprises, concurrence accrue, opportunités étendues de coopération et d'externalisation (sous-traitance) d'une partie de l'activité, possibilités de délocalisation...Par contre, le bouleversement des logiques de fonctionnement lié aux biotechnologies est sans doute une caractéristique marquante qui distingue la pharmacie des autres secteurs industriels.

⁴ D'après Hagedoorn & Narula (1996), ce biais est une caractéristique de la littérature sur les relations inter-entreprises dans les secteurs de haute technologie et reste difficilement contournable. Dans le cas particulier du secteur bio-pharmaceutique, les bases de données concernant les entreprises nord-américaines sont plus détaillées et actualisées que pour les autres pays. Ceci s'explique en grande partie par le poids que représentent ces entreprises nord-américaines au niveau international non seulement dans l'activité pharmaceutique traditionnelle, mais surtout dans l'activité de biotechnologie. Certains auteurs considèrent d'ailleurs que les entreprises de biotechnologie sont un phénomène certes mondial mais principalement américain (Arora & al, 2001).

La biotechnologie représente une rupture technologique dans la mesure où elle se base sur des hypothèses scientifiques radicalement différentes de celles de la pharmacie, relatives à la biologie moléculaire et non plus à la chimie organique (Powell & al, 1999). Il s'agit à la fois d'un changement dans la conception de la cible thérapeutique (on agit non pas sur le symptôme mais sur l'origine de la maladie) et dans la conception du mode d'action du médicament (innovation dans le *drug delivery* ou système d'acheminement de la molécule).

Dans le paradigme traditionnel de la recherche pharmaceutique, dit paradigme pharmacochimique, la phase de découverte est basée sur un criblage aléatoire de centaines de milliers de molécules pour découvrir un candidat médicament, selon un processus de sélection aveugle (random drug design). Le rôle joué par le hasard dans la découverte d'une nouvelle molécule étant important, il est nécessaire de multiplier le nombre de produits testés afin d'augmenter la probabilité de découvrir une nouvelle molécule, ou une nouvelle utilisation d'une molécule existante (Bartoli, 2001). Le succès de ce processus de recherche est par conséquent étroitement lié à la taille des équipes de recherche, donc à la taille de l'entreprise. Ce paradigme traditionnel de recherche a fonctionné de façon quasi exclusive dans l'industrie jusqu'au début des années 80 (Gambardella, 1995). Ce processus de recherche a une conséquence déterminante sur l'organisation de la recherche et la nature des relations inter-entreprises. En effet, le processus est basé sur une méthode inductive de la recherche, essentiellement empirique, qui s'appuie peu sur les découvertes de la recherche fondamentale (Powell, 1996). Dans ce contexte, les chercheurs des firmes pharmaceutiques restent relativement isolés de la recherche académique, et les entreprises sont peu incitées à développer des réseaux scientifiques entreprise-université.

L'avènement des biotechnologies a modifié profondément cette situation. Le processus de recherche est fondé sur une démarche déductive, qui se nourrit des découvertes de la recherche fondamentale dans plusieurs disciplines (Arora et Gambardella, 1994). Sont ainsi mobilisées des compétences en chimie combinatoire, en biologie cellulaire et moléculaire, en physiologie, en pharmacologie ainsi qu'en bio-informatique. On observe une grande pluri-disciplinarité et le développement de compétences autres que celles mises en œuvre dans le paradigme pharmaceutique traditionnel structuré autour de la chimie organique⁵. Dans ce cadre, les grandes équipes de chercheurs du paradigme chimique sont très différentes des petites équipes ultra spécialisées et dotées d'équipements de bio-informatique très sophistiqués, caractéristiques de l'activité biotechnologique.

Dans ce cadre, on observe un changement des compétences mobilisées pour la phase de découverte dans ce secteur. En effet, la capacité à mettre en œuvre des connaissances scientifiques issues de la recherche fondamentale est devenue un facteur clé de succès, ce qui favorise un rapprochement entre science et technologie (Arora & Gambardella 1994, Powell 1996). Ce phénomène a permis la création de liens étroits entre université et industrie dans le cadre d'alliances en R&D. Les équipes de recherche au sein des entreprises adoptent aujourd'hui des critères d'évaluation de la recherche jusque là réservés à l'université⁶. Inversement, de nombreuses start-ups de biotechnologies ont été créées ou sont gérées par des chercheurs issus de laboratoires universitaires (Coroller & al 2004, Oliver 2004), au point qu'un nouveau concept a vu le jour, celui de scientifique-entrepreneur (Powell, 1996). Ce rapprochement entre industrie et université s'est opéré parallèlement à la multiplication d'alliances inter-entreprises. Dans le domaine de la bio-pharmacie, le nombre des nouvelles alliances conclues par an a été multiplié par 10 entre 1992 et 2002. De façon générale, la proportion de médicaments nouveaux pour lesquels le processus de R&D s'est déroulé en interne est passé de 80% dans les années 1970 à environ 40% au début des années 2000 (Deloitte Research, 2005)⁷.

Ainsi, la mise sur le marché de nouveaux médicaments est de plus en plus fréquemment le fruit d'une coopération entre plusieurs entités. Ces alliances sont aujourd'hui multilatérales et non plus seulement bilatérales, faisant intervenir un certain nombre d'entreprises dans un faisceau de

⁵ C'est pour cette raison que l'innovation biotechnologique est souvent qualifiée de « destructrice de compétences », selon un emprunt à l'analyse de Schumpeter (1934).

⁶ Les chercheurs des entreprises de biotechnologies ont en effet développé une activité de publication et de valorisation de la recherche en lien avec les milieux académiques, ce qui a favorisé le partage de connaissances et l'établissement de liens de coopération inter-individuels (Bartoli, 2001). Par exemple, en 1993, les scientifiques des plus grandes entreprises de biotech aux Etats-Unis, Genentech et Chiron, étaient parmi les auteurs de publications les plus cités dans les domaines de la biologie moléculaire et de la génétique (Powell et al, 1996).

⁷ De ce point de vue, on observe une certaine hétérogénéité entre les entreprises : par exemple, les médicaments ayant fait l'objet d'une alliance (sous la forme d'un contrat de licence) représentaient 53% du chiffre d'affaires de Bristol Meyers Squibb contre 19% du chiffre d'affaires de Eli Lilly en 2000 (Deloitte Research 2005).

relations imbriquées, plus ou moins étroites, formant une structure en réseau (Gulati & al 2000, Hamdouch et Depret 2000). Comme on l'a vu, ces réseaux font intervenir des acteurs de nature très différente : grandes entreprises positionnées sur le secteur de la pharmacie depuis de nombreuses années, sociétés de biotechnologies, laboratoires universitaires ou d'Etat liés ou non à des établissements hospitaliers, agences gouvernementales de recherche... La structure de la R&D dans ce secteur a un caractère multi-institutionnel (Powell & al, 1999). La mise en commun de ressources par le biais des alliances permet de remédier en partie au problème d'une très rapide obsolescence des connaissances et des équipements, et de la dissémination de ces connaissances parmi un grand nombre d'acteurs.

Le développement de ces alliances a fait émerger une nouvelle forme de concurrence entre les entreprises, qui porte non plus sur le produit commercialisé, mais sur la façon de s'insérer dans des réseaux centrés sur des molécules à fort potentiel de développement commercial et de savoir identifier ce potentiel. Aujourd'hui, en Amérique du Nord, les petites sociétés de biotechnologies choisissent leur futur partenaire parmi une moyenne de huit candidats pour chaque accord de coopération (Deloitte Research, 2005). Il s'agit d'être compétitif dans la course aux alliances stratégiques dans le but de conclure des accords avec les meilleurs partenaires. Cette émergence de la concurrence au sein de relations de coopération met en lumière la nature complexe de ces relations inter-entreprises. Ces alliances sont en effet une combinaison de liens de natures différentes, parfois a-priori incompatibles. La prise en compte de cette complexité rend inopérantes les grilles de lecture théoriques traditionnelles pour comprendre et caractériser ces relations inter-entreprises. En effet, l'analyse héritée de la théorie de la concurrence imparfaite selon laquelle la coopération inter-entreprise conduit systématiquement à des comportements collusifs et à des situations de cartel⁸, ne tient pas compte de cette combinaison possible entre concurrence et coopération (Teece 1992, Hamdouch 1998). Dans le cas du secteur bio-pharmaceutique, les alliances ne sont pas, dans leur grande majorité, des dispositifs visant à limiter le jeu de l'offre et de la demande et ne constituent pas une entrave à la concurrence, et ceci pour deux raisons distinctes : d'une part, le fait de coopérer avec une entreprise partenaire sur un projet de développement de molécule est compatible avec le fait d'être en concurrence avec cette même entreprise pour un médicament se situant parfois sur le même segment de marché ; d'autre part, les alliances apparaissent comme étant une condition de survie pour les entreprises, et par ce biais un facteur de maintien de la concurrence dans la mesure où grâce aux alliances, un plus grand nombre d'entreprises peuvent se maintenir sur le marché (Depret & Hamdouch 2003, Sachwald 1998).

2. Quelles sont les formes concrètes que prennent ces alliances ?

Une première caractérisation des alliances peut se faire par défaut, en distinguant une alliance d'une relation de sous-traitance. En effet, une relation de sous-traitance classique reste basée sur une procédure de prise de commande avec cahier des charges, le sous-traitant ne participant pas à l'élaboration, à la conception du produit. L'échange porte alors sur une marchandise parfaitement spécifiée ex ante et ne s'accompagne pas d'un phénomène d'interpénétration des systèmes de production des deux entreprises.

