



HAL
open science

Innovations et alliances stratégiques : une analyse en termes d'intégration des connaissances appliquée à l'industrie bio-pharmaceutique

Hella Guezzuez

► **To cite this version:**

Hella Guezzuez. Innovations et alliances stratégiques : une analyse en termes d'intégration des connaissances appliquée à l'industrie bio-pharmaceutique. Economies et finances. Université Nice Sophia Antipolis, 2013. Français. NNT : 2013NICE0012 . tel-00932410

HAL Id: tel-00932410

<https://theses.hal.science/tel-00932410v1>

Submitted on 17 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
École Doctorale D.E.S.P.E.G. / GREDEG UMR 7321

THÈSE

pour le Doctorat en Sciences Économiques

**Innovations et alliances stratégiques : une analyse
en termes d'intégration des connaissances appliquée
à l'industrie bio-pharmaceutique**

présentée et soutenue publiquement le 10 Juin 2013 par

Hella GUEZGUEZ

Jury :

Richard ARENA	Professeur à l'Université de Nice Sophia Antipolis
Bernard BAUDRY	Professeur à l'Université Lumière Lyon-2, <i>Rapporteur</i>
Giovanni DOSI	Professor at Sant'Anna School of Advanced Studies, Pise
Marie-Antoinette MAUPERTUIS	Professeur à l'Université de Corse Pascal Paoli, <i>Rapporteur</i>
Michel RAINELLI	Professeur à l'Université de Nice Sophia Antipolis, <i>Directeur de thèse</i>

*L'Université n'entend donner aucune approbation
ni improbation aux opinions émises dans les thèses.
Ces opinions doivent être considérées
comme propres à leur auteur.*

Remerciements

Mon travail s'achève sur ces remerciements qui me donnent à penser, à repenser à ces années passées. Les écrire me paraît un bel et difficile exercice tant mes mots ne pourront être à la hauteur de la gratitude et de l'affection que je porte à tous ceux et celles qui ont été présents et m'ont soutenu. Tant bien que mal, je profite donc de ces premières pages pour exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail de recherche.

Je remercie Michel Rainelli pour avoir encadré cette thèse ainsi que pour sa disponibilité. Je remercie les Professeurs Marie-Antoinette Maupertuis et Bernard Baudry pour avoir accepté de rapporter cette thèse. Je remercie également les Professeurs Giovanni Dosi et Richard Arena pour avoir accepté de participer au jury de cette soutenance.

Je remercie l'ensemble des membres du GREDEG qui m'ont accueillie et qui soit par leurs encouragements, soit par leurs commentaires m'ont soutenue tout au long de ce travail. Je remercie également mes collègues et amis du SPRU (partis depuis) qui ont fait de mon année passée à Brighton une expérience que je n'oublierai jamais. Je souhaite exprimer ma plus sincère reconnaissance à Pari Patel, dont la rencontre durant mon parcours de doctorante, a constitué une étape décisive. Je remercie également ce dernier ainsi qu'Anthony Arundel, Pier Paolo Saviotti, David Catherine et Ludovic Dibiaggio de m'avoir permis de travailler sur les différentes bases de données mobilisées dans ce travail de recherche.

Je souhaite exprimer ma plus profonde gratitude à Lionel Nesta, qui à mes yeux est un chercheur et un enseignant formidable et admirable. Sa rigueur, sa modestie, sa disponibilité, son honnêteté, sa gentillesse m'ont été précieuses durant ces années de thèse. Travailler avec lui m'aura beaucoup appris, si ce n'est tout appris des qualités nécessaires pour être un chercheur. Lionel, merci pour tout.

Je tiens à remercier Alexandra, ce petit bout de femme qui m'épate et m'épatera toujours et dont le dynamisme, la générosité et l'optimisme ont été d'un grand réconfort. Nathalie, qui malgré la distance a toujours su trouver les mots justes pour me soutenir ! Merci à toutes les deux, ainsi qu'à Lise et à Ali d'avoir relu et corrigé cette thèse. Merci également à Célia et à Elodie d'avoir relevé le défi L^AT_EX ! On s'en souviendra!!

Aurélié, Carole, Célia, Elodie, Léa, Lise et Pauline !!! Comment pourrais-je exprimer en seulement quelques lignes tout ce que vous m'avez apporté durant toutes ces années !!! Vous êtes à vous sept un soutien quotidien, une source de bonheur et de réconfort. Tous les moments de tristesse et de joie partagés à vos côtés m'ont enrichie, et pour tout cela je vous dis mille fois merci. Vous êtes l'un des piliers de ma vie !! Une mention spéciale à Lise, ma compagne de route, avec qui tout a commencé sur les bancs de la Fac.

Enfin, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et mon amour à Sonia, ma mère que j'admire et qui a toujours su trouver les mots pour me faire avancer; à Hedi, le plus formidable des pères qui a toujours cru en moi; à Noura, ma lointaine marraine qui aura toujours été là; à Emira, ma soeur, dont je suis fière de la femme qu'elle est devenue, qui malgré l'éloignement a été un soutien et un réconfort constant, dont la joie de vivre et la bonne humeur ont permis d'égayer mes journées; à Anaé, ma petite nièce qui a illuminé ces derniers mois de thèse. Merci à ma famille pour son soutien sans faille. Je remercie également Dominique et Christian pour m'avoir supportée durant ces derniers mois. Enfin, je tiens à remercier Johan, qui par sa présence, sa gentillesse, sa générosité, ses petites attentions quotidiennes, sa patience, son soutien, son humour, sa folie, sa simplicité, sa joie de vivre m'ont permis d'avancer un peu plus chaque jour.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE

PARTIE I. Bases de connaissances et intégration des connaissances : les éléments théoriques

Chapitre 1. Information et connaissance dans la théorie économique

Chapitre 2. Les principes d'intégration des connaissances

PARTIE II. L'intégration intra-organisationnelle des connaissances biotechnologiques et ses conséquences sur l'innovation pharmaceutique

Chapitre 3. Biotechnologies et innovations

Chapitre 4. Intégration des connaissances et innovations : une étude empirique

PARTIE III. L'intégration inter-organisationnelle des connaissances biotechnologiques et les alliances stratégiques

Chapitre 5. La nouvelle dynamique industrielle de la pharmacie : co-évolution des organisations, des institutions et du changement technologique

Chapitre 6. Intégration des connaissances et alliances stratégiques : une étude empirique

CONCLUSION GENERALE

Introduction Générale

Les chiffres donnés par l'Organisation Mondiale de la Santé indiquent qu'en 2008 les maladies cancéreuses sont à l'origine de 7,6 millions de décès dans le monde, soit 13% de la mortalité mondiale¹. Aussi, de nombreux chercheurs à travers le monde sont-ils à la recherche de nouveaux traitements thérapeutiques destinés à combattre cette maladie. Trois récentes publications mettent en évidence les recherches effectuées ces dernières années, dont les premiers résultats offrent des perspectives prometteuses pour le développement de nouvelles cibles thérapeutiques.

- La molécule PARG :

La première publication datée d'Octobre 2012 par la revue *Molecular Cell* met en évidence le rôle de la molécule PARG dans la régulation de l'expression des gènes. Ces travaux sont les résultats d'une collaboration entre des chercheurs de l'INSERM et du CNRS au sein de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) et des chercheurs de l'Institut de recherche de l'école de biotechnologie de Strasbourg (IREBS). En cas de cassure d'un brin de l'ADN, les cellules disposent de mécanismes permettant de réparer les lésions qui sont indispensables pour que l'ADN puisse continuer à se diviser normalement. Dans le cas où la réparation n'a pas lieu, les lésions peuvent provoquer la mort de la cellule ou provoquer des anomalies entraînant l'apparition de cancers. Outre le rôle déjà connu de la molécule PARG dans la réparation des cellules, cette étude a montré l'implication de cette protéine dans l'activité transcriptionnelle de la cellule. Ainsi, les protéines PARG ont pour fonction de réparer les lésions de l'ADN au niveau des cellules en dégradant les molécules chargées de modifier les protéines des chromosomes, constituant ainsi une cible thérapeutique potentielle contre le cancer².

¹<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/index.html>

²<http://www2.cnrs.fr/presse/communique/2891.htm>, <http://m.futura-sciences.com/2644>

- La machinerie de réplication du VIH

Les chercheurs à l'origine de cette étude font parti du laboratoire Architecture et réactivité de l'ARN du CNRS, dont les travaux furent financés par la Ligue Contre le Cancer, le CNRS et l'Université de Strasbourg. Dans la publication en Août 2012 dans la revue *PLoS Genetics*, les auteurs ont montré qu'il était possible de détourner le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en outil biotechnologique à des fins thérapeutiques dans le traitement du cancer. Ce virus a pour caractéristique de muter en permanence, générant au cours de ses multiplications successives plusieurs protéines mutantes (ou variants) qui lui permettent de s'adapter à de nombreux changements environnementaux et de limiter les traitements antiviraux. En introduisant dans le génome du VIH une protéine (la déoxycytidine kinase ou dcK) présente dans toutes les cellules permettant d'activer les médicaments anticancéreux, les chercheurs ont pu obtenir une librairie de 80 protéines mutantes de la dcK, parmi lesquelles un de ses variants s'est révélé plus efficace que la protéine non mutée, provoquant la mort des cellules tumorales testées. Les résultats indiquent une efficacité des médicaments anticancéreux à des doses jusqu'à 300 fois moins importantes. Ceci permettrait de réduire les problèmes de toxicité et les effets secondaires des composants mais également d'améliorer l'efficacité des traitements contre le cancer³.

- L'aspirine

Synthétisée depuis la fin du dix neuvième siècle, l'acide acétylsalicyclique, plus connu sous le nom d'aspirine, semblerait par une prise systématique et quotidienne diminuer les risques de cancers. Utilisée comme un anti-inflammatoire, des chercheurs avaient déjà montré en 1967 son rôle jusque là ignoré dans les maladies cardiovasculaires. Des chercheurs américains avaient découvert son effet anticoagulant, donnant lieu à l'hypothèse aujourd'hui confirmée du rôle préventif de l'aspirine contre certains infarctus et accidents vasculaires cérébraux. L'hypothèse défendue aujourd'hui par Peter Rothwell, chercheur à l'Université d'Oxford, est qu'une prise quotidienne d'aspirine savamment dosée préviendrait l'apparition de cancers, les preuves les plus solides concerneraient le cancer du côlon⁴. Les explications de cet effet inattendu de l'aspirine sur le cancer sont encore à élucider, en raison de la

³<http://www2.cnrs.fr/presse/communiqu/2745.htm>

⁴Ces travaux font suite à ceux de chercheurs australiens qui en étudiant l'histoire médicale de 1500 personnes ont cherché à déterminer si certains traitements médicaux augmentaient le risque de développer un cancer du côlon. Leurs résultats ont alors montré que le risque d'en développer un était de 40% plus faible chez les personnes prenant régulièrement de l'aspirine.

variété des actions biologiques de l'aspirine dont les mécanismes sont encore très peu compris (C.H. & E.A. 2012).