A la différence de la relation de sous-traitance classique, une alliance est une forme de relation inter-entreprise caractérisée par une certaine intégration des activités, des compétences et des modes organisationnels des différents partenaires. C'est le phénomène décrit par Baudry (1995) sous l'expression « quasi-intégration » ou relation oblique. Le terme *oblique* désigne ici la combinaison de relations verticales client-fournisseur et de relations horizontales où les deux entreprises mettent en commun leurs ressources et leurs compétences pour élaborer un produit. Ces relations obliques se rencontrent non seulement dans le secteur de la bio-pharmacie, mais aussi dans d'autres secteurs de l'économie (Anand & Khanna 2000, Hagedoorn & Narula 1996, Hagedoorn 2002), comme l'automobile (Dyer, 1996) ou l'aéronautique (Alcouffe, 2001⁹).

⁸ Il est cependant acquis que dans certains cas ces ententes peuvent aboutir à la constitution de cartels, comme le montre l'exemple du Cartel des Vitamines, démantelé en 1999.

⁹ Cité par Baudry (2004).

Il semble intéressant de caractériser les alliances conclues entre les entreprises du secteur biopharmaceutique en associant trois critères - l'objectif poursuivi par l'alliance, la forme juridique du contrat et les types d'organisations impliquées dans le partenariat - afin de formuler des hypothèses sur une typologie des alliances dans ce secteur aujourd'hui.

Les objectifs des alliances

Les objectifs poursuivis par les partenaires lors de la conclusion d'une alliance peuvent être définis sur la base de différentes formes de complémentarités et d'échanges : compétences et connaissances scientifiques, infrastructures spécifiques (intervenant dans la phase de développement clinique, ou dans la phase de commercialisation), ressources financières, et partage du risque. Ces différents objectifs seront présentés successivement.

La complémentarité des compétences scientifiques de différents partenaires peut être à l'origine des alliances. Etant donné le degré de spécialisation accru nécessaire au développement d'un médicament nouveau (en particulier dans le domaine des biotechnologies), une entreprise dispose rarement de l'ensemble des compétences permettant de mener à bien de façon isolée l'ensemble du processus de R&D (Powell & Brantley 1992, Powell & al 1996).

En outre, on observe également une complémentarité entre les entreprises au niveau des ressources en infrastructures. Les phases de développement pré-clinique et surtout clinique¹⁰ nécessitent de disposer de centres spécialisés en essais thérapeutiques à grande échelle, qui fourniront les résultats nécessaires à la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, en aval du processus de R&D, le succès d'un médicament dépend de la commercialisation, qui nécessite la mise en œuvre de ressources marketing et d'un réseau de distribution dense et étendu géographiquement. La mise en commun d'infrastructures de ce type peut être un objectif poursuivi par une alliance.

Une autre forme de complémentarité est à rechercher du côté des ressources financières nécessaires à la réalisation du processus de R&D jusqu'à la mise sur le marché. En effet, le coût d'un nouveau médicament, depuis la découverte jusqu'à la mise sur le marché, est estimé à 802 millions de dollars en 2000 (DiMasi, 2003). Nouer une alliance avec un partenaire peut avoir pour objectif de générer de nouvelles formes de financement. Cet objectif peut être atteint de façon directe ou indirecte : de façon directe, dans la mesure où la création d'une joint-venture par exemple, peut avoir pour fonction principale la mise à disposition de capitaux nécessaires au financement du processus de R&D pour une molécule spécifique ; de façon indirecte, car le fait de nouer une alliance avec une entreprise reconnue et identifiée comme ayant un fort potentiel d'innovation sur le marché joue un rôle de signal vis à vis des marchés financiers. Les alliances servent en effet d'indicateur de la bonne santé d'entreprises, qui jusqu'alors n'avaient pas été identifiées comme telles (Nicholson & al, 2003). Ce rôle de signal est d'autant plus important lorsqu'il s'agit de sociétés de biotechnologies. En effet, le secteur des biotechnologies est caractérisé par une plus grande opacité en ce qui concerne le potentiel de développement des entreprises, par comparaison à d'autres secteurs de haute technologie comme l'informatique par exemple. Ceci est dû non pas à une stratégie de rétention d'information de la part des sociétés de biotechnologies, mais au degré de connaissance technique requis pour analyser la santé financière d'entreprises spécialisées en protéomique, immunologie ou thérapie génique par exemple. Dans ce cadre, les entreprises de capital-risque utilisent souvent les caractéristiques des alliances comme indicateur de la rentabilité attendue des investissements en biotechnologie, à défaut de pouvoir analyser le potentiel commercial des différentes molécules présentes dans le pipeline. En outre, ce phénomène contribue à expliquer le lien observé entre l'évolution des alliances conclues par ces entreprises et le cours de l'action des entreprises de bio-pharmacie cotées en bourse (Nicholson & al, 2003).

¹⁰ Pour mémoire, il est utile de rappeler les principales étapes du pipeline. Tout d'abord, la phase de découverte (ou de recherche). Ensuite la phase pré-clinique (vérifier que le composant est inoffensif sur des animaux). Puis trois phases de développement clinique sur sujets humains : Phase I : Déterminer à quelle dose le composant peut-il être administré sans danger. Le test se fait sur un petit groupe de sujets sains ; Phase II : Tester si la dose appropriée de composant est efficace sur des petits échantillons de patients qui ont la pathologie cible, tout en identifiant les effets secondaires ; Phase III : Tester si le composant est efficace sur des grands échantillons de patients qui ont la pathologie cible sur longue période, avec analyse des effets secondaires à long terme. Viennent ensuite la demande d'AMM et la commercialisation. La phase IV clinique, dite de pharmacovigilance, a pour objectif de mesurer les effets secondaires après commercialisation.

Le partage du risque est également un des objectifs poursuivis lors de la conclusion d'alliances. La prise de risque est très importante lors de la réalisation d'un investissement nécessaire à l'innovation¹¹. Or, il est difficile d'évaluer le potentiel de développement futur que constituent ces investissements (Frery 1997, Hagedoorn 2002). En outre, les compétences et les équipements acquis à un prix souvent très élevé ont un rythme d'obsolescence rapide (Hamdouch et Depret, 2001). Le fait de réaliser en commun avec d'autres partenaires une partie du processus de R&D peut avoir pour fonction un partage du risque inhérent à l'innovation.

La façon dont les entreprises hiérarchisent ces objectifs aujourd'hui reste difficile à appréhender pour l'ensemble du secteur. Une enquête¹² réalisée par un cabinet de conseil (Deloitte Research 2005) donne quelques tendances : les objectifs des alliances du point de vue des sociétés de biotechnologies enquêtées seraient, par ordre décroissant d'importance :

- un accès à des ressources financières supplémentaires
- capacités marketing et commerciales supplémentaires (distribution) (alliances de type « co-marketing » et « co-promotion »)
- accès à des talents supplémentaires pour la phase de recherche/découverte
- accès à des capacités de production supplémentaires (« co-traitance »)
- accès à des capacités de réalisation d'essais cliniques (« co-développement »)

L'analyse des objectifs poursuivis met donc en valeur une stratégie de recherche de complémentarité entre des compétences et des ressources, plutôt qu'une recherche de minimisation des coûts (liée à des économies d'échelle par exemple). Cette caractéristique est un élément supplémentaire qui permet de distinguer les alliances de coopération, qui sont au cœur de notre problématique, des relations traditionnelles de sous-traitance.

Les formes juridiques des alliances

Cette caractérisation des alliances selon les objectifs poursuivis peut être complétée par un deuxième critère, celui des formes juridiques adoptées. Dans le secteur de la bio-pharmacie, on observe deux formes juridiques dominantes aujourd'hui, les joint-ventures et les contrats de licence, ces derniers jouant un rôle nettement prédominant (Anand & Khanna 2000, Hagedoorn 2002). Ces deux formes juridiques d'alliances produisent des formes organisationnelles tout à fait différentes (Hagedoorn & Narula, 1996). La création d'une joint-venture implique une participation dans le capital d'une entité nouvelle et la mise en commun de ressources entre plusieurs partenaires. Cela nécessite la mise en place d'une nouvelle structure administrative qui va fonctionner sur la base d'un lien hiérarchique avec les entreprises partenaires, ce qui implique une certaine complexité dans la mise en oeuvre et le suivi de cette nouvelle structure. Les objectifs d'une joint-venture peuvent être multiples, portant à la fois sur la phase de R&D, mais aussi sur la production et la commercialisation du produit. En outre, ces objectifs sont en général formulés à relativement long terme. A l'inverse, les contrats de coopération de type licence (transfert des droits sur un produit concernant son développement, sa production, sa commercialisation) sont caractérisés par une structure organisationnelle très souple, plus informelle et non marquée par une ligne hiérarchique nouvelle. La gestion et le suivi d'un contrat de licence sont une tâche moins complexe que dans le cas d'une joint-venture. L'engagement des partenaires ne se noue pas sur le long terme, bien que certaines alliances appartenant à cette catégorie puissent avoir une durée de vie longue. Les objectifs d'un contrat de licence sont en général très circonscrits autour d'un but précis, ce qui contribue à l'existence d'une terminologie multiple : les contrats de « co-licensing » pour un partage de licence sont à distinguer des contrats de « in-licensing », qui consistent à acquérir les droits de commercialisation d'un produit, et des contrats de « out-licensing », qui, à l'inverse, consistent à vendre les droits de commercialisation d'un produit.

Ces différences organisationnelles sont importantes pour comprendre les perspectives d'évolution des relations inter-entreprises. Hagedoorn & Narula (1996) mettent en valeur le fait que dans les

¹¹ Les équipements sont en effet très coûteux (appareils de chimie combinatoire, de bio-informatique, de criblage à haut débit, de génomique).

¹² Enquête réalisée auprès d'entreprises de biotechnologies au chiffre d'affaires annuel inférieur à 500 millions de dollars. L'échantillon compte un total de 126 entreprises, dont 46 en Amérique du Nord, 50 en Europe et au Moyen Orient, 30 au Japon. On ne peut bien sûr parler de représentativité statistique de cet échantillon, comme c'est le cas de nombreuses enquêtes réalisées dans ce secteur aujourd'hui (entre autres à cause d'un taux de réponse assez faible aux enquêtes).

secteurs à forte intensité en R&D, où les innovations technologiques sont à la fois radicales et connaissent des mutations très rapides, où le rythme d'obsolescence est très élevé, les entreprises ont tendance à préférer les accords contractuels de type licence, qui offrent une plus grande flexibilité et une plus grande simplicité de gestion. Cette analyse est éclairante pour le cas particulier du secteur de la bio-pharmacie. En effet, ce secteur est caractérisé par une très forte incertitude sur les perspectives de développement commercial des différentes technologies. En outre, les alliances sont de plus en plus internationales et lient des entreprises parfois éloignées géographiquement. Dans ce cadre, la plus grande simplicité de gestion des contrats de licences et leur plus grande souplesse explique en partie leur prédominance dans le secteur aujourd'hui. Ainsi, il est estimé que d'ici 2010, environ la moitié du chiffre d'affaire réalisé par les grands laboratoires pharmaceutiques sera issu de composants ayant fait l'objet d'une licence avec une entreprise partenaire (Deloitte Research 2005).

Les partenaires impliqués dans l'alliance

Le troisième critère, le type d'organisation impliquée dans le partenariat, connaît une évolution rapide aujourd'hui. En effet, le rôle que jouent les sociétés de biotechnologies sur le marché est en phase de transition. Ce phénomène peut être appréhendé à travers l'évolution des formes d'alliances conclues de l'initiative de ces sociétés. Ces dernières années, les sociétés de biotechnologies participaient à des alliances par le biais du « out-licensing » en cédant les droits de commercialisation sur de nouvelles molécules à d'autres sociétés, qui étaient le plus souvent des grands laboratoires pharmaceutiques. Aujourd'hui, une partie des sociétés de biotechnologie sont à l'origine d'accords de « in-licensing », c'est-à-dire d'accords par lesquels elles deviennent elles-mêmes acquéreuses de droits de commercialisation sur des médicaments développés par d'autres sociétés¹³ (Deloitte Research 2005). Ce phénomène est symptomatique d'une évolution de la répartition des rôles entre grands laboratoires et sociétés de biotechnologies sur le marché et traduit par là-même un changement des stratégies d'innovation des sociétés de biotechnologies. Celles-ci ne sont plus cantonnées au rôle de découverte de molécules nouvelle génération qui feront ensuite l'objet d'une licence cédée à un grand laboratoire pharmaceutique, mais elles acquièrent progressivement (pour une partie d'entre elles) un rôle dans les relations inter-entreprises comparable à celui joué par les grands laboratoires. De la même façon, le fait que le nombre d'accords entre sociétés de biotechnologies ait récemment dépassé le nombre d'accords entre sociétés de biotech et grands laboratoires¹⁴ traduit une évolution du rôle des sociétés de biotech sur le marché et dans les réseaux de coopération inter-entreprise. On retrouve ici un phénomène de transformations conjuguées, à la fois technologiques et organisationnelles, qui caractérisent ce secteur. Cette évolution du rôle des sociétés de biotechnologies par rapport à celui des grands laboratoires pharmaceutiques au sein des réseaux d'alliances traduit un changement des formes de pouvoir, sachant qu'il serait hasardeux de déterminer a-priori lequel des deux partenaires détient une situation dominante dans un contrat de « in-licensing » par exemple. En effet, les mécanismes par lesquels le pouvoir s'exerce au sein d'un réseau d'alliances est particulièrement complexe (Baudry 2004). Le jeu des dépendances mutuelles, liées entre autres à la spécificité des actifs¹⁵ qui ont été mis en oeuvre dans le cadre de l'alliance, crée une grande diversité de rapports de force, qui de surcroît évoluent avec le temps.

A partir de ces éléments sur les objectifs, les formes juridiques et les types de partenaires impliqués dans les alliances, il est possible de formuler des hypothèses¹⁶ sur une éventuelle typologie de ces formes de coopération dans le secteur bio-pharmaceutique.

¹³ C'est le cas par exemple de Genentech, qui a acquis les droits de développement et de commercialisation du RI 624, un anticorps monoclonal, par un accord de in-licensing avec l'entreprise de biotechnologies Rinat Neuroscience en 2004.

¹⁴ Sur la période 2000-2003 aux Etats-Unis, pour les molécules concernant les quatre classes thérapeutiques principales (maladies cardiovasculaires, maladies infectieuses, système nerveux central, oncologie), on a dénombré environ 500 accords de coopération entre des sociétés de biotechnologies et des laboratoires pharmaceutiques, et 750 accords entre sociétés de biotechnologies (Deloitte Research, 2005).

¹⁵ La notion de spécificité des actifs correspond au cas où la transaction doit être accompagnée d'un investissement important et particulier (dit idiosyncrasique), mais non redéployable dans une autre transaction (notion créée par Klein, Crawford et Alchian, 1978).

¹⁶ Il s'agit en effet d'hypothèses dans la mesure où ce travail est basé sur un recoupement d'observations issu d'une revue de la littérature et non sur un traitement statistique sur données d'enquêtes. Il faut noter qu'il est impossible de caractériser précisément les différentes alliances selon des critères juridiques (et donc de connaître la part des licences et des joint-ventures au sein de chacun des sept types d'alliances du Tableau 1) car la forme juridique des alliances ne figure pas dans les bases de données actuellement disponibles (cf section suivante).

Tableau 1 : Types d'accords de coopération dans la bio-pharmacie

Type d'alliances	Formes juridiques	Partenariat entre une entreprise de biotech et...
Phase de recherche/découverte : programme de recherche sur une cible spécifique avec un partenaire	Contrat de licence Joint venture	- Autre entreprise de biotech - Grand labo pharmaceutique - Institut de recherche privé ou public - Laboratoire universitaire
Financement : un partenaire extérieur investit des fonds	Prise de participation minoritaire	- Société de capital-risque
Financement : l'entreprise de biotech investit des fonds, ou partage le financement d'investissements avec un partenaire	Joint venture	- Autre entreprise de biotech - Grand labo pharmaceutique
Phase de développement clinique : l'entreprise de biotech externalise la phase de développement clinique (co-développement)	Contrat de licence	- Laboratoires de recherche hospitaliers - Entreprises spécialisées dans les essais cliniques
Co-traitance : partage ou externalisation de la production du médicament	Contrat de licence (plus rarement joint venture)	- Grand labo pharmaceutique
Co-marketing : partage ou externalisation de l'activité de promotion du médicament	Contrat de licence	- Grand labo pharmaceutique
Co-distribution : partage de l'activité de distribution et de commercialisation	Contrat de licence	- Grand labo pharmaceutique

Source : adapté de Powell & al 1996, Powell & al 1999, Anand et Khanna 2000, Hagedoorn 2002.

Cette typologie des alliances permet de mieux appréhender les différentes formes concrètes que prennent ces liens de coopération lorsqu'ils sont l'objet d'une contractualisation formelle. Mais ceci ne reflète qu'une petite partie des liens qui se tissent entre les entreprises. En effet, parallèlement aux contrats formels, les liens inter-entreprises prennent également la forme de relations plus informelles (et plus difficilement observables) qui se nouent verbalement, et qui jouent un rôle déterminant dans le partage de l'information. Ces formes d'échanges se réalisent à différents niveaux de la hiérarchie et sont liées aux relations personnelles que les salariés de l'entreprise peuvent entretenir avec des salariés d'autres entreprises (Powell & al, 1999). D'ailleurs, des études menées aux Etats-Unis ou en Suède analysent le rôle des relations inter-individuelles en tant que déclencheur d'alliances en R&D (Powell & al 1999, McKelvey & al 2003). En particulier, les alliances conclues entre certaines sociétés de biotechnologies, ou bien entre des entreprises et les laboratoires universitaires ont parfois comme point de départ l'appartenance de salariés des deux organisations à la même promotion universitaire. Cet élément permet de relativiser le caractère construit et planifié des alliances inter-entreprises.