Bien que ces trois avancées scientifiques semblent prometteuses, elles en sont encore aux premières phases de recherche et doivent faire l'objet d'études cliniques afin de tester le potentiel thérapeutique de chacune des molécules. Ces exemples illustrent le bouillonnement scientifique de ces dernières décennies qui découle des progrès de la biologie moléculaire et de la génétique. Ces deux domaines des sciences du vivant sont en effet à l'origine d'une meilleure compréhension du fonctionnement et du comportement des organismes vivants, donnant lieu à la fin des années 1970 à un ensemble de technologies nouvelles : les biotechnologies de troisième génération. De manière générale, les biotechnologies définissent l'ensemble des méthodes et des techniques qui utilisent comme outils des organismes vivants (cellules animales et végétales, micro organismes ...) ou des parties de ceux-ci (gènes, enzymes ...). Ces biotechnologies de nouvelle génération sont nées dans les universités et dont le fort potentiel commercial a donné lieu à l'émergence de petites entreprises spécialisées dans les biotechnologies (Orsenigo 1989). Ces petites entreprises ont transformé le paysage industriel de la pharmacie dans les mesure où, depuis des décennies, de nouveaux acteurs entraînent sur le marché du médicament. Les grandes entreprises pharmaceutiques, principaux producteurs de médicaments jusqu'à la fin des années 1970, ont ainsi vu émerger de nouvelles opportunités technologiques hors de leurs frontières, dont les applications commerciales pouvaient être à l'origine de la production de nouveaux blockbusters (médicament réalisant un chiffre d'affaire annuel de plus d'un milliard de dollars US). Aussi, l'émergence des biotechnologies pose-t-elle les questions de l'adaptation des firmes au changement technologique et de leurs conséquences sur l'organisation de la recherche.

Formulation de la problématique

L'industrie pharmaceutique est sans commune mesure une industrie fondée sur la science (Orsenigo 1989, Henderson et al. 1999). L'histoire de l'industrie pharmaceutique montre en effet que sa croissance au cours du vingtième siècle est liée à l'intégration verticale des activités de R&D au sein des entreprises pharmaceutiques. Au lendemain de la Première Guerre Mondiale, la réussite des entreprises allemandes qui produisent près de 80% des produits pharmaceutiques vendus sur le marché pousse les entreprises des autres pays occidentaux à repenser leur modèle économique (Chauveau 1998, Henderson et al. 1999). La performance innovante allemande résidait dans la place faite à la recherche au sein même

des entreprises, au même titre que les fonctions de production et de commercialisation. Le caractère pluridisciplinaire de la recherche allemande a également constitué un autre facteur de sa réussite. Biologistes, chimistes et médecins collaboraient dans la mise au point de nouveaux traitements et les essais cliniques à grande échelle étaient réalisés au sein des hôpitaux (Chauveau 1998).

Confrontés à ce modèle de réussite, les industriels français, italiens, anglais et américains réalisent que les stratégies commerciales ne suffisent plus pour être compétitifs sur ce marché en plein essor et que l'innovation constitue la principale source de concurrence. C'est ainsi que durant l'entre-deux guerres, les entreprises entreprennent le développement de laboratoires de recherche au sein de leurs frontières (Liebenau 1985). Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, l'industrie pharmaceutique connaît son âge d'or. Cette période est par ailleurs qualifiée de "révolution thérapeutique" car de nombreuses maladies ne disposaient encore d'aucun traitement thérapeutique. La science devient le cœur d'activité et le moteur de la croissance des entreprises pharmaceutiques. (Henderson et al. 1999). Cette période d'âge d'or de l'industrie pharmaceutique repose sur le développement des méthodes de "*mass random screening*" (criblage aléatoire de masse)⁵, qualifiée de "roulette moléculaire" permettant aux entreprises pharmaceutiques de construire des bibliothèques composées de milliers de molécules.

A la fin des années 1960, la productivité de cette méthode tend à décroître. Le besoin de réduire les coûts et le temps du cycle d'innovation vont pousser les scientifiques à essayer de développer de nouvelles méthodes de recherche plus rationnelles, consistant à concevoir, dessiner la molécule idéale susceptible d'être un médicament. Cette méthode est qualifiée de *rational drug design*. Ainsi dans les années 1970, grâce aux progrès de la biologie moléculaire et de la génétique, de nombreuses avancées ont été faites dans la compréhension des mécanismes biologiques et des interactions entre cibles thérapeutiques et candidats médicaments. C'est dans ce contexte que l'émergence des biotechnologies de troisième génération va renforcer les aspects prometteurs du *rational drug design* (Hopkins et al. 2007). En favorisant la recherche de molécules ciblées agissant sur un rouage biologique spécifique, les biotechnologies suscitent un vif intérêt de la part des industriels du médicament qui y voient l'opportunité d'accroître leur "pipeline" de molécules. Cette mise en perspective de l'histoire de l'industrie pharmaceutique et de l'émergence des biotechnologies soulève la question de l'orientation des stratégies technologiques des

⁵Méthode de recherche selon des opérations systématiques et sans idée préconçue de tests de toutes les molécules chimiques sur une cible biologique

firmes confrontées à de nouvelles opportunités technologiques.

Dans une industrie fondée sur la science, telle que l'industrie pharmaceutique, la compétitivité des firmes dépend essentiellement de leur capacité à mobiliser leurs connaissances scientifiques et techniques afin d'innover, *i.e.* de mettre sur le marché des produits ou des services nouveaux. Dans un contexte de changement technologique, les firmes sont face à un choix quant à l'acquisition des technologies nouvelles. Ceci suppose plus précisément de comprendre les logiques qui sous-tendent les stratégies d'accumulation des compétences technologiques et donc les technologies sous-jacentes aux activités des firmes. Depuis les travaux de Penrose (1959) et Nelson & Winter (1982), la question de l'organisation de la firme et de ses connaissances a fait l'objet de travaux sans cesse renouvelés au centre desquels est posée la question de la capacité des firmes à organiser leurs connaissances nécessaires au maintien et au renouvellement de leurs compétences (Cohendet & Llerena 1999, 2005). En prenant pour point de départ l'émergence de technologies nouvelles, nous nous interrogeons quant à la capacité des firmes à réorganiser leurs bases de connaissances. Dans cette perspective, nous identifions les processus d'intégration des connaissances. La problématique de l'intégration des connaissances a fait l'objet de nombreux travaux mettant en évidence le fait qu'une firme ne peut innover qu'à condition qu'elle soit capable de combiner les connaissances nouvelles avec ses connaissances cumulées par le passé (Iansiti & Clark 1994, Henderson & Cockburn 1994, Teece & Pisano 1994, Teece et al. 1997, Kogut & Zander 1992, Nesta & Saviotti 2005, Criscuolo & Nesta 2011).

L'objet de la thèse est de mettre en évidence qu'au delà de la capacité à combiner des connaissances, l'intégration des connaissances révèle avant tout la capacité des firmes à combiner l'ensemble de leurs savoirs dans le but de créer des complémentarités technologiques. Autrement dit, nous identifions l'intégration des connaissances comme la capacité des firmes à combiner leurs connaissances dans le but de rendre une activité productive performante (Nesta & Saviotti 2005, Criscuolo & Nesta 2011). L'intérêt des différents exemples précédemment cités de développement de nouveaux traitements thérapeutiques contre les maladies cancéreuses est qu'il révèle la complexité accrue des processus de recherche engendrée par l'émergence des biotechnologies. Pour une même maladie, émergent trois trajectoires technologiques : la mise en évidence d'une fonction nouvelle d'une molécule déjà connue (la PARG), la mise au point d'une nouvelle technique (la machinerie de réplication du VIH), une nouvelle application d'une molécule déjà commercialisée (l'aspirine). Comment alors expliquer le choix des acteurs engagés

dans des activités de recherche de s'orienter vers telle ou telle trajectoire technologique? Pour répondre à cette question, il est selon nous nécessaire de comprendre les logiques qui déterminent l'exploitation des connaissances d'un acteur engagé dans des activités de R&D. De la même manière que cette question se pose au sein de l'organisation, celle-ci se pose également entre les organisations d'une industrie. En effet, le premier exemple cité montre que cette nouvelle étude est le résultat d'une collaboration entre différents laboratoires de recherche publique. Bien que notre exemple concerne exclusivement des organisations publiques, celui met en évidence l'un des aspects, suite à l'émergence des biotechnologies, de la dynamique de l'organisation de l'industrie pharmaceutique de ces dernières décennies : l'intensification des stratégies de collaboration entre les différents acteurs de cette industrie. Comment alors s'effectue le choix pour des acteurs de collaborer?

A ces deux questions, nous répondons que l'analyse des processus d'intégration des connaissances permet de mieux comprendre d'une part la dynamique d'innovation et d'autre part la dynamique de l'organisation d'une industrie. Dans des industries où la compétitivité repose sur l'innovation, l'orientation des stratégies technologiques des firmes constitue une variable déterminante de leur capacité à s'adapter au changement technologique. Les firmes acquièrent des connaissances dans le but de saisir les opportunités technologiques nécessaires au maintien de leurs activités productives. Toutefois, l'acquisition de connaissances par les firmes ne peut être traitée d'un point de vue strictement quantitatif. Au delà des connaissances détenues par les firmes, ce sont les conditions de leur exploitation, de leur articulation, de leur diffusion au sein de la firme et entre les firmes qui permettent de rendre compte de la capacité des firmes à innover. La thèse a ainsi pour objectif de montrer que la recherche de complémentarité technologique constitue l'un des éléments d'analyse qui permet de comprendre les logiques qui sous-tendent les stratégies d'accumulation des compétences technologiques. En d'autres termes, notre recherche a pour but de mettre en évidence dans quelles mesures l'intégration des connaissances et donc la recherche de complémentarité technologique détermine les décisions stratégiques des firmes dans leurs activités d'innovation et dans leurs choix de s'allier pour innover.