3. Comment caractériser le mode de coordination à l'œuvre au sein de ces réseaux d'alliances ?

Dans la section précédente, on a mis en lumière le fait que des préoccupations centrées sur les coûts pourraient ne pas jouer un rôle prédominant dans les stratégies d'alliances observées dans ce secteur. C'est pourtant là l'argument évoqué le plus souvent en économie pour justifier l'arbitrage très répandu entre « faire ou faire faire ». En effet, l'externalisation d'une activité peut permettre de diminuer les coûts à différents niveaux : avantages en termes de coûts de production, dans la mesure où il peut être rentable de faire faire cette activité par une entreprise spécialisée si cela comporte des rendements d'échelle croissants ; avantages en termes de coûts de transaction et d'organisation selon les nombreux développements à la fois théoriques et empiriques dans le sillage de l'article fondateur de Coase (1937). En effet, ce choix entre faire ou faire faire pourrait être le résultat d'un arbitrage entre des coûts de transaction issus de l'utilisation du système des prix (ou coordination marchande) et des coûts d'organisation qui augmentent lorsque la firme multiplie ses activités en interne par le biais d'une coordination hiérarchique.

Les préoccupations en termes de coûts étant sans doute présentes mais non prédominantes, il semble qu'une recherche de complémentarité corresponde de façon plus nette aux stratégies

d'alliances mises en œuvre. On retrouve ici un résultat développé au début des années 1970 par Richardson (1972), qui fonde son analyse sur deux concepts : la nature de l'activité de l'entreprise et la compétence propre à l'entreprise. Cette compétence est conçue comme un ensemble de connaissances, d'expériences, de savoir-faire, qui concernent aussi bien une maîtrise technique dans le cadre du processus d'innovation ou de production, qu'un savoir-faire dans le domaine du management. A partir de ces deux concepts - activité et compétence - l'auteur définit les activités similaires (activités qui nécessitent les mêmes compétences) et les activités complémentaires (activités qui correspondent à différentes phases d'un processus de production). Ceci permet à Richardson de formuler deux hypothèses de travail : une hypothèse de similitude, selon laquelle les activités que regroupe une firme ont une forte tendance à être *similaires* ; une hypothèse de complémentarité, selon laquelle les activités *complémentaires* doivent être coordonnées ex ante, ce qui requiert des compétences à la fois productives et organisationnelles propres à la firme¹⁷. Ainsi, selon Richardson, c'est la nécessité de coordonner des activités à la fois complémentaires mais dissemblables qui est la raison principale de l'existence de réseaux complexes de coopération et d'association. Ces alliances ne peuvent être des transactions purement marchandes dans la mesure où ce n'est pas un ajustement quantitatif de l'offre et de la demande qui est requis, mais plutôt une correspondance à la fois quantitative et qualitative entre les plans de production de deux entreprises. Ces alliances se distinguent en outre d'une coordination purement hiérarchique (interne à la firme), qui serait inopérante puisque les activités sont dissemblables. Cette grille de lecture théorique fondée sur la nature des relations au sein d'un réseau d'entreprises dans le cas d'une complémentarité des activités semble ici particulièrement éclairante. Elle souligne la spécificité du mode de coordination en œuvre dans ces alliances, qui se distingue, selon Richardson, des deux pôles que sont le marché et la hiérarchie¹⁸.

Dans le cadre de notre analyse, on retrouve en effet le rôle que joue la complémentarité dans les alliances qui se nouent entre des entreprises de biotechnologies et les différents partenaires, à la fois pour la phase de recherche/découverte, les phases pré-clinique et clinique, ainsi que pour la commercialisation. En outre, l'hypothèse d'une logique propre à ces alliances, qui fonctionneraient selon un mode de coordination distinct, nous paraît intéressante pour comprendre les comportements des entreprises de ce secteur. Cette question d'un mode de coordination spécifique, propre au réseau, a fait l'objet d'une littérature abondante depuis une vingtaine d'années¹⁹, à la suite de l'article de Richardson et des travaux de Williamson (1985, 1991). Si l'on se penche plus spécifiquement sur les réseaux d'alliance centrés autour de l'activité de R&D, l'analyse des modes de coordination nécessite d'approfondir la compréhension des processus de création de connaissances (Renou, 2004), qui dépasse le spectre de ce travail.

II Quel est l'impact observé des alliances sur les performances d'innovation ? Résultats empiriques sur données d'enquêtes

Après avoir analysé les principales formes que prennent les alliances inter-entreprises dans le secteur bio-pharmaceutique, les objectifs poursuivis et les logiques de fonctionnement de ces alliances, la question qui se pose est de savoir dans quelle mesure ces alliances favorisent-elles l'innovation dans le secteur. Pour répondre à cette question, la méthode utilisée est une revue de littérature des résultats d'études terrain publiées depuis une dizaine d'années sur la base d'enquêtes réalisées auprès d'échantillons d'entreprises incluant le plus souvent de grands laboratoires pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologie.

Avant d'analyser ces résultats d'enquêtes, il est nécessaire de s'interroger sur le mode de mesure de ces performances. L'indicateur communément utilisé est le taux moyen de succès par composant, calculé comme étant le nombre de composants ayant complété l'ensemble des cinq premières phases de R&D (la phase de découverte, la phase pré-clinique, les trois phases de développement clinique jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché) par rapport au nombre total de composants en phase de découverte (Powell & al 1996, Powell & al 1999,

¹⁷ Ces deux hypothèses sont clairement identifiées et analysées dans de nombreux travaux (Ravix 1991, Quere & al 1997).

¹⁸ Cette approche est donc en nette opposition avec la conception des accords de coopération comme formes hybrides, intermédiaires entre marché et hiérarchie, selon Williamson (1985, 1991).

¹⁹ On peut citer par exemple les travaux de Powell (1990), Lazonick (1991), Hodgson (2002), Baudry (2004).

DiMasi 2001, Arora et al 2001, Danzon et al 2005). A l'instar de l'étude de Danzon et al (2005), il est possible d'aller plus loin dans le détail de l'analyse et de calculer un taux moyen de succès par composant pour chacune des phases du processus de R&D²⁰. Cette mesure de la performance d'innovation des entreprises a pour avantage essentiel son opérationnalité, au vu des données disponibles. Cependant, cet indicateur peut être biaisé dans la mesure où une entreprise prenant plus de risques (et ayant un plus grand nombre de composants en phase de découverte), aura une moindre performance en innovation qu'une entreprise adoptant une stratégie plus sélective, en se limitant aux projets les plus prometteurs. En outre, on enregistre une grande différence de taux de succès d'innovation entre classes thérapeutiques (Danzon et al, 2005)²¹, ce qui rend difficile la comparaison des performances d'innovation entre des entreprises positionnées sur des classes thérapeutiques différentes.

1. Peut-on parler d'un impact positif des alliances sur les performances d'innovation ?

La première étape de l'analyse porte sur la question de savoir si le fait d'avoir établi une alliance dans le cadre du processus de R&D d'un médicament donné avec une ou plusieurs entreprises partenaires est un facteur de performance d'innovation, c'est-à-dire contribue à l'augmentation de la probabilité de succès de ce médicament. La réponse à cette question est loin d'être évidente dans la mesure où une partie importante de la littérature théorique en économie souligne les difficultés et les risques que comporte un accord de coopération établi avec une entreprise partenaire. En effet, dans la théorie des contrats, les hypothèses d'opportunisme des agents et d'asymétrie d'information rendent particulièrement incertaine l'issue d'un contrat de coopération. Il est en effet difficile de surveiller le bon déroulement du contrat, qui de surcroît est caractérisé par une certaine incomplétude. Dans un environnement incertain, où on ne peut prévoir l'ensemble des états de nature (ou événements) possibles, dès que le contrat ne se dénoue pas dans l'instant et qu'il s'inscrit dans la durée, il est impossible de faire figurer de façon exhaustive l'ensemble des engagements des parties contractantes. Dans cette perspective théorique, les risques d'échec de la coopération sont donc importants et le lien entre alliances et performances d'innovation ne sont pas établis a priori.

L'enquête réalisée par Pisano (1997) auprès d'un échantillon d'entreprises²² explore précisément cette piste. L'auteur tente de tester empiriquement une hypothèse selon laquelle les alliances sont négativement liées aux performances d'innovation des entreprises, sur la base du concept de sélection adverse établi par Akerlof (1970) dans un article fondateur. Pisano suggère qu'il peut exister un problème lié au fait que les entreprises externaliseraient (sous forme de contrats de licence par exemple) en priorité les activités relatives aux composants les moins prometteurs. La grande entreprise gère ainsi son portefeuille de molécule en externalisant celles pour lesquelles la probabilité de commercialisation est faible, ce qui lui permet de consacrer à leur développement moins de ressources. Cette stratégie n'est envisageable que dans un contexte d'asymétrie d'information, dans lequel l'entreprise sous-licence a moins d'information sur la qualité du projet de recherche que l'entreprise qui accorde la licence. Dans ce cadre, la probabilité de succès du projet de R&D réalisé sous contrat de licence est plus faible, non pas parce que les alliances ne sont pas performantes mais parce qu'il existe un biais de sélection des projets ex-ante.

Cette stratégie menée par les entreprises, qui consiste à utiliser cette asymétrie d'information aux dépens de l'entreprise partenaire, a un effet important sur la qualité des biens et sur le fonctionnement du marché, dit effet de « lemons »²³. Le principe, qui suit la logique de fonctionnement établie par Akerlof, est le suivant. Les entreprises potentiellement sous-traitantes

²⁰ Par exemple pour la phase 1 de développement clinique, le taux de succès est le nombre de composants ayant achevé la phase 1 de développement clinique par rapport au nombre total de composants qui étaient en phase de découverte. Cela nécessite de suivre chacun des composants individuellement à travers le processus, le temps écoulé entre deux phases pouvant varier.

²¹ Par exemple, dans l'étude de Danzon et al (2005), la probabilité qu'un composant en phase III clinique obtienne l'autorisation de mise sur le marché de la FDA est de 22 points inférieure à la moyenne générale de l'échantillon pour les composants du système nerveux central et de 21 points supérieure à la moyenne pour les composants de la classe thérapeutique des traitements hormonaux.

²² L'échantillon est composé de 260 projets de recherche dans le domaine des biotechnologies aux Etats Unis, suivis sur une période de 15 ans (1981-1996).

²³ Ce terme « lemons » désigne les voitures d'occasion de mauvaise qualité qui sont au centre de la démonstration menée par Akerlof (1970) dans son article fondateur.

savent que les projets de R&D peu prometteurs sont fréquemment proposés, mais ne peuvent déterminer si celui qu'on leur propose est un projet de bonne qualité ou non. Par conséquent, elles sont incitées à négocier très fermement les clauses du contrat, afin de se protéger contre l'éventualité que le projet proposé est de mauvaise qualité. De son côté, l'entreprise qui accorde la licence aura plus de mal à rentabiliser le contrat de coopération et sera par voie de conséquence incitée à ne proposer que les projets les moins prometteurs. Le résultat sur le marché est que les bons projets sont supplantés par les mauvais et les seules alliances qui se nouent portent sur des projets à probabilité de succès faible. Face à cet effet de « lemons » ou « sélection adverse », Pisano (1997) souligne deux résultats importants de son analyse : tout d'abord, un médicament développé dans le cadre d'une alliance a une probabilité de succès plus faible qu'un médicament développé en interne ; et par conséquent, l'intégration verticale est amenée à se développer bien plus que les dispositifs d'ententes inter-entreprises dans les activités de biotechnologie.

La confrontation de ces résultats avec ceux obtenus par d'autres analyses montre que le débat reste ouvert. En effet, cette analyse empirique de Pisano (1997) a été largement remise en cause dans la littérature (Nicholson & al 2003, Danzon & al 2005), les auteurs évoquant entre autres la composition de l'échantillon. Les conclusions de Pisano détonnent avec les résultats obtenus par ailleurs (Arora & Gambardella 1994, DiMasi 2001). DiMasi (2001), par exemple, réalise une enquête²⁴ sur les médicaments du paradigme pharmaco-chimique exclusivement (donc sans prendre en compte les sociétés de biotechnologie) au Etats-Unis, en étudiant les taux de réussite et les abandons en cours de processus de R&D. Cette étude met en valeur le fait que le taux de réussite des médicaments est plus élevé pour ceux qui ont fait l'objet d'une alliance avec un partenaire au cours du processus de R&D (une licence dans la majeure partie des cas)²⁵. L'interprétation formulée par l'auteur est que la perspective de conclure une alliance pour une molécule donnée incite les entreprises à mener une sélection plus poussée des molécules candidates. Cette sélection plus forte dans la phase pré-clinique peut contribuer à diminuer le taux d'échec au sein du processus d'innovation, et ainsi en améliorer les performances. DiMasi (2001) se situe donc dans une perspective très différente de celle de Pisano (1997), en supposant que les alliances portent non pas sur des projets de recherche à faible potentiel, mais au contraire sur des projets sélectionnés comme ayant une probabilité de succès plus élevée a priori.

Danzon et al. (2005) vont plus loin dans l'analyse, en étudiant les différences de taux de succès des molécules entre les trois phases de développement clinique, en tenant compte de caractéristiques des entreprises qui participent aux alliances comme le niveau d'expérience dans la catégorie thérapeutique et la taille de l'entreprise²⁶. Les contrats d'alliances pris en compte dans l'échantillon étudié sont des contrats de licence. Ainsi, pour la phase I de développement clinique, la probabilité de succès d'un composant n'est pas plus élevée si cette phase a fait l'objet d'une alliance. Par contre, en ce qui concerne les phases II et III de développement clinique, la probabilité de succès est nettement plus élevée si ces phases ont fait l'objet d'une alliance : pour la phase II, la probabilité de succès est de 9 points supérieure à la moyenne si une alliance est intervenue, et de 14,1 points supérieure pour la phase III.

L'interprétation que donnent les auteurs de cette différence entre les phases cliniques du lien entre alliances et probabilité de succès du processus de R&D se rapproche de l'analyse de Pisano (1997) sur un effet de « lemons », sans pour autant en confirmer les résultats. En effet, lorsqu'on analyse les caractéristiques des entreprises partenaires, il s'avère que le fait de faire intervenir un contrat de licence au cours de la phase I clinique a un impact négatif sur la probabilité de succès du composant dans le cas où l'entreprise qui accorde la licence est de petite taille, et où l'entreprise sous licence est de petite ou moyenne taille. Les auteurs font l'hypothèse qu'un effet de « lemons » conforme à celui décrit par Pisano pourrait concerner la phase I lorsque l'entreprise sous licence a une expérience limitée et ne sait pas identifier les contrats de licence à faible potentiel de développement. En fait, les entreprises de petite taille ont suffisamment de compétences et de ressources pour mener à bien la phase I, qui est relativement simple et peu coûteuse. Elles auraient donc tendance à externaliser les projets peu prometteurs en priorité, les

²⁴ Il s'agit d'un échantillon de 671 nouvelles molécules chimiques ayant fait l'objet d'une demande d'autorisation d'investigation par des entreprises aux Etats-Unis entre 1981 et 1992.

²⁵ Le taux de succès des molécules développées en interne est de 12.3%, contre 37.3% pour celles développées dans le cadre d'alliances, pour la période 1990-1992 (DiMasi, 2001).

²⁶ L'échantillon est composé de 900 entreprises basées aux Etats-Unis, dans le secteur de la bio-pharmacie (donc incluant les sociétés de biotechnologies), sur la période 1988-2000.

entreprises de petite et moyenne taille sous-licence subissant les effets de l'asymétrie d'information de par leur manque d'expérience. Par contre, cet effet de « lemons » n'est pas vérifié pour la phase I lorsque l'entreprise donneuse d'ordre est de moyenne ou grande taille, ni lorsque l'entreprise sous licence est de grande taille. Ce dernier point va dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'expérience est utile pour se prémunir des contrats de licence sans potentiel de développement.

Les phases II et III ont des probabilités de succès plus élevées lorsque la phase est réalisée sous forme d'alliance plutôt qu'en interne. L'effet de « lemons » semble donc absent pour ces deux autres phases. En outre, en ce qui concerne les phases II et III, la probabilité de réussite est d'autant plus élevée que l'un des partenaires est une entreprise de grande taille. Les auteurs observent à nouveau ici le rôle que joue l'expérience dans la réussite des stratégies d'alliances.

Par conséquent, l'étude de Danzon et al (2005) remet au centre de l'analyse le problème d'asymétrie d'information dans la conclusion de contrats d'alliances entre les partenaires. La faible visibilité concernant le potentiel commercial que représente un composant en phase clinique peut donner lieu à un phénomène d'externalisation des projets les moins prometteurs. Les résultats de cette étude permettent cependant de montrer que cet effet de « lemons » identifié par Pisano (1997) dans le secteur de la bio-pharmacie, reste limité dans les faits car l'expérience des entreprises permet de contourner cet écueil. En outre, l'expérience contribue non seulement à sélectionner les bons projets et donc limiter l'asymétrie d'information, mais permet aussi de mieux gouverner les relations de partenariat dans le cadre du contrat d'alliance. Les auteurs mettent ainsi en lumière un autre facteur déterminant du succès du processus de R&D dans le cadre des alliances, en faisant référence aux compétences organisationnelles des entreprises dans le management des alliances, compétences qui restent difficiles à mesurer au niveau empirique.

Cette analyse de l'impact de l'expérience sur le succès des relations de coopération inter-entreprises traduit en réalité une conception spécifique de l'entreprise dans le système économique, faisant intervenir le rôle de l'apprentissage et des compétences accumulées pour comprendre les différences de performances entre les firmes. On retrouve ici la question centrale posée par Penrose (1959) qui porte sur l'analyse des différences de croissance entre les entreprises. Dans son ouvrage fondateur sur la théorie de la croissance de la firme, elle montre que les différences de croissance sont le résultat de ressources internes aux firmes, en particulier des compétences en management développées au sein de la firme. Ce travail a donné lieu à de nombreux approfondissements, en particulier les approches « basées sur les ressources » et « basées sur les compétences » selon les travaux de Foss (1993). De façon plus spécifique, l'analyse du rôle de l'expérience et des routines, menée par Nelson et Winter (1982), met en valeur le fait que la croissance dépend au moins en partie des choix qui ont été faits en matière de positionnement, d'investissement, de compétence et d'expérience accumulée.

La question qui pourrait être posée dans le cadre de l'analyse des alliances dans le secteur bio-pharmaceutique serait de savoir s'il est possible de détecter des phénomènes de « dépendance de sentier » en lien avec les alliances passées avec des entreprises partenaires. En effet, le type d'alliances déjà conclues et les types de partenaires avec lesquels une coopération a déjà été instaurée pourrait jouer un rôle déterminant sur les partenariats futurs²⁷. Plus encore, des phénomènes de « lock-in » pourraient être observés, dans la mesure où certains choix peuvent entraîner un phénomène d'enfermement dans une trajectoire, de laquelle il est parfois impossible de sortir. Des relations très étroites avec des partenaires peuvent enfermer une entreprise dans une activité liée aux technologies existantes, ce qui constitue parfois un désavantage en période de changement technologique drastique (Powell & al, 1996). Ce type de phénomène a été mis en lumière dans le secteur de l'automobile (Afuah, 2000) et pourrait faire l'objet d'analyses empiriques complémentaires en ce qui concerne le secteur bio-pharmaceutique.