Positionnement théorique et empirique de la thèse

L'originalité de la thèse se situe à deux niveaux :

D'un point de vue théorique, nous définissons l'intégration des connaissances comme la

recherche de complémentarité technologique que nous analysons d'une part dans le cadre des activités d'innovation menées par la firme et d'autre part dans le cadre des relations entre les acteurs d'une industrie. Dans cette perspective, deux problématiques relatives à l'intégration des connaissances sont retenues : l'intégration intra-organisationnelle des connaissances et l'intégration inter-organisationnelle des connaissances.

i. *L'intégration intra-organisationnelle des connaissances*

Ce volet de l'intégration des connaissances tend à identifier au sein de la firme les sources de la complémentarité technologique. En nous concentrant sur l'analyse des connaissances de nature fondamentale, nous montrons comment celles-ci favorisent l'intégration des connaissances au sein de la firme. L'étude des connaissances fondamentales a fait l'objet de travaux soulignant la nécessité pour les firmes innovantes de disposer de connaissances fondamentales afin de maintenir leurs activités de veille technologique (Rosenberg 1990, Kline & Rosenberg 1986, Cohen & Levinthal 1990, 1989). Au delà de cette dimension des connaissances de nature fondamentale, le but de notre recherche est de mettre en évidence que ce type de connaissances permet de mieux identifier les services rendus par les technologies, ce qui favorise la recherche de complémentarité technologique et par conséquent la performance innovante des firmes.

ii. *L'intégration inter-organisationnelle des connaissances*

Ce volet de l'intégration des connaissances tend à identifier l'état de complémentarité technologique entre les bases de connaissances de deux acteurs engagés dans des processus d'innovation. Dans cette perspective, nous nous intéressons à la cohérence technologique. Les travaux portant sur la cohérence technologique ont permis de mettre en évidence que les firmes diversifiant de manière cohérente leur base de connaissances étaient plus performantes que des firmes présentant un faible degré de cohérence technologique (Teece et al. 1994, Nesta & Saviotti 2005, 2006b). Aussi, le but de notre recherche est-il d'appliquer l'étude de la cohérence technologique à l'analyse des alliances stratégiques et du choix de partenaire. Autrement dit, notre propos est de mettre en évidence que la recherche de complémentarité technologique détermine le choix pour deux acteurs de s'allier.

D'un point de vue empirique, nous étudions de manière conjointe l'évolution des technologies et des principes d'intégration des connaissances. Afin d'identifier et d'analyser la recherche de complémentarité technologique, il est nécessaire d'étudier les technologies sous-jacentes aux activités des firmes ainsi que l'environnement technologique dans lequel

elles évoluent et mettent en œuvre des stratégies d'apprentissage qui déterminent leurs décisions stratégiques quant à leurs activités d'innovation et leurs choix de s'allier pour innover.

Notre démarche théorique et empirique repose sur trois programmes de recherche :

L'économie de la connaissance. Ce champ de l'analyse économique révèle l'importance de tenir compte des propriétés intrinsèques de la connaissance. En tant que source de richesse, la connaissance, au delà de sa dimension économique, relève d'une dimension cognitive qui nécessite d'analyser les processus d'apprentissage et de cognition dans l'activité économique. Cette dimension cognitive réside dans la distinction des concepts d'information et de connaissance, qui constitue la clé de voûte du champ de l'économie des connaissances. Ce programme de recherche pose ainsi les questions liées à la production, au transfert et à l'exploitation des connaissances. C'est précisément dans l'exploitation des connaissances que s'inscrit l'analyse des processus d'intégration des connaissances. Parce que les connaissances présentent la propriété de pouvoir par elles-mêmes engendrer de nouvelles connaissances, la capacité des firmes à combiner leurs connaissances constitue l'un des facteurs de leurs performance.

Les nouvelles théories de la firme. La reconnaissance de l'hétérogénéité des firmes au sein d'une même industrie constitue l'un des axes fondamentaux des nouvelles théories de la firme. Rejetant l'hypothèse d'omniscience, les nouvelles théories de la firme rejettent une analyse purement marchande de la coordination économique. En cherchant à entrer au sein de la boîte noire, les divers courants que sont la théorie des ressources, la théorie évolutionniste et le management stratégique mettent en évidence que ce ne sont pas les activités de la firme qui déterminent sa performance, mais la gestion de sa base connaissance en se concentrant sur les compétences qui sont à l'origine d'avantages concurrentiels. Les firmes en raison de leur histoire et de leur environnement technologique développent un ensemble de routines matérialisées par des processus d'apprentissage qui déterminent ce que la firme est capable de bien faire. Aussi, identifions-nous les processus d'intégration des connaissances comme l'une des capacités cognitives des acteurs d'une industrie qui oriente leurs décisions stratégiques.

La théorie évolutionniste du changement technologique. Contrairement à la théorie néoclassique qui considère les technologies comme un ensemble donné de techniques exogènes dont le choix réside dans le principe de maximisation, les évolutionnistes consi-

dèrent que le choix des technologies s'inscrit dans des procédures de résolution de problèmes que la firme se pose. L'étude des technologies suppose d'analyser conjointement les inputs, les artefacts et l'ensemble des connaissances qui sous-tendent la production et l'utilisation des technologies. Les technologies et les connaissances qui les sous-tendent évoluent à mesure que les problèmes posés à la firme évoluent. Aussi, les évolutionnistes décrivent-ils le changement technologique comme s'inscrivant dans des paradigmes technologiques déterminés par la nature cumulative des connaissances et les processus d'apprentissage de la firme. La capacité des firmes à intégrer l'ensemble de ses savoirs requiert de comprendre l'environnement technologique de la firme qui détermine et oriente leurs stratégies d'accumulation des connaissances.

La mobilisation de ces trois programmes de recherche nous permettra de poser les bases d'une analyse renouvelée de l'intégration des connaissances dans les industries de haute technologie. Sur le plan empirique, nous appliquons notre analyse des processus d'intégration des connaissances à l'étude de l'industrie pharmaceutique. En prenant pour point de départ l'émergence des biotechnologies de nouvelles générations, nous montrons comment les acteurs de l'industrie pharmaceutique ont dû s'adapter à l'émergence de ces technologies nouvelles. Si de nombreux auteurs ont traité cette question (Arora & Gambardella 1990, 1994a,b, Gambardella 1995, Henderson & Cockburn 1996, Pisano 2006, Chandler 2009), l'originalité de notre approche empirique réside dans ce que nous traitons conjointement de l'évolution des technologies et des principes d'intégration des connaissances. Notre démarche nous conduit en effet à décrire l'évolution des savoirs et des compétences technologiques qui sont requises dans les activités de recherche au sein de l'industrie pharmaceutique. De la même manière, nous décrivons l'évolution des acteurs engagés dans les activités de recherche qui confrontés aux biotechnologies ont dû repenser leurs stratégies organisationnelles. En décrivant les bases de connaissances des acteurs engagés dans les processus d'innovation pharmaceutique, nous développons des modèles économétriques destinés à tester l'existence de corrélations statistiques entre :

- l'intégration intra-organisationnelle des connaissances et la performance innovante des entreprises pharmaceutiques,
- l'intégration inter-organisationnelle des connaissances et le choix de s'allier pour les acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Nos différents modèles, testant nos propositions relatives aux processus d'intégration des connaissances, nous permettront de dégager de nouveaux éléments de compréhension

des conséquences des biotechnologies sur la capacité des firmes à s'adapter au changement technologique et sur l'organisation des activités de recherche dans l'industrie pharmaceutique.

Plan de la thèse

Notre thèse se décompose en trois parties, comprenant deux chapitres.

I. La première partie intitulée *Bases de connaissances et intégration des connaissances : les éléments théoriques* nous permet de poser le cadre théorique de notre analyse de l'intégration des connaissances. Cette première partie de la thèse effectue une revue de la littérature théorique relative aux éléments de la connaissance et des stratégies technologiques des firmes. En nous intéressant aux différentes propriétés de la connaissance, nous faisons au terme de cette partie deux propositions générales sur l'analyse de l'intégration des connaissances, l'une appliquée à l'étude des activités d'innovation menées au sein de la firme, l'autre appliquée à l'étude des relations entre les acteurs d'une industrie.

1. *Le premier chapitre* porte sur l'étude de l'information et de la connaissance dans la théorie économique. Ce chapitre permet de situer en amont notre démarche analytique. En assimilant les activités de recherche à de la production de connaissances et non à de la production d'informations, nous dépassons l'analyse traditionnelle selon laquelle les acteurs publics seraient les producteurs de la connaissance fondamentale et les acteurs privés ceux de la connaissance appliquée. L'activité d'innovation requiert de tenir compte de la dimension cognitive des connaissances. La connaissance contrairement à l'information nécessite des ressources cognitives à sa reproduction. Dès lors, l'acquisition de connaissances ne peut être traitée comme le simple ajout d'un facteur supplémentaire de production. L'innovation repose sur la mobilisation d'un ensemble de savoirs dont l'organisation et l'exploitation sont la source des avantages concurrentiels de la firme.

2. *Le deuxième chapitre* propose une analyse renouvelée des processus d'intégration des connaissances que nous identifions comme la recherche de complémentarité technologique dans les bases de connaissances des acteurs engagés dans des processus d'innovation. Parce que la performance d'une firme réside dans la construction et l'organisation de sa base de connaissances, nous proposons d'analyser d'une part les sources de la complémentarité technologique et d'autre part l'état de complémentarité technologique.

Dans le premier cas, nous identifions la connaissance de type fondamentale que nous définissons en tant que connaissance abstraite et générale comme un facteur déterminant de l'intégration des connaissances. Le but de notre analyse est de montrer que les connaissances fondamentales favorisent la recherche de complémentarité technologique au sein de la firme, dans ses activités de R&D, améliorant ainsi ses capacités d'innovation. Dans le second cas, nous identifions l'état de complémentarité technologique à travers la notion de cohérence technologique. Parce que dans les industries de haute technologie, la production de connaissances fondamentales a permis une nouvelle division du travail, les alliances stratégiques sont devenues un mode d'apprentissage organisationnel déterminant des firmes engagées dans des processus d'innovation. Le but est alors de mettre en évidence que la recherche de complémentarité technologique est un facteur déterminant du choix de s'allier pour des acteurs d'une industrie. Ce chapitre a pour but de comprendre les logiques qui sous-tendent les stratégies d'accumulation des compétences technologiques des acteurs engagés dans des processus d'innovation à travers l'analyse des principes d'intégration des connaissances.

II. La deuxième partie intitulée *L'intégration inter-organisationnelle des connaissances biotechnologiques et ses conséquences sur l'innovation pharmaceutique* porte sur l'analyse des sources de la complémentarité technologique et sur la performance des grandes entreprises pharmaceutiques. En nous concentrant sur la nature des connaissances mobilisées dans le processus d'innovation, nous proposons un cadre théorique analysant les connaissances fondamentales comme un facteur d'intégration des connaissances au sein de la firme. Une fois faites nos différentes propositions quant au volet de l'intégration intra-organisationnelle des connaissances, nous les testons par la construction de plusieurs modèles économétriques.