²⁷ Ainsi, le rapport de Deloitte Research (2005, note 8) met en valeur le fait que l'expérience d'une alliance avec un laboratoire universitaire est un facteur déterminant de la conclusion de nouvelles alliances avec ce type d'organisation.

2. Ce lien entre alliances et performances d'innovation est-il de même intensité quelles que soient les caractéristiques de l'alliance ?

Pour répondre à cette question sur la base de résultats d'enquêtes, il faut noter que les études empiriques disponibles dans la littérature ne produisent pas de résultats sur les taux de succès des composants en fonction du type d'alliances. En effet, les études exploitent des bases de données constituées à partir d'enquêtes menées auprès d'échantillons d'entreprises du secteur, par des organismes spécialisés et non par les auteurs des articles. Par conséquent, certaines données, pourtant utiles pour étudier le phénomène des alliances inter-entreprises, ne sont pas disponibles. Par exemple, comme le déplorent Danzon et al (2005), il est le plus souvent impossible de connaître les termes des différents contrats et leurs effets sur le déroulement de la coopération, le mode de formation des alliances et les critères de choix des partenaires.

Malgré ce manque de données, deux résultats permettent de faire un lien entre certaines caractéristiques qualitatives de l'alliance et les performances d'innovation : la centralité de l'entreprise dans l'alliance, et la temporalité de l'alliance par rapport à la phase de développement de l'entreprise.

En effet, l'enquête de Powell & al (1999) étudie dans quelle mesure la position qu'occupe une entreprise de biotechnologie²⁸ dans un réseau d'alliances, et en particulier son degré de centralité dans le réseau²⁹, a un impact sur les performances de cette entreprise. On retrouve ici le concept de *firme-pivot* développé par Frery (1997), selon lequel les réseaux sont structurés autour d'une entreprise qui occupe une place centrale et qui coordonne les activités des différentes entreprises partenaires. Dans l'enquête (Powell et al 1999), les partenaires avec lesquels les entreprises étudiées concluent des alliances sont essentiellement des sociétés de biotechnologies, des grands laboratoires pharmaceutiques et des instituts de recherche publics ou privés. Les résultats de l'étude montrent que le fait d'occuper une place centrale dans un réseau est un facteur déterminant du nombre de brevets déposés, d'un chiffre d'affaires plus élevé et d'une croissance plus rapide de la taille des entreprises (mesurée par l'effectif)³⁰. De plus, les entreprises centrales obtiennent une quantité plus importante de financements extérieurs de la recherche, tels que des bourses ou contrats publics de recherche, des sommes perçues au titre du sponsoring privé de la recherche, ainsi que des royalties issues de la vente de licences. Un autre résultat intéressant porte sur le lien entre la centralité et la dispersion de l'actionnariat. En effet, avoir une place centrale dans un réseau est inversement corrélé à la dispersion de l'actionnariat. L'hypothèse formulée par les auteurs porte sur le fait que la centralité semble faciliter l'accès à des sources de financement qui permettent d'éviter la dispersion de l'actionnariat.

Ces résultats apportent un élément supplémentaire à la réflexion sur le rôle des alliances, car si le fait de participer à un réseau d'alliance semble être aujourd'hui un facteur déterminant pour participer à la course à l'innovation, un enjeu supplémentaire porte sur la place occupée dans le réseau. Cet élément permet d'éclairer sous un angle nouveau le phénomène observé de relations inter-entreprises duales, à la fois coopératives et concurrentielles. En effet, les réseaux étant des structures mouvantes, en perpétuelle évolution et recomposition, les liens de coopération s'accompagnent de relations de lutte d'influence où l'enjeu est de se positionner de façon centrale en gagnant sur ses partenaires la course aux alliances stratégiques. Coopération et concurrence cohabitent donc au sein des réseaux, les enjeux de la concurrence portant moins sur les parts de marché que sur la position à acquérir au sein des réseaux d'alliances stratégiques.

La deuxième caractéristique des alliances mise en relief dans la littérature empirique, comme ayant un impact sur les performances d'innovation des entreprises du secteur bio-pharmaceutique, est la temporalité des alliances. En effet, le moment choisi pour conclure des alliances joue un rôle important sur la croissance de l'entreprise, d'après l'enquête menée par Niosi (2003). Certaines alliances sont par exemple conclues trop rapidement par rapport à la phase de développement de

²⁸ Il s'agit donc d'une étude de la centralité des entreprises de biotechnologie uniquement. Cette étude est basée sur un échantillon de 388 entreprises basées aux Etats-Unis, pour lesquelles les alliances sont comptabilisées sur la période 1988-1997.

²⁹ Le degré de centralité est mesuré par l'indice de Bonacich, qui tient compte du nombre d'entreprises connectées directement ou indirectement à l'entreprise centrale et de la façon dont les entreprises périphériques sont connectées entre elles.

³⁰ Ces résultats sont aussi présents dans une étude préalable de Powell & al (1996) basée sur un échantillon plus petit et sur une période d'investigation plus étroite (1990-1994 au lieu de 1988-1997 dans l'étude suscitée de 1999).

l'entreprise et peuvent constituer un frein à l'innovation. Dans le cas d'une entreprise de biotechnologie, un contrat de « out-licensing » peut avoir été conclu avec un partenaire de façon prématurée. L'entreprise de biotechnologie n'aura ni l'expérience ni la crédibilité suffisante pour valoriser à sa juste valeur l'innovation réalisée en interne. Cet effort d'innovation ne pourra pas contribuer à la croissance et au développement de l'entreprise en question. Le rôle de la temporalité est donc une variable à prendre en compte dans l'étude du lien entre alliances et performances d'innovation.

3. Perspective dynamique et évolution des alliances

Ces réseaux d'alliances, qui comme on l'a souligné, constituent un élément saillant de l'architecture du secteur de la bio-pharmacie aujourd'hui, sont-ils amenés à marquer durablement l'organisation des relations inter-entreprises ? Lorsqu'on s'interroge sur les perspectives d'évolution du secteur, plusieurs hypothèses peuvent être formulées. Selon une première hypothèse, on peut considérer que cette multitude d'accords de coopération correspond à une étape temporaire, suivie ensuite par une transformation soit vers la rupture de l'accord, soit vers une intégration verticale des entreprises partenaires. Cette première hypothèse prend sa source dans les travaux de Williamson (1985), selon lequel les alliances sont instables et temporaires et aboutissent à plus ou moins long terme à un phénomène de concentration des entreprises. En effet, selon Williamson³¹, dès lors que la spécificité des actifs augmente, l'incertitude sur le comportement coopératif du partenaire devient trop importante et la structure de gouvernance³² choisie par les entreprises pour réaliser la transaction est l'intégration verticale. Cette intégration verticale permet de passer d'une coordination hybride³³ (marché-hiérarchie) à une coordination exclusivement hiérarchique.

Cette conception des alliances inter-entreprises pose deux problèmes se situant à des niveaux d'analyse différents. D'un point de vue théorique, le mode de coordination des alliances, qui se situe quelque part entre deux extrémités d'un continuum entre marché et hiérarchie, devient un concept flou. La catégorie « forme hybride » est une catégorie aux contours mal définis (Lazonick 1991, Hodgson 2002, Baudry 2004), dont les principes de fonctionnement restent à préciser.

D'un point de vue empirique, l'hypothèse d'une généralisation des phénomènes d'intégration verticale comme aboutissement des réseaux d'alliances ne semble pas correspondre aux évolutions observées. S'il est clair qu'on a assisté à un phénomène massif et généralisé de concentration d'entreprises dans ce secteur (cf. la contribution de C. Jourdain-Fortier dans cet ouvrage), ces concentrations répondent plus à une logique financière qu'à une logique de coordination des systèmes d'innovation et de production des entreprises. La tendance depuis 1995 montre que la prolifération des accords de coopération persiste alors même que le secteur ne cesse de se concentrer (Hamdouch et Depret, 2000). Ainsi, concentration et alliances de coopération semblent – au moins en partie – compatibles dans ce secteur.

Une deuxième hypothèse alternative consiste à considérer que ces accords de coopération ont des durées de vie très variables, les accords de long terme³⁴ n'aboutissant que rarement à un processus d'intégration. L'alliance, en particulier dans le cadre du processus de R&D, est alors un accord stable dans le temps, qui peut porter sur un ou plusieurs projets de recherche successifs. Les résultats des données d'enquête vont plutôt dans le sens de cette deuxième hypothèse. Par exemple, l'enquête de Powell & al (1996) montre que le nombre et la diversité³⁵ des alliances pour chaque entreprise de biotechnologie enquêtée tend à s'accroître sur la période étudiée (1990-1994). Mais le comportement d'alliance (nombre et diversité des alliances) de ces entreprises n'est pas corrélé à l'âge de l'entreprise ni à sa taille. Or, si les alliances devaient aboutir à une concentration d'entreprises, le nombre de collaborations dans lesquelles l'entreprise est impliquée

³¹ Il faut noter cependant que cette hypothèse d'une transformation spontanée de la coopération inter-entreprise en intégration verticale n'est plus présente de façon explicite dans les travaux plus récents (Williamson 1991).

³² Les structures de gouvernance ou arrangements contractuels désignent un mode de coordination entre des agents économiques qui interagissent dans le cadre d'une transaction (Williamson, 1985, 1991).

³³ Cf. section précédente.

³⁴ Par exemple les alliances de type joint-venture.

³⁵ En moyenne, les entreprises ont chacune conclu des alliances de chaque type (R&D, financement, marketing, joint-venture), à l'exclusion des alliances de production et d'essais cliniques, qui ne sont pas présentes dans toutes les entreprises.

devrait être plus faible pour une entreprise de plus grande taille et plus âgée. En effet, la taille importante des entreprises devrait être le résultat d'un processus d'internalisation d'activités qui faisaient jusque là l'objet d'un accord de coopération externe. Ce résultat d'enquête ne permet pas cependant de trancher de façon déterminée sur l'évolution et l'avenir des accords de coopération, des études longitudinales supplémentaires seraient à ce titre précieuses.

Dans cette perspective, Hamdouch et Depret (2001) ont formulé une série d'interprétations qui pourraient être éclairantes pour comprendre les origines de ce phénomène observé empiriquement par Powell & al (1996). En effet, ces deux auteurs défendent l'idée selon laquelle on ne devrait pas, dans un avenir proche, assister à un rachat massif de sociétés de biotechnologies par les grands groupes pharmaceutiques, et ceci pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les sociétés de biotechnologies sont pour la plupart spécialisées par plate-formes techniques (génomique, protéomique, bio-informatique, chimie combinatoire, criblage à haut débit, drug delivery...). Donc les grands groupes qui veulent innover en internalisant ces structures, doivent réaliser des acquisitions massives et diversifiées dans ces différents domaines, car il est aujourd'hui difficile de déterminer quel type de plate-forme technique sera à terme la plus prometteuse. Ces acquisitions sont donc à la fois très coûteuses et très risquées : une société concurrente peut développer une technique plus efficace, ce qui rend l'acquisition vite obsolète. Par ailleurs, une entreprise de biotechnologies fonctionne souvent grâce aux découvertes d'une équipe de chercheurs ultra spécialisés dans un domaine donné. Un rachat peut occasionner une fuite des cerveaux, et dans ce cas la société acquise devient en quelque sorte une coquille vide. Enfin, de nombreuses sociétés de biotechnologies sont des nœuds stratégiques, au cœur d'un ou plusieurs réseaux. Un rachat peut faire perdre à cette société sa fonction de firme-pivot dans ce réseau, qui, si l'on en croit un résultat développé dans la section précédente, est un facteur déterminant de ses performances d'innovation. Ainsi, un rachat d'entreprise de biotechnologie peut faire perdre au grand groupe pharmaceutique une intégration très précieuse dans un réseau d'innovation, intégration dont il bénéficiait auparavant de manière indirecte grâce à une alliance avec des partenaires de ce réseau.

Ces différentes interprétations sont indissociables des spécificités du secteur de haute technologie qu'est la bio-pharmacie. En effet, l'évolution des réseaux d'alliances en R&D est déterminée à la fois par une forte incertitude qui porte sur le potentiel commercial des différentes projets de recherche en biotechnologies et par le caractère immatériel des actifs favorisant l'innovation : compétences technologiques des chercheurs, niveau de qualification, appartenance à un réseau d'information et accès à cette information. Par conséquent, l'arbitrage à long terme entre internaliser et coopérer, qui constitue un enjeu stratégique essentiel pour les entreprises, ne peut se comprendre sans tenir compte des caractéristiques organisationnelles du processus de R&D dans ce secteur.

Conclusion

Un certain nombre de résultats émergent de notre travail. Tout d'abord, l'analyse des types d'alliances observés dans le secteur bio-pharmaceutique met en valeur le fait que les formes organisationnelles sont indissociables des formes juridiques des contrats de coopération. En particulier, le choix entre joint-venture et contrat de licence peut s'expliquer par des éléments inhérents à la complémentarité des compétences ainsi qu'au degré d'interpénétration des systèmes d'innovation des entreprises partenaires. Ensuite, les résultats sur données d'enquêtes mesurent l'impact des alliances sur les performances d'innovation des entreprises et permettent de comprendre de façon détaillée dans quels cas un « effet de lemons » peut éventuellement jouer sur les probabilités de succès d'un médicament. L'analyse qualitative des alliances souligne par ailleurs l'impact que joue la centralité d'une entreprise dans un réseau sur ses performances d'innovation, traduisant par là-même la pertinence du concept de firme-pivot. Enfin, des résultats d'enquête semblent indiquer une tendance vers la multiplication des alliances, qui n'aboutiraient pas à une intégration verticale à terme, tendance qui doit être confirmée par des enquêtes complémentaires.

Ce travail suscite un retour sur les enjeux analytiques d'une étude focalisée sur le rôle économique des réseaux d'alliances inter-entreprises. En effet, une analyse centrée non plus sur l'entreprise mais sur les liens entre les entreprises pousse à s'interroger sur ce qui constitue l'unité d'analyse pertinente. Est-ce l'interstice entre les entreprises partenaires, ou bien est-ce l'ensemble des entreprises qui participent au partenariat ? Quels sont les contours de cette unité d'analyse ? La question de ce qui constitue l'organisation économique pertinente pour l'analyse d'un système d'alliances semble non élucidée.

A ce titre, trois alternatives pourraient être discutées. On pourrait considérer que les contours de l'organisation économique seraient ceux du réseau d'alliances pris dans son ensemble, à l'instar du concept de firme-réseau développé par Guilhon (1992), ou bien les contours d'un plus petit noyau dur constitué d'entreprises étroitement reliées au cœur d'un réseau plus large, ou encore les frontières juridiques de chaque entreprise participant au réseau selon une approche plus traditionnelle. Finalement, ces interrogations autour de la définition de l'objet de l'analyse aboutissent à une question plus large, comme le souligne B. Baudry (2004) : les frontières traditionnelles de la firme, basées sur des critères juridiques, coïncident-elles aujourd'hui avec les limites de ce qui forme une organisation économique ?

Dans le cadre spécifique de notre étude, considérer que l'organisation économique pertinente est le réseau d'alliances présente un intérêt certain au regard de notre problématique, mais pose un certain nombre de difficultés. En particulier, cela revient à passer sous silence une fonction fondamentale de l'entreprise qui est de créer une relation d'emploi entre un employeur et des employés, celle-ci étant délimitée par les frontières juridiques des entreprises (Baudry, 2004). La structuration des relations inter-entreprises en réseaux d'alliances dans le secteur de la pharmacie, mais aussi dans un grand nombre d'autres secteurs, tend à faire perdre de vue le fait que les frontières légales de la firme correspondent à une réalité concrète irréductible, celle de la relation employeur-employé dans le cadre du contrat de travail (Thévenot et Valentin, 2003).

BIBLIOGRAPHIE

- Afuah A. (2000), "How much do your co-opetitors' capabilities matter in the face of technological change ?" *Strategic Management*, 21, pp. 387-404.
- Akerlof G. A. (1970). "The Market for Lemons : Quality, Uncertainty and the Market Mechanism." *Quarterly Journal of Economics*. Août. Vol 84. n° 3. pp. 488-500.
- Alcouffe (2001) "Coopération dans les relations inter-entreprises : l'organisation de la R&D dans l'aéronautique et le spatial", Colloque *Marché et Hiérarchie*, Toulouse, 29-30 novembre.
- Anand B & Khana T. (2000) "Do firms learn to create value ? The case of alliances" *Strategic Management Journal*, 21 (3), 295-315.