3. *Le troisième chapitre* traite de l'analyse des connaissances mobilisées dans le processus d'innovation pharmaceutique. Nous nous intéressons à l'émergence des biotechnologies de nouvelle génération que nous décrivons dans une analyse plus globale de l'évolution des différents paradigmes scientifiques et technologiques qui ont structuré l'espace cognitif des grandes entreprises pharmaceutiques. Bien que les biotechnologies constituent un nouveau paradigme technologique, nous montrons qu'il n'a pas radicalement transformé le processus d'innovation pharmaceutique. Les connaissances issues du paradigme biotechnologique s'inscrivent dans la continuité du paradigme chimique qui prévalait jusqu'alors. Notre propos est l'étude des conséquences de l'utilisation des connaissances biotechnologiques dans le processus d'innovation pharmaceutique. En identifiant les connais-

sances biotechnologiques comme des connaissances de nature fondamentale, nous faisons la proposition que la détention de connaissances biotechnologiques, parce qu'elles sont un facteur d'intégration des connaissances, est un déterminant de la performance innovante des grandes entreprises pharmaceutiques.

4. *Le quatrième chapitre* est une analyse empirique de la relation entre l'intégration des connaissances et la performance innovante des grandes entreprises pharmaceutiques. Suivant les travaux portant sur la fonction de production des connaissances, nous construisons différents modèles économétriques destinés à expliquer la mise sur le marché de nouveaux médicaments par les grandes entreprises pharmaceutiques comme fonction de leurs bases de connaissances. L'apport de ce travail réside dans la caractérisation des bases de connaissances des grandes entreprises pharmaceutiques au sein desquelles nous différencions, au moyen de bases de données sur les brevets, les connaissances biotechnologiques des connaissances non biotechnologiques. De la même manière, l'utilisation de la base de données portant sur les médicaments nous permet de décliner notre variable de performance entre d'une part les médicaments dits traditionnels et d'autre part les médicaments biotechnologiques. Faisant la proposition que les connaissances biotechnologiques favorise l'intégration des connaissances et donc la performance innovante des entreprises pharmaceutiques, nos résultats soulignent la difficulté de rendre compte du processus d'innovation pharmaceutique dans la mesure où nos résultats restent tributaires de la variable dépendante étudiée.

III. La troisième partie intitulée *L'intégration inter-organisationnelle des connaissances biotechnologiques et les alliances stratégiques* a pour objet l'étude des processus d'intégration des connaissances comme facteur déterminant du choix de deux acteurs d'une industrie de s'allier. Notre propos est de mettre en évidence que la recherche de complémentarité technologique motive la mise en commun des bases de connaissances de deux acteurs s'engageant dans une alliance stratégique. Appliquée à l'étude de l'industrie pharmaceutique, cette dernière partie permet de mieux comprendre la dynamique de l'organisation de cette industrie suite à l'émergence des biotechnologies.

5. *Le cinquième chapitre* traite de la nouvelle dynamique industrielle de la pharmacie. Avec l'émergence des biotechnologies émerge une nouvelle division du travail qui favorise le recours aux alliances stratégiques. Afin de comprendre cette nouvelle division du travail, nous revenons dans un premier temps sur l'évolution concomitante du changement technologique et des trois principaux acteurs de cette industrie : les petites entreprises

spécialisées dans les biotechnologies, les universités et les grandes entreprises pharmaceutiques. Puis, dans un second temps, nous montrons que les connaissances biotechnologiques, parce qu'elles sont de nature abstraite et générale, ont favorisé la spécialisation verticale des activités de R&D motivant le recours aux alliances stratégiques. Définissant alors les alliances stratégiques comme un mode d'apprentissage organisationnel, nous cherchons à comprendre les déterminants du choix du partenaire. Dans cette perspective, nous faisons la proposition que la recherche de complémentarité technologique caractérisée par l'état de cohérence technologique motive le choix du partenaire. Parce que les stratégies technologiques des firmes évoluent à mesure que les technologies évoluent, nous faisons également la proposition que la recherche de complémentarité ne suit pas en dynamique un objectif identique.

6. *Le sixième chapitre* est une analyse empirique de la relation entre l'intégration des connaissances et les alliances stratégiques. Caractérisant les bases de connaissances des acteurs engagés dans des alliances stratégiques, nous identifions d'une part la similarité des profils technologiques et d'autre part la complémentarité technologique que nous définissons comme la cohérence technologique. La similarité des profils technologiques constitue la capacité d'absorption qui rend possible la recherche de complémentarité technologique de deux acteurs qui mettent en commun leurs bases de connaissances. Appliquée à l'étude des alliances stratégiques menées par les principaux acteurs de l'industrie pharmaceutique (grandes entreprises pharmaceutiques, petites entreprises spécialisées dans les biotechnologies et universités), nos résultats montrent qu'à la fois la similarité des profils technologiques et la complémentarité technologique déterminent la formation d'alliances stratégiques. Analysant en dynamique les alliances stratégiques sur trois périodes de temps, nos résultats suggèrent que les acteurs s'engageant dans des alliances stratégiques sont en meilleure capacité d'identifier les complémentarités technologiques à mesure que les technologies se stabilisent.

Partie I

Bases de connaissances et intégration des connaissances : les éléments théoriques

Cette partie a pour objet de traiter de l'ensemble des éléments théoriques nous permettant de définir le cadre théorique de la thèse dont le cœur réside dans l'analyse des bases de connaissances des firmes et des principes d'intégration des connaissances. Le choix de ces deux thématiques est le résultat de notre réflexion sur l'analyse des activités de R&D et de l'organisation de la recherche dans les industries de haute technologie. Il nous semble en effet que pour comprendre l'activité d'innovation, il est nécessaire de questionner les modalités de production, de diffusion et d'exploitation des connaissances au sein d'une industrie. En posant comme fondement de notre recherche l'étude de la connaissance, nous nous éloignons des formulations standards de la base de connaissances des firmes dans lesquelles les savoirs, assimilés à de l'information, sont traités comme le simple ajout d'un facteur joint de production.

Ceci nous amène au premier chapitre de cette partie, dans lequel nous revenons sur les éléments relatifs à l'analyse de l'information et de la connaissance dans la théorie économique (chapitre 1). En différenciant l'information de la connaissance, nous mettons en évidence que la connaissance constitue un bien semi-public qui ne peut s'acquérir aisément. Nous nous intéressons ainsi aux différentes propriétés et caractéristiques de la connaissance nous amenant à définir les bases de connaissances des firmes comme un réseau de connaissances ou encore comme un système organisationnel d'innovation se composant d'éléments divers et variés, dont l'organisation des liens dépend des capacités organisationnelles propres aux firmes, exprimant par là même l'hétérogénéité de leurs performances au sein d'une industrie.

Ceci nous conduit à nous questionner plus précisément sur les logiques qui sous-tendent l'organisation de la base de connaissances des firmes. Aussi, dans le second chapitre nous intéressons-nous aux principes d'intégration des connaissances, que nous définissons comme la capacité des firmes à combiner l'ensemble de leurs savoirs afin de rendre performante une activité productive. En nous concentrant sur la nature des connaissances, notre recherche nous amènera, au terme de ce chapitre, à formuler deux problématiques nouvelles quant aux processus d'intégration des connaissances à la fois au sein de la firme (processus d'intégration intra-organisationnelle des connaissances) et entre les firmes (processus d'intégration inter-organisationnelle des connaissances).

Chapitre 1

Information et connaissance dans la théorie économique

Dans ce chapitre, nous traitons du renouvellement théorique des questions liées aux activités de R&D posées par la prise en compte de la connaissance dans l'analyse économique. Dans ce but, nous nous intéressons à deux champs théoriques : l'économie de la connaissance et les nouvelles théories de la firme, qui ont contribué à une meilleure compréhension des enjeux économiques liés à la production et à l'utilisation de la connaissance dans les industries de haute technologie. L'étude complémentaire de ces deux champs de la théorie économique permet de mettre en évidence qu'au-delà de la coordination marchande, la performance des firmes relève de leur capacité à organiser leurs savoirs. L'objet de ce chapitre est de poser les bases théoriques nécessaires à la compréhension et à l'analyse des logiques qui sous-tendent l'organisation des bases de connaissances des firmes.

Parce que nous nous intéressons à l'organisation des bases de connaissances des firmes, nous nous concentrons plus précisément sur la définition de la connaissance. L'introduction de la connaissance dans la théorie économique constitue à la fois une richesse et une difficulté, tant la connaissance est complexe en raison de sa nature et de son rôle au sein de l'activité économique. Contrairement à la théorie économique traditionnelle qui analyse les connaissances comme un stock d'informations disponible sans coût pour l'ensemble des acteurs d'une industrie, nous entendons la connaissance à la fois dans sa dimension économique et dans sa dimension cognitive. Cette dimension cognitive met en évidence que la connaissance ne se résume pas seulement à un bien économique (un output) qui répond aux canons de l'analyse économique traditionnelle, mais qu'elle constitue également une source de richesse (un input), dont l'exploitation exprime l'hétérogénéité de la performance des firmes.

Notre propos dans ce premier chapitre est d'analyser les différentes propriétés de la connaissance et leurs conséquences sur l'organisation des activités de R&D. Dans un premier temps, nous revenons sur l'analyse de la connaissance dans la théorie économique traditionnelle qui adopte une définition informationnelle de la connaissance (section 1.1) pour dans un second temps mettre en évidence la nécessité d'adopter une approche interprétative des savoirs (section 1.2). Ceci nous permettra dans un troisième temps de montrer que les connaissances mobilisées dans le processus d'innovation diffèrent par leur nature et que la prise en compte de la nature des connaissances a des conséquences sur notre compréhension de l'organisation des activités de R&D (section 1.3). Enfin, après avoir évoqué les différentes propriétés et caractéristiques des connaissances, nous montrons comment l'étude de la connaissance a un impact sur la théorie de la firme (section 1.4).

1.1 L'information comme bien public

Les travaux relatifs à l'organisation des activités de R&D trouvent notamment leur origine dans les travaux pionniers d'Arrow (1962*b*) et Nelson (1959). En identifiant les activités d'invention à de la production d'informations, ces auteurs soulignent que l'information par son caractère public présente des caractéristiques différentes des biens tangibles donnant lieu à des externalités qui déterminent l'organisation de la recherche.

1.1.1 Les externalités positives liées à la production d'informations

En assimilant l'activité d'invention à de la production d'information, Arrow (1962*a*) met en évidence les problèmes économiques liés à l'appropriation des biens informationnels. L'information est considérée comme un bien public. Les biens publics sont par nature des biens *non excluables*, en ce sens qu'il est difficile de pouvoir contrôler de manière strictement privée la détention des informations produites. L'information peut s'échapper de l'utilisation exclusive par son producteur et bénéficier gratuitement à d'autres agents et organisations. Cette fuite d'information bénéficiant à des agents n'ayant pas contribué au financement du bien informationnel est qualifiée d'externalité positive. Ce concept est essentiel car il est le seul concept néoclassique qui permet de saisir des interactions hors marché entre des individus rationnels et égoïstes. En présence d'externalités, le système de prix n'est plus apte à guider les agents vers des situations Pareto optimales.

Ainsi, la notion d'externalité admet explicitement les relations qui, bien qu'elles aient des conséquences économiquement quantifiables, ne passent pas par le marché (Nesta 2001).

Au-delà de leur caractère non excluable, les biens publics sont également caractérisés par leur *non rivalité*, en ce sens que la quantité d'un bien informationnel n'est pas diminuée dans sa quantité par un consommateur supplémentaire. En d'autres termes, le bien informationnel est inépuisable car il ne se détruit pas dans l'usage. L'usage du bien informationnel ne nécessite pas la production d'une unité supplémentaire, ce qui a pour implication d'une part qu'un agent peut utiliser une infinité de fois le même bien sans coût additionnel et d'autre part qu'une infinité d'agents peut utiliser le bien sans que personne n'en soit privé (Foray 2000). Les externalités positives liées à la production d'information ne sont donc pas limitées dans leur quantité, contrairement aux externalités positives concernant des biens matériels.

L'existence de ces externalités n'est pas sans conséquence sur les activités d'invention. Selon Arrow (1962a) "*The central economic fact about the process of invention and research is that they are devoted to the production of information. By the very definition of information, invention must be a risky process, in that the output (information obtained) can never be predicted perfectly from the inputs. [...] Thus, basic research, the output of which is used as an informational input into other inventive activities is especially unlikely to be rewarded*" (p. 616-618). L'appropriation complexe et difficile des biens qui résultent de l'existence des externalités et de la forte incertitude qui caractérise l'activité d'invention conduit par conséquent à un problème d'allocation des ressources. En effet, l'activité d'invention s'inscrit dans un contexte d'incertitude radicale au sens de Knight, *i.e.* que le risque associé à la recherche est non probabilisable. Ainsi, parce qu'il est extrêmement compliqué de prédire l'issue des activités d'invention, la rentabilité des sommes investies ne peut être garantie. De plus, la présence d'externalités engendre des problèmes d'incitation à la production dans la mesure où le producteur percevra un rendement marginal privé inférieur au rendement social de l'invention. Il est par conséquent impossible de se situer dans une analyse marchande des rapports entre agents économiques afin d'assurer de manière efficiente la production.

C'est le fameux paradoxe de Arrow, selon lequel "si l'acheteur potentiel du bien ne connaît pas le contenu de l'information, il ne peut en apprécier sa valeur, mais s'il la connaît, il n'a plus besoin de l'acheter" (Dosi et al. 2006, p. 892). Dans ce contexte, l'allocation des ressources dédiées à l'activité d'invention est fortement susceptible de se

trouver en deçà de l'optimum social au sens de Pareto. Car si le coût marginal d'usage de l'information est nul, il n'en est pas de même des coûts liés à la production d'informations qui sont très élevés (Foray 2000). Les écarts entre rendements sociaux et rendements privés de l'activité d'invention donnent lieu à des défaillances de marché dans la mesure où, du point de vue de l'optimum social, tant la nature incertaine de l'activité que le devenir incertain de la production mènent à un sous-investissement social systémique.

En assimilant les activités d'invention à de la production d'informations, Arrow (1962a) montre que l'activité d'invention est confrontée à un problème classique où le sous-investissement privé en R&D est systématique. Aussi, est-il nécessaire de mettre en œuvre des mécanismes d'incitation à l'investissement privé. Ces mécanismes qui relèvent de l'instauration de droits de propriété intellectuelle nécessitent au préalable de distinguer parmi les activités d'invention celles qui peuvent faire l'objet d'une appropriation privée, ce qui a des conséquences sur les modalités d'organisation de la recherche scientifique.

1.1.2 La conséquence des externalités sur l'organisation de la recherche

Rejoignant les propositions d'Arrow quant aux problèmes de sous-investissements privés liés à la non appropriation des biens informationnels, Nelson (1959) établit une typologie entre les activités de recherche fondamentale (*basic research*) et les activités de recherche appliquée (*applied research*). Cette distinction entre recherche fondamentale et recherche appliquée repose sur la nature des biens produits. La recherche est dite fondamentale lorsqu'elle donne lieu à des théories, c'est-à-dire à des informations qui sont redéployables et mobilisables en diverses circonstances. La recherche est appliquée lorsqu'elle porte sur des faits plutôt concrets dont la pertinence reste contextuelle. Arrow (1962a) établit une distinction similaire en distinguant les activités de recherche de base des autres activités inventives. Les activités de recherche de base sont celles qui servent aux autres activités inventives en raison de leur généralité et ont pour vocation d'être à destination multiple. À l'inverse des activités de la recherche appliquée qui se situent dans une perspective de court terme, donc d'incertitude faible, les activités issues de la recherche fondamentale relèvent du long terme dont l'issue est largement incertaine.

Le principal problème de l'économiste revient alors à délimiter *a priori* la frontière qui sépare les activités de la recherche fondamentale de celles de la recherche appliquée. Deux implications découlent de la délimitation d'une telle frontière. Tout d'abord, elle

permet de rétablir les mécanismes de marché par l'instauration de droits de propriété intellectuelle. Seules les activités de la recherche appliquée peuvent donner lieu à une appropriation. Parce qu'elles sont risquées et de nature incertaine, l'instauration de droits de propriété intellectuelle constitue le moyen d'inciter les inventeurs à innover. En revanche, les activités de la recherche fondamentale dont le caractère est universel et qui se situent en amont de toute activité d'invention doivent être exemptes de tout droit de propriété intellectuelle (Nelson 1959).

Ensuite, cette frontière sert de support à l'organisation de la recherche dans la mesure où elle implique une distinction entre les acteurs. Parce que la recherche fondamentale produit des informations dont le rendement social est élevé, elle doit être assurée par les universités et autres institutions de recherche publique et elle doit être financée par les pouvoirs publics. En affectant la recherche fondamentale aux laboratoires de recherche publics, les informations à vocation universelle peuvent être ainsi partagées par l'ensemble de la communauté scientifique. En revanche, la recherche appliquée parce qu'elle concerne la résolution de problèmes précis et peut être source d'avantages concurrentiels, doit être assurée par les acteurs industriels. Cette division du travail entre la recherche fondamentale réalisée par les laboratoires publics et la recherche appliquée réalisée par les acteurs privés permet de réduire les défaillances de marché liées aux externalités positives et d'inciter les acteurs privés à innover grâce aux droits de propriété intellectuelle qui leur assurent un retour sur leurs investissements en R&D.

L'une des conséquences analytiques des travaux d'Arrow (1962*a*) et Nelson (1959) est qu'ils placent la production scientifique hors de la sphère économique. Or, le développement récent des industries de haute technologie montre que la production scientifique n'est plus le seul fait des acteurs publics. En assimilant les activités d'invention à de la production d'information¹, ces auteurs ne s'intéressent qu'aux résultats de la recherche, se concentrant ainsi essentiellement sur les savoirs susceptibles de fuir. Si les travaux de ces auteurs ont marqué la littérature économique, l'assimilation des activités d'invention à de la production d'information constitue l'une des limites de leurs analyses. En effet, l'information constitue l'un des biens intangibles dans le champ plus vaste de la connaissance.

La distinction entre information et connaissance est essentielle car la connaissance

¹Si Nelson (1959), contrairement à Arrow (1962*a*), n'établit pas explicitement l'assimilation de l'information à de la connaissance, aucune distinction n'est faite entre les deux.

présente la propriété de pouvoir par elle-même engendrer de nouvelles connaissances (Foray 2000). Dès lors, l'analyse des activités de R&D ne se cantonne plus aux résultats de la recherche, mais aux processus de création, d'acquisition et d'exploitation des connaissances. Ceci nous amène à nous interroger plus particulièrement sur les propriétés de la connaissance. La connaissance en tant que bien économique constitue le cœur du champ de l'analyse relevant de l'économie des connaissances, dont l'intérêt théorique réside dans la prise en compte des phénomènes d'apprentissage et de cognition (*ibid*). En effet, contrairement à l'information définie comme un bien public, la connaissance est un bien semi-public qui ne peut s'acquérir aisément.

1.2 La connaissance comme bien semi-public

Tout l'enjeu lié à l'économie des connaissances réside dans la nature même du bien à étudier, à savoir que la connaissance présente deux dimensions : une dimension cognitive et une dimension économique. En tant que richesse, la création et l'utilisation des connaissances s'accommodent aisément des concepts traditionnels de l'analyse économique. La connaissance a un coût de production, des marchés de connaissances réunissant offreurs et demandeurs, producteurs et consommateurs existent. Mais cette dimension économique de la connaissance ne peut s'abstraire de sa dimension cognitive : la connaissance représente une capacité d'apprentissage et une capacité cognitive des individus, thèmes qui sont délaissés par la théorie économique traditionnelle. En d'autres termes, le bien connaissance présente la particularité d'être à la fois une source de richesse et une richesse elle-même. Deux formes de la connaissance sont généralement distinguées : la connaissance codifiée et la connaissance tacite. La prise en compte de ces deux formes de la connaissance permet de mettre en évidence l'hétérogénéité des agents dans leur capacité à produire et à exploiter les connaissances.

1.2.1 Le degré de codification de la connaissance

La connaissance codifiée correspond à de l'information. Nous reprenons ici la définition de Dasgupta & David (1994) selon laquelle “*by the term ‘information’ (following common usage in economics) we will mean knowledge reduced and converted into messages that can be easily communicated among decision agents; messages have ‘information content’ when receipt of them causes some change of state in the recipient, or action*” (p. 493). L'information repose sur un processus de codification de la connaissance, préalable nécessaire à son échange. La codification constitue le processus de formalisation de la connais-

sance sous des codes divers. Senker (1995) parle de la connaissance codifiée en termes de connaissance articulée (*articulated knowledge*), qui se transmet dans un langage formel et systématique. Cette connaissance se diffuse sous de nombreuses formes (les manuels scolaires, les livres, les articles scientifiques, les spécifications techniques concernant les matériaux ...) qui se manifestent le plus souvent sous une forme écrite. Le processus de codification réduit les coûts liés à la transmission, à la vérification, au stockage ainsi qu'à la reproduction de l'information (Dasgupta & David 1994). Pour autant, si le processus de codification est une étape nécessaire à la diffusion de la connaissance, celle-ci reste limitée dès lors que l'on considère l'activité d'invention dans son ensemble.

Transférer la connaissance codifiée et l'approprier n'impliquent pas nécessairement une assimilation parfaite des connaissances. L'assimilation de connaissances codifiées repose sur les compétences et capacités des individus à pouvoir les intégrer : c'est la part tacite de la connaissance. La connaissance tacite, mise en évidence par Polyani (1966), consiste en ces choses que nous savons, mais que nous ne pouvons expliquer en dehors du contexte dans lequel on les utilise ou les crée. Ces connaissances tacites peuvent parfois échapper à la conscience même de ceux qui pourtant les détiennent. Tenir compte de l'existence d'une connaissance tacite permet de mettre en évidence que l'expérience acquise (par l'éducation, l'expérimentation ...) dans une discipline constitue un stock de savoirs déterminants dans la capacité des individus à innover (Rosenberg 1982, Nelson & Winter 1982). Comme le soulignent Dasgupta & David (1994), la connaissance tacite "*form the context which makes focused perception possible, understandable, and productive*" (p. 493).

Tout l'enjeu va être alors de déterminer dans quelle mesure la connaissance tacite peut faire l'objet d'un processus de codification. Or, ce processus de codification ne s'opère pas sans coût à la fois pour le producteur et pour l'acquéreur de la connaissance. Pour Saviotti (1998), il est rare qu'une connaissance soit totalement tacite ou totalement codifiée, celle-ci se situant généralement sur une échelle dont les extrémités sont les connaissances complètement tacites et les connaissances complètement codifiées (p. 848). De plus, une connaissance n'est jamais créée de façon codifiée. C'est pourquoi, selon l'auteur, il est préférable de considérer la codification d'une connaissance comme un processus de formalisation plutôt que comme l'une de ses propriétés intrinsèques. C'est donc davantage le degré de codification d'une connaissance qu'il faut considérer, car cela permet de tenir compte du caractère hétérogène et complexe de la connaissance. Ancori et al. (2000) soulignent que la relation entre la connaissance tacite et la connaissance codifiée ne relève

pas d'une relation de substitution ou de complémentarité. Le processus de codification de la connaissance soulève plus précisément la question de la capacité d'un individu à exploiter différentes catégories de connaissances (*ibid*, p. 258). Ainsi les connaissances, selon leur degré différent de codification, forment le capital cognitif des individus.

Contrairement à la théorie économique traditionnelle, dès lors que l'on distingue la connaissance de l'information le coût lié à l'acquisition de savoirs nouveaux ne peut être nul. Car derrière le coût de l'acquisition de la connaissance se pose la question de sa reproduction. Or, ce coût diffère selon que la connaissance présente un fort ou un faible degré de codification. L'usage d'une connaissance par un individu suppose que celui-ci soit en mesure d'avoir les capacités cognitives nécessaires à sa reproduction. Aussi, l'acquisition d'une connaissance implique-t-elle un processus de formalisation qui peut se révéler coûteux au regard du type de connaissance à reproduire.

1.2.2 La formalisation de la connaissance : un processus coûteux

Le coût de reproduction d'une connaissance diffère selon que celle-ci présente un fort ou un faible degré de codification. Alors que "la mobilisation d'une ressource cognitive est toujours nécessaire à la reproduction de la connaissance, [...] une simple photocopieuse permet de reproduire une information" (Foray 2000, p. 9). L'acquisition d'une connaissance par un individu suppose que celui-ci soit capable de la formaliser afin de pouvoir l'exploiter. Ce processus de codification constitue un coût à la fois pour le producteur de la connaissance qui doit être en mesure de la formaliser et un coût pour l'utilisateur qui doit apprendre à identifier et à décoder la connaissance pour l'utiliser. Nelson & Winter (1982) soulignent ainsi que "*it should be emphasized that costs matter. Whether a particular bit of knowledge is in principle articulable or necessarily tacit is not the relevant question [...]. Rather, the question is whether the costs associated with the obstacles to articulation are sufficiently high so that knowledge in fact remains tacit*" (p. 82).

Par conséquent, quel que soit le degré de codification de la connaissance, seuls ses producteurs sont en mesure de l'utiliser immédiatement. L'utilisation d'une connaissance nécessite un apprentissage du fait de son accès limité. Un individu qui réalise la valeur économique d'une connaissance doit apprendre à la codifier avant d'être capable de l'acquérir et de la reproduire (Saviotti 1998). La prise en compte de la connaissance tacite constitue une première étape dans la compréhension de l'apprentissage et de la cognition dans l'analyse économique. En effet, toute connaissance revêt un caractère in-

dubitablement tacite impliquant qu'il est difficile de pouvoir la transférer dans sa totalité. Dasgupta & David (1994) parlent d'ailleurs de "*the endogeneity of tacitness*". La connaissance tacite constitue cette part de connaissance qui reste contextuelle aux individus et aux organisations qui la créent.

Contrairement à l'information qui est caractérisée comme un bien public, la connaissance, en raison de son caractère tacite, ne peut être considérée comme telle. La connaissance, bien qu'elle revêt les propriétés de non rivalité et de non excluabilité doit être considérée comme un bien semi-public car son acquisition suppose un coût de formalisation ainsi que d'apprentissage pour les individus qui souhaitent l'utiliser et l'exploiter. La distinction entre connaissance codifiée et connaissance tacite nous a permis d'appréhender les éléments d'analyse relatifs à la forme de la connaissance. Ceci nous amène à considérer maintenant les éléments relatifs aux fonctions de la connaissance dans le processus d'innovation. Reprenant la distinction entre information et connaissance, Saviotti (1994, 1998) montre que ces deux concepts sont liés, et met en évidence deux fonctions de la connaissance : d'une part, la connaissance est une structure de co-relation et, d'autre part, elle est une structure d'interprétation.

1.2.3 La connaissance comme structure de co-relation et d'interprétation

Afin d'identifier la connaissance comme structure de co-relation et d'interprétation, nous reprenons ici la définition de Saviotti (1994) : "*knowledge provides us with correlations between variables, that is with generalizations, and it is also a retrieval/interpretative structure [...] Information can be understood and used only in the context of a particular theoretical framework*" (p. 6). En d'autres termes, l'information en elle-même est dépourvue de sens car elle est d'ordre factuel. Sa compréhension repose sur des structures d'interprétation donnant du sens aux différentes informations. Afin de comprendre ces différentes structures d'interprétation, il est nécessaire de revenir sur le fait que la connaissance est une structure de co-relation.

1.2.3.1 La connaissance comme structure de co-relation

La connaissance est tout d'abord une structure de co-relation car elle repose sur des théories qui sont autant de façons de mettre en relation des variables *a priori* distantes (Saviotti 1994). L'organisation de cette structure ne repose pas sur des liens aléatoires entre variables, mais au contraire sur un agencement organisé de celles-ci. Plus précisément,

l'organisation de cette structure dépend de l'environnement externe dans lequel les agents évoluent. L'environnement externe constitue à la fois un ensemble de ressources et un ensemble de contraintes au sein duquel il est possible d'identifier un certain nombre d'observations et de créer des variables correspondant à ces observations. La possibilité de modifier cet environnement ne résulte pas de la volonté des individus mais des interactions susceptibles d'exister entre les différentes variables qui ne sont *a priori* pas connues des agents (Saviotti 2007). Dans tout processus de création de connaissances, il est possible d'associer à chaque phénomène observé une ou plusieurs variables qui représentent et mesurent chacun des aspects de ce phénomène. L'objet de la théorie est alors de révéler les relations qui existent entre les différentes variables. Les corrélations établies entre les différentes variables seront davantage d'ordre quantitatif ou qualitatif en fonction de la discipline étudiée.

1.2.3.2 La connaissance comme structure interprétative

La connaissance est ensuite une structure interprétative dans la mesure où elle permet de comprendre l'information qui n'est que d'ordre factuel. En d'autres termes, l'interprétation des phénomènes reste tributaire du cadre théorique auquel elle se rattache. Toute information requiert la connaissance de l'une ou des différentes disciplines de l'environnement externe dans laquelle la connaissance a été créée (Saviotti 2007). On retrouve la fonction de la connaissance comme structure d'interprétation chez Arora & Gambardella (1994a) pour qui "*by information, we mean facts about products, processes and markets. Knowledge provides the context within which information is interpreted*" (p. 523). L'information ne devient pertinente que si elle intègre une structure interprétative constituée de connaissances.

Définir la connaissance à la fois comme une structure de co-relation et une structure interprétative relève d'une conception de la connaissance comme structure organisée, dans laquelle les liens, les connections entre les différentes variables peuvent être comprises comme un réseau de connaissances, constituées d'éléments de base, chacun étant relié à d'autres éléments (Saviotti 2007). En tant que structure de corrélation et d'interprétation, la connaissance est soumise à l'interprétation des individus qui mettent en relation des éléments de base divers. Par conséquent, la connaissance est limitée, car elle "se heurte non seulement à des frontières qui déterminent son espace d'observation, mais également à des imperfections endogènes soumises à l'appréciation du détenteur de connaissances"

(Nesta 2001, p. 46). Ceci implique une hétérogénéité cognitive des agents et donc une hétérogénéité des comportements individuels.

Aux diverses propriétés de la connaissance que nous venons d'évoquer s'ajoute une autre propriété de la connaissance tout aussi essentielle : son caractère cumulatif. En effet, la connaissance évolue, se construit au cours du temps sur la base des connaissances passées (Nelson & Winter 1982). Comme le note Foray (2000), "ce qui se répand et peut être utilisé un nombre infini de fois, ce n'est pas seulement un bien de consommation [...], c'est surtout un bien de production, susceptible d'engendrer de nouveaux biens qui seront eux-mêmes infiniment utilisables" (p. 62). Les capacités cognitives des individus sont donc source d'innovation tant technologique qu'organisationnelle. C'est pourquoi au principe de coordination marchande s'ajoute une coordination cognitive des agents. Dès lors que l'on étudie les industries de haute technologie, cette dimension cognitive est essentielle dans la mesure où la compétitivité de ces industries repose sur la création sans cesse renouvelée de leurs bases de connaissances scientifiques et techniques.

L'activité de production scientifique est une activité complexe, qui repose sur la mobilisation, la création, l'acquisition et l'exploitation de connaissances scientifiques et techniques. La nature non aléatoire de l'organisation des connaissances nous amène à considérer plus particulièrement les différents types de connaissances mobilisées et la nature des liens qui les lient. Saviotti (1994) note que "*we can imagine to place all variables required to describe the systems investigated in a given theory along a range, which represents the portion of the environment investigated by the theory. The larger the range over which the theory correlates variables, the greater its power and generability. Each theory will have a span, which is a measure of the width of the range of variables it correlates. A large span implies a general theory, while a small span implies a knowledge or theory of local validity*" (p. 4). Cette définition permet de mettre en évidence que certaines connaissances ont une portée plus large que d'autres dans la mesure où elles permettent de mettre en relation un plus grand nombre de variables ce qui suppose une différenciation des connaissances et de leur utilisation.

Une différenciation des connaissances n'est pas neutre au regard du processus d'innovation et de leur acquisition par les agents. Après avoir défini les formes et les fonctions que revêtent les connaissances, nous souhaitons maintenant mettre en avant les différents types de connaissances. Deux types de connaissances sont en général distinguées dans la littérature économique : la connaissance fondamentale et la connaissance appliquée.

1.3 La nature fondamentale ou appliquée des connaissances

Déterminer la nature fondamentale ou appliquée des connaissances n'est pas une tâche aisée. Nelson (1959) considère en effet qu'il existe un spectre continu de la recherche scientifique pour lequel il est difficile de dessiner une ligne de démarcation claire entre la recherche scientifique de base et la recherche appliquée. En raison de l'incertitude croissante quant aux résultats d'un projet de recherche spécifique, les objectifs à atteindre deviennent moins clairement définis et moins étroitement liés à la solution d'un problème pratique spécifique (*ibid*, p. 300). La démarcation entre recherche fondamentale et recherche appliquée a longtemps été considérée par les économistes comme relevant de la distinction entre le monde de la science et celui de la technologie. Saviotti (1994) précise que traditionnellement la science et la technologie étaient considérées de façon si distinctes qu'on refusait toute dimension cognitive au monde de la technologie. 'La science découvre, la technologie applique' représente précisément cette perception des différents rôles de la connaissance associés au monde de la science et au monde de la technologie.

En proposant "*the chain-linked model*", Kline & Rosenberg (1986) montrent que l'activité d'innovation requiert des itérations et des interactions entre les activités scientifiques et les activités technologiques. Selon leurs propres termes: "*the linkage from science to innovation is not solely or even preponderantly at the beginning of typical innovations, but rather extends all through the process-science can be visualized as lying alongside development processes, to be used when needed*" (p. 291). Les caractéristiques de la connaissance ne sont donc pas réductibles à une vision exclusive, *i.e.* sans lien entre science et technologie. Afin de déterminer la nature fondamentale ou appliquée des connaissances, nous préférons aborder les enjeux cognitifs liés à chaque type de connaissances.

Dans ce but, nous présentons dans un premier temps la terminologie de la connaissance proposée par Popper (1979), puis dans un deuxième temps celle développée par Arora & Gambardella (1994a). L'intérêt de ces deux terminologies est de montrer que, partant d'une définition semblable de la connaissance fondamentale, deux enjeux distincts mais complémentaires de la connaissance sont identifiés : un principe de verticalité et un principe de décontextualisation, nous permettant ainsi de proposer une définition originale de la connaissance fondamentale.

1.3.1 L'arbre de la connaissance

La métaphore de l'arbre de la connaissance revient à Popper (1979) qui dans son septième chapitre "*Evolution and Tree of Knowledge*" analyse la manière dont la connaissance croît. L'idée de départ est de considérer que tout individu dispose de ce que l'auteur qualifie d'"*inborn knowledge*" ou encore d'"*hypothetical knowledge*" qui pousse les individus à se questionner sur la résolution de nouveaux problèmes. Popper critique ainsi la relation entre théorie et observation et réfute l'idée selon laquelle la théorie, la connaissance scientifique émerge toujours de l'observation des faits qui sont à la portée des individus. Selon lui, la connaissance scientifique ne débute jamais par des observations mais toujours par des problèmes, qu'ils soient d'ordre pratique ou théorique. Ainsi l'évolution de la connaissance provient du passage d'anciens à de nouveaux problèmes au moyen de conjectures et de réfutations (p. 258). En travaillant assez longtemps sur un problème à résoudre, il devient de plus en plus évident pour l'individu de distinguer les hypothèses critiquables et réfutables, de celles susceptibles de parvenir à une solution.

Popper (1979) décrit plus précisément la méthodologie associée à la résolution d'un problème de la manière suivante : on commence à voir les ramifications du problème, de ses sous-problèmes et ses connexions à d'autres problèmes. C'est seulement à cette étape qu'il est possible de faire l'hypothèse d'une solution nouvelle pouvant être soumise à la critique des autres et éventuellement publiée (p. 260). C'est grâce aux critiques des solutions apportées au problème que l'individu peut apprendre toujours davantage sur ce même problème. Que les solutions résistent ou non à la critique, c'est dans la réfutation que se fait le progrès. Ce processus de réfutation des solutions apportées conditionne les progrès de la connaissance : "*the growth of knowledge is always the same: we try to solve our problems, and to obtain, by a process of elimination, something approaching adequacy in our tentative solution*" (p. 261). Dans ce contexte, l'auteur spécifie plus précisément la structure de l'évolution des connaissances, qu'il qualifie d'arbre de la connaissance.

L'évolution de l'arbre de la connaissance va différer selon le type de connaissance analysée, à savoir la connaissance appliquée d'une part et la connaissance fondamentale d'autre part. Tel un arbre, la connaissance appliquée débute par un tronc commun qui progressivement se diversifie en plusieurs branches de plus en plus spécialisées. Comme le précise l'auteur, "*the growth of applied knowledge is very similar to the growth of tools and other instruments: there are always more and more different and specialized applications*" (p. 262). En revanche, la connaissance pure, comme l'appelle l'auteur, que nous

associations à la connaissance fondamentale suit une toute autre évolution, à l’opposé de celle de la recherche appliquée. Contrairement à la connaissance appliquée qui évolue selon un processus de spécialisation et de différenciation, la connaissance fondamentale a pour but d’intégrer, d’unifier les différentes théories. Selon les propres termes de l’auteur, “*pure knowledge (or ‘fundamental research’ as it is sometimes called) grows in a very different way. It grows almost in the opposite direction to this increasing specialization. [...] it is largely dominated by a tendency towards increasing integration towards unified theories*” (p. 262).

L’évolution de la connaissance fondamentale permet donc l’intégration des connaissances passées favorisant une meilleure compréhension des problèmes posés aux individus. Car comme le remarque Popper (1979), les problèmes associés à la connaissance fondamentale sont des problèmes d’explications (p. 263). Un problème initialement posé se ramifie en divers problèmes connectés les uns aux autres, qui poussent à se questionner sans cesse sur la véracité des théories proposées. La connaissance fondamentale est donc cette connaissance qui permet de mettre en relation des phénomènes *a priori* distants, dans le but de rechercher une théorie “vraie” qui correspond aux faits. Popper (1979) souligne en effet “*together with the fact that our curiosity, our passion to explain by means of unified theories, is universal and unlimited, our aim of getting nearer to the truth explains the integrative growth of the tree of knowledge*” (p. 264). La conceptualisation de l’arbre de la connaissance permet de mettre en évidence la nature évolutive des connaissances, qui selon leur nature fondamentale ou appliquée suivent des chemins contraires.

De l’approche poppérienne de la connaissance, nous retenons le principe de verticalité de la connaissance fondamentale. Cette définition nous semble en effet pertinente avec l’évolution de l’activité de recherche. Le rôle d’intégration de la connaissance fondamentale réside dans sa dimension verticale, qui permet de relier des phénomènes *a priori* distants. Si Arora & Gambardella (1994a) n’identifient pas le rôle d’intégration de la connaissance fondamentale, leur définition de la connaissance en tant que connaissance abstraite et générale permet d’apporter une dimension complémentaire des enjeux liés à la connaissance fondamentale, à savoir que l’utilisation de ce type de connaissances permet de limiter la contrainte locale liée au processus d’innovation.

1.3.2 Connaissance abstraite et générale *vs* concrète et locale

Au-delà de la distinction entre information et connaissance (cité précédemment), Arora & Gambardella (1994a) proposent une définition originale de la connaissance, considérée comme abstraite et générale. Selon leurs propres termes : “*by ‘abstract’ we mean the ability to represent phenomena in terms of a limited number of ‘essential’ elements, rather than in terms of their concrete features. By ‘general’ we mean knowledge that relates the outcome of a particular experiment to the outcomes of other, more ‘distant’ experiments*” (p. 524). D’une part, la connaissance permet la représentation abstraite de phénomènes concrets et d’autre part, elle permet la mise en rapport de faits *a priori* distants ou étrangers l’un de l’autre. En ce sens, cette définition rejoint celle proposée par Popper (1979), lorsque celui-ci présente la connaissance fondamentale comme expliquant les liens qui unissent les divers sous-problèmes. Cette définition d’une connaissance abstraite et générale présente également des similarités avec la définition de la connaissance proposée par Saviotti (1994, p. 4), lorsque celui-ci parle de représentation théorique (abstraction) et de corrélations entre les variables (généralisation). La nature abstraite et générale de la connaissance permet la compréhension des phénomènes au moyen d’un nombre limité d’éléments essentiels *a priori* distincts et la généralisation de ces phénomènes.

Rejoignant la citation précédente de Saviotti (1994) concernant la portée des connaissances, les connaissances abstraites et générales relèvent d’une plus grande portée que des connaissances plus concrètes et locales. Les auteurs précisent toutefois que la création et l’utilisation de connaissances abstraites et générales doivent être combinées à de l’information. La combinaison nécessaire de ces deux types de connaissances réside dans le fait que dans tout processus d’innovation, il existe des détails généralement ignorés des représentations abstraites (p. 524). Autrement dit, la portée de connaissances abstraites et générales ne définit pas leur pertinence, dans la mesure où ces connaissances laissent échapper des aspects plus locaux tout aussi nécessaires dans l’activité d’innovation. La connaissance locale et concrète correspond ainsi à la connaissance appliquée qui résulte des processus d’expérimentation, d’essais-erreurs spécifiques au contexte dans lesquels ils sont mis en place. L’activité d’innovation, et par là même de création de connaissances, est une activité complexe qui requiert des connaissances diverses dont la portée diffère, mais dont la complémentarité est nécessaire pour la compréhension et l’interprétation des phénomènes.

Aussi choisissons-nous de définir la connaissance au regard de sa nature abstraite

et générale *versus* concrète et locale, considérant la connaissance abstraite et générale comme de la connaissance fondamentale et la connaissance concrète et locale comme de la connaissance appliquée. Une typologie distinguant la connaissance abstraite et générale de la connaissance concrète et locale permet de dépasser la vision traditionnelle selon laquelle les connaissances scientifiques seraient de la connaissance fondamentale et les connaissances technologiques seraient de la connaissance appliquée. En effet, Arora & Gambardella (1994a) dans leur analyse du changement technologique évitent délibérément de caractériser les connaissances au vu de leur caractère scientifique ou technologique, car comme ils le soulignent “*both science and technology utilise and produce both general and abstract knowledge and concrete information*” (p. 524). Étudiant les industries de haute technologie, les auteurs soulignent que les progrès scientifiques de ces dernières décennies ont transformé l’activité de recherche en favorisant la production et l’utilisation de connaissances abstraites et générales.

La complémentarité des progrès dans les domaines de l’instrumentation et de l’informatique associés à la meilleure compréhension théorique des problèmes ont permis aux chercheurs de se détacher de certaines contraintes techniques et plus particulièrement de la logique d’essais-erreurs qui restreint les résultats de la recherche à leur contexte d’origine. La production et l’utilisation de connaissances abstraites et générales rend possible le fait que “l’information pertinente à l’innovation, quelque soit sa source, peut désormais être classée dans des cadres et des catégories qui sont plus universels” (*ibid*, p. 524). Les connaissances abstraites et générales présentent fréquemment un fort degré de codification. Par conséquent, le processus d’abstraction et de généralisation rend possible une décontextualisation de la production des connaissances (Guilhon 2004).

L’exploitation de connaissances abstraites et générales étend la portée des connaissances à différents domaines d’application, réduisant ainsi la contrainte locale liée au processus d’innovation. Le fait de considérer la connaissance au regard de sa nature abstraite et générale permet alors de dépasser la vision traditionnelle selon laquelle les acteurs de la recherche publique seraient les producteurs de la science et les acteurs de la recherche privée ceux de la connaissance appliquée. Les modalités d’organisation de la recherche se sont ainsi modifiées, donnant lieu à une nouvelle division du travail dans les activités de recherche menées dans les industries de haute technologie.

1.3.3 Les conséquences de la production de connaissances fondamentales sur l'organisation de la recherche

Les éléments théoriques que nous venons de présenter nous amènent à considérer l'activité de recherche comme donnant lieu à la fois à de la production de connaissances fondamentales (abstraites et générales) et de connaissances appliquées (concrètes et locales). L'activité de recherche nécessite la mobilisation de ces deux types de connaissances qui sont complémentaires les unes des autres, donnant lieu à des itérations et des interactions durant les différentes phases du processus d'innovation. L'utilisation de connaissances abstraites et générales ne suffit pas à la production de nouveaux produits ou de nouveaux procédés dans la mesure où les connaissances abstraites et générales ne suffisent pas à la compréhension des problèmes posés aux individus. L'expérience, les connaissances tacites, les aspects locaux du processus d'innovation sont tout aussi indispensables à l'activité de recherche (Arora & Gambardella 1994a). Dès lors, la frontière qui amenait à séparer la recherche fondamentale de la recherche appliquée et leurs acteurs respectifs s'estompe au profit d'une nouvelle organisation de la recherche.

Arora & Gambardella (1994a) partent du constat que la division du travail présente dans de nombreuses industries ne l'est pas dans les industries innovantes, traditionnellement verticalement intégrées. La principale réponse apportée par Arora & Gambardella (1994a) réside dans l'existence de la contrainte locale liée aux processus d'expérimentation et d'essais-erreurs qui constituent un capital cognitif spécifique au contexte dans lequel les acteurs évoluent. Le coût de transfert des informations nécessaires à l'innovation entre acteurs se révèle par conséquent beaucoup plus élevé du fait de la spécificité des informations requises, qui rendent leur accès d'autant plus difficile. C'est dans ce contexte que l'utilisation de connaissances abstraites et générales favorise le transfert d'informations entre acteurs, car à mesure que les firmes utilisent des connaissances à caractère plus universel et qu'elles produisent des informations qui peuvent être utilisées dans différents contextes, les coûts de contrat diminuent (p. 528). Ainsi, dans les industries de haute technologie, le dépassement de la contrainte technique rendue possible par la décontextualisation des connaissances produites a des conséquences sur l'organisation des activités de recherche.

La production et l'utilisation de connaissances abstraites et générales ont favorisé la division des tâches dans le processus d'innovation permettant une division intellectuelle du travail. Comme le notent les auteurs "*the changing technology of technical change*

is making the production process of new technologies more divisible. Boundaries between various sub-tasks can be more usefully drawn because the output from the different tasks can be represented in terms of abstract and universal categories, and hence be combined with other. [...] In sum, the body of knowledge and information for innovation has become more 'divisible' - pieces of knowledge, and bodies of expertise and (tacit) information can be separated into different organizations and re-assembled at a later stage" (ibid, p. 528).

Les connaissances abstraites et générales facilitent l'articulation des connaissances entre les différents acteurs impliqués dans le processus d'innovation, ce qui permet d'estomper la contrainte locale qui prévalait jusqu'alors. La portée des connaissances abstraites et générales étant plus étendue que celle des connaissances concrètes et locales permet à des acteurs de se spécialiser dans la production de connaissances favorisant ainsi le marché de la connaissance et le recours aux stratégies de collaboration.

Les progrès scientifiques et technologiques de ces dernières décennies, en favorisant la production et l'utilisation de connaissances abstraites et générales, ont en effet permis l'émergence de petites entreprises spécialisées dans les phases en amont du processus d'innovation. En se spécialisant, les entreprises développent des capacités d'innovation en produisant de nouveaux procédés et produits innovants basés sur des connaissances abstraites et générales dont les applications peuvent être multiples, obtenant ainsi des avantages comparatifs et encourageant les stratégies de collaboration entre les divers acteurs impliqués dans les activités de recherche. Le recours à la division du travail dans les industries de haute technologie suppose que les droits de propriété intellectuelle soient adaptés de façon à maintenir l'échange sur le marché de la connaissance. Or, la nature abstraite et générale des connaissances de par leur degré de codification permet de définir plus précisément les caractéristiques du brevet (Arora & Gambardella 1994a). Parce que la connaissance peut être formalisée dans des catégories qui sont plus générales et plus universelles, l'objet du brevet ainsi que sa portée et ses applications peuvent être définis plus précisément. Par conséquent, la connaissance abstraite et générale renforcerait la capacité des agents à utiliser les brevets pour protéger l'innovation (*ibid*, p. 530).

La spécialisation rendue possible par la décontextualisation des connaissances transforme ainsi l'organisation des activités de recherche à travers la mise en place d'une nouvelle division intellectuelle du travail. La capacité à représenter des informations concrètes dans des catégories abstraites et générales permet leur utilisation dans des endroits et des organisations qui peuvent être éloignés de leur source de production. Ceci, avec des droits de propriété intellectuelle adaptés, encourage une division du travail dans

l'innovation avec différentes firmes et organisations qui se spécialisent dans les différentes phases du processus d'innovation dans lesquelles elles disposent d'avantages comparatifs (*ibid*, p. 531). Ainsi, les grandes entreprises, qui avaient traditionnellement recours aux stratégies d'intégration verticale des activités de recherche peuvent, en raison de la baisse des coûts liés au transfert de connaissances, acquérir des connaissances scientifiques et technologiques auprès de petites entreprises innovantes spécialisées dans les phases amont du processus de recherche. Les grandes entreprises, quant à elles, peuvent se spécialiser dans les étapes de développement et de commercialisation dans lesquelles elles disposent d'avantages comparatifs.

En développant les différentes propriétés de la connaissance, nous avons pu mettre en évidence que la connaissance ne revêt pas seulement une dimension économique, mais également une dimension cognitive nécessaire à la compréhension des activités d'innovation et des relations entre les divers acteurs des industries de haute technologie. Les bases de connaissances des acteurs sont constituées d'un ensemble dont la forme diffère au regard de leur degré de codification ce qui implique par conséquent une hétérogénéité cognitive des agents qui peut être source d'innovation. Au sein de ces bases de connaissances, les connaissances diffèrent également par leur nature, qui peuvent être fondamentales ou appliquées, les connaissances fondamentales ayant une portée plus large que les connaissances appliquées. Parce que la connaissance est à la fois une structure de corrélation et une structure d'interprétation, les bases de connaissances des acteurs engagés dans des activités d'innovation doivent être considérées comme des réseaux de connaissances constitués d'éléments de base, reliés les uns aux autres. Dans ce contexte et parce que la connaissance est considérée comme une source de richesse, principal déterminant de la compétitivité, se pose plus précisément la question de la production et de l'organisation des connaissances au sein des firmes.

1.4 Information et connaissance dans la théorie de la firme

La théorie néoclassique considère l'activité de R&D comme posée *a priori*. Les technologies étant définies comme un ensemble de techniques exogènes, les firmes réagissent de manière mécanique à leur environnement en se conformant aux règles du calcul marginal. Comme le souligne Nelson (1991) "*the treatment of technological and organizational 'innovation' [...] simply takes the given 'choice set' and 'maximizing over it' presumptions*

of standard neoclassical theory and applies them to ‘innovation’. That is, innovation is treated as basically like any other choice. Investment costs may need to be incurred before the new product or organizational design is ready to be employed, but in neoclassical theory this is true of other capital goods like a bridge or a machine” (p. 66). La contestation de l’hypothèse d’omniscience et d’incertitude probabilisable a permis un renouvellement des théories de la firme, qui se sont attachées à entrer au sein de la boîte noire.

Au lieu d’établir un historique de l’évolution des théories de la firme (*cf.* Coriat & Weinstein (1995)), nous préférons partir des travaux de Fransman (1994), Cohendet & Llerena (1999) et Amesse et al. (2006) qui distinguent les différentes théories de la firme sur la base de la différence fondamentale qui sépare analytiquement les concepts d’information et de connaissance. Deux types de firmes sont alors distinguées : la firme comme processeur d’informations et la firme comme processeur de connaissances. Plus particulièrement, l’intérêt des travaux de Cohendet & Llerena (1999) et Amesse et al. (2006) réside dans le fait que les auteurs ne voient pas d’opposition conceptuelle, mais plutôt une forme de complémentarité entre ces deux conceptions fondamentales de la firme.

1.4.1 La firme comme processeur d’informations

Les différentes approches post-coasiennes de la firme, et notamment la théorie des équipes (Alchian & Demsetz 1972), celle de l’agence (Jensen & Meckling 1976) et celle des coûts de transaction (Williamson 1985) assimilent la connaissance à de l’information. En raison de l’existence d’imperfections et d’asymétries d’information, la firme est conçue comme une réponse aux défaillances de marché. C’est donc une vision essentiellement contractuelle de la firme qui est proposée, l’ensemble de ces approches s’accordant sur un principe essentiel : si la firme se trouve en situation d’incertitude informationnelle, c’est par son portefeuille de contrats qu’elle peut atteindre une efficience économique substantielle. A travers la mise en place d’incitations appropriées, la firme permet dans un contexte d’incertitude de gérer les conflits individuels et de canaliser les comportements opportunistes.

Cohendet & Llerena (1999) soulignent que ces différentes approches adoptent une vision défensive de la firme dans la mesure où les firmes sont placées face à un manque à gagner qu’elles doivent, par divers arrangements contractuels, combler (Nesta 2001). La firme se situe dans un contexte d’allocation de ressources rares à capacité donnée. C’est

une analyse marchande de la firme qui est donc proposée dans laquelle sont mis au second plan les phénomènes de production et d'apprentissage (Cohendet & Llerena 1999). Bien que la firme comme processeur d'informations accorde une place aux dimensions cognitives des individus par le biais de la rationalité limitée et du *learning by doing*, "les capacités cognitives des agents sont soit supposées données, soit supposées se déformer homothétiquement en fonction de l'information accumulée par les agents. Quant aux phénomènes cumulatifs d'apprentissage, ils ne