- Arora A., Gambardella A., Riccaboni M. (2001) « The nature and extent of the market for technology in biopharmaceuticals », *Cahiers de l'Innovation*, CNRS, n°37.
- Bartoli F. (2001) "Système national d'innovation : caractéristiques et perspectives pour les industries de santé en France", *Education et Formation*, n°59, avril-juin, pp. 99-112.
- Baudry B. (2004) « La question des frontières de la firme. Incitation et coordination dans la firme-réseau. » *Revue Economique*, vol 55, n°2, Mars, pp. 247-274.
- Baudry B. (2005), *L'économie des relations interentreprises*, Repères, La Découverte, Paris, 125 p. (première édition 1995)
- Brousseau E. (1989). "L'Approche Néo-Institutionnelle de l'Economie des Coûts de Transaction." *Revue Française d'Economie*. Automne. pp. 123-166.
- Brousseau E. (1993). "Les Théories des Contrats : une Revue." *Revue d'Economie Politique*. Vol 103. n° 1. Janvier-Février. pp. 1-82.
- Brousseau E. (1997). "Théorie des Contrats, Coordination Inter-Entreprises et Frontières de la Firme." In : Garrouste P. (ed.) *Les Frontières de la Firme*. Paris : Economica. pp. 29-60.
- Coase R. H. (1937). "The Nature of the Firm." *Economica* N.S.G. November. pp. 386-405. Traduction : (1987). "La Nature de la Firme." *Revue Française d'Economie*. Vol 2. n° 1. pp. 133-157.
- Coase R. H. (1991). "The Nature of the Firm: Origin, Meaning, Influence". In : Williamson O. E., Winter S. G. (eds.) *The Nature of the Firm : Origins, Evolution, and Development*. Oxford University Press. pp. 34-74.
- Coroller C., Carrere M., Mangematin V. (2004) "Turning scientific and technological human capital into economic capital : the experience of biotech start-ups in France" *Research Policy*, 33, pp. 631-642.
- Danzon P., Nicholson S., Sousa Pereira N. (2005) « Productivity in pharmaceutical-biotechnology R&D : the role of experience and alliances » *Journal of Health Economics*, 24 (2005) , 317-339.
- Deloitte Research (2005), *Critical Factors for Alliance Formation*, Report, 24 p.
- Depret M-H, Hamdouch A. (2003), « Innovation, concurrence et réseaux interfirmes : Apports théoriques récents et analyse des principales configurations organisationnelles et stratégiques » Colloque *Economie de la Firme : Quelles Nouveautés ?* 17-18 avril 2003, IREGE, Université de Savoie, Annecy.
- DiMasi J. (2001) "Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs" *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69, pp. 297-307.
- DiMasi J., Hansen R., Grabowski H. (2003), "The price of drug innovation: new estimates of drug development costs" *Journal of Health Economics*, 22, pp. 151-185.
- Dyer J. (1996) « Specialised supplier networks as a source of competitive advantage », *Strategic Management Journal*, 17 (4): 271-292.
- Foss N. J. (1993). "Theories of the Firm : Contractual and Competence Perspectives." *Journal of Evolutionary Economics*. Vol 3. n° 2. pp. 127-144.
- Freeman C, Hagedoorn J. (1994) "Catching up or falling behind: patterns in international interfirm technology partnering", *World Development*, 22 (5), 771-780.
- Frery F. (1997) "La chaîne et le réseau » In : Besson P. (ed.) *Dedans-dehors, les nouvelles frontières de l'organisation*, Paris, Vuibert, pp. 23-52.
- Gambardella A. (1995) *Science and innovation: the US pharmaceutical industry during the 1980's*, Cambridge University Press.
- Grandfils N., Paris V., Sermet C. (2004) « Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quels stratégies pour quels effets ? » *Bulletin d'Information en Economie de la Santé - IRDES*, n°84, Octobre.
- Guilhon B. (1992). "Technologie, Organisation, Performances : le cas de la Firme-Réseau." *Revue d'Economie Politique*. Vol 102. n° 4. Juillet-Août. pp. 563-592.
- Gulati R., Nohria N., Zaheer A (2000) "Strategic networks" *Strategic Management Journal*, 21, 203-215.
- Hage J., Alter C. (1997), "A typology of interorganizational relationships and networks" In: Hollingsworth J. R., Boyer R. (1997), *Contemporary capitalism : the embeddedness of institutions*, pp. 94-126.
- Hagedoorn J., Narula R. (1996) "Choosing organizational modes of strategic technology partnering: international and sectoral differences" *Journal of International Business Studies*, 2nd quarter, pp. 265-284.

- Hamdouch A. (1998) "Concurrence et coopération inter-firme" *Economie Appliquée*, Vol 51, n°1, pp. 7-53.
- Hamdouch A., Depret M-H (2000) « Coalition industrielles, réseaux de firmes et dynamiques de concurrence-coopération dans les secteurs en cours de globalisation : le cas de l'industrie pharmaceutique », *Cahiers de la MSE*, mars, 50 p.
- Hamdouch A., Depret M-H. (2001), *La nouvelle économie industrielle de la pharmacie*, Elsevier Paris, 279 p.
- Hamdouch A., Perrochon D. (2000), « Formes d'engagement en R&D, processus d'innovation et modalités d'interaction entre firmes dans l'industrie pharmaceutique » *Revue d'Economie Industrielle*, n° 93, 4^{ème} trimestre, pp. 29-50.
- Hodgson G. M. (2002), "The legal nature of the firm and the myth of the firm-market hybrid", *International Journal of the Economics of Business*, Vol. 9, n°1, pp. 37-60.
- INSEE Première (2004) « Rentabilités d'exploitation sectorielles : la construction et l'industrie pharmaceutique en tête en 2001 », n°989, Octobre.
- Klein B., Crawford R. G., Alchian A. A. (1978). "Vertical Integration, Appropriable Rents, and the Competitive Contracting Process." *Journal of Law and Economics*. Vol 21. n° 2. Octobre. pp. 297-326.
- Kogut B. (1988) "Joint-venture : theoretical and empirical perspectives" *Strategic Management Journal*, 9 (4), 319-332.
- Lazonick W. (1991). *Business Organization and the Myth of the Market Economy*. Cambridge University Press. 372 p.
- McKelvey M., Alm H., Riccaboni M. (2003) "Does co-location matter for formal knowledge collaboration in the Swedish biotechnology-pharmaceutical sector ?" *Research Policy*, 32, 483-501.
- Nelson R., Winter S. (1982). *An Evolutionary Theory of Economic Change*. Cambridge : The Belknap Press of Harvard University Press. 437 p.
- Nicholson S., Danzon P., McCullough J. (2003) "Biotech-Pharmaceutical alliances as a signal of asset and firm quality", *Journal of Business*, 78 (4).
- Niosi J. (2003) « Alliances are not enough explaining rapid growth in biotechnology firms », *Research Policy*, 32 : 737-750.
- Oliver A. (2004) "Biotechnology entrepreneurial scientists and their collaborations" *Research Policy*, 33, pp. 583-597.
- Orsenigo L. (1989) *The emergence of biotechnology: institutions and markets in industrial innovation*, London Pinter Publisher.
- Penrose E. (1959). *The Theory of the Growth of the Firm*. Oxford : Basil Blackwell. 223 p. Traduction : (1959). *Facteurs, Conditions, et Mécanismes de la Croissance de l'Entreprise*. Paris : Hommes et Techniques. 223 p.
- Picard F. (1998) « Réseaux de l'innovation, appartenance à un groupe industriel et efficacité innovatrice : une analyse statistique à partir d'enquête », *Economie et Société*, Série W, n°4, n°7/1998, pp. 105-127.
- Pisano G. (1990) "The R&D boundaries of the firm: an empirical analysis" *Administrative Science Quarterly*, 35 (1), pp. 153-176.
- Pisano G. (1997) "R&D performance, collaborative arrangements and the market-for-know-how : a test of the "lemons" hypothesis in biotechnology", Mimeo, 36 p.
- Powell W. (1996) "Inter-organizational collaboration in the biotechnology industry" *Journal of Institutional and Theoretical Economics*, Vol 152, pp. 1997-215.
- Powell W., Brantley P. (1992), "Competitive cooperation in biotechnology : learning through networks ?" In : Nohria N., Eccles R.G., (eds.) *Network and Organizations : Structure, form and action*. Harvard Business Press, Boston, 366-394.
- Powell W., Koput K, Smith Doer L (1996) "Interorganizational collaboration and the locus of innovation : networks of learning in biotechnology" *Administrative Science Quarterly*, 41, March, 116-145.
- Powell W., Koput K., Smith Doer L., Owen Smith J. (1999) "Network position and firm performance : organizational returns to collaboration in the biotechnology industry" In : Andrews S., Knoke D. (eds) *Networks in and around organizations*, JAI Press Greenwich, CT.
- Quere M., Ravix J-L., Ravix J-T., Romani P-M. (1997) "Frontières de la Firme, Division Institutionnelle du Travail et Processus de Concurrence." In : Garrouste P. (ed.). *Les Frontières de la Firme*. Paris : Economica.

Ravix J.L. (1990). "L'Emergence de la Firme et des Cooperations Inter-Firmes dans la Théorie de l'Organisation Industrielle : Coase et Richardson." *Revue d'Economie Industrielle*. n° 51. 1er trimestre. pp. 27-51.

Renou Y. (2004), « Entreprise-réseau, plateau de conception et compétences : de la notion de "compétences distribuées " à celle d' "acteur compétent " », *Economie Appliquée*, Tome LVII, n°3, pp. 141-183.

Richard C. (2002) "L'acteur public local dans l'émergence de la bio-industrie" *Revue de l'Economie Méridionale (REM)*, n°197-198, vol 50, Repris dans : Problèmes Economiques, n°2784, 13 novembre.

Sachwald F. (1998) "Cooperative agreements and the theory of the firm : Focusing on barriers to change" *Journal of Economic Behavior and Organization*, Vol. 35, pp. 203-225.

Teece D.J. (1992) "Competition, cooperation, and innovation – organizational arrangements for regimes of rapid technological progress", *Journal of Economic Behaviour and Organization* 18, pp. 1-25.

Thevenot N., Valentin J. (2003), "Une approche empirique de l'extériorisation de la main-d'oeuvre. Etude des entreprises industrielles françaises 1984-2000", in Euzeby C. et al. (dir.), *Mondialisation et régulation sociale*, T. 2, L'Harmattan, pp.885-870

Voisin C., Plunket A., Bellon B. (eds) (2000), *La coopération industrielle*, Economica, Paris.

Williamson O.E. (1975) *Market and Hierarchy: Analysis and Antitrust Implications*. New York: The Free Press. 286 p.

Williamson O.E. (1983) "Credible Commitments: Using Hostages to Support Exchange." *American Economic Review*. Vol 73. n° 4. pp. 519-540.

Williamson O.E. (1985) *The Economic Institutions of Capitalism : Firms, Market, Relational Contracting*. New York : The Free Press. 450 p. Traduction : (1994). *Les Institutions de l'Economie*. Paris: InterEdition. 404 p.

Williamson O.E. (1991) "Comparative Economic Organization: The Analysis of Discrete Structural Alternatives." *Administrative Science Quarterly*. Vol 36. n° 2. Juin. pp. 269-296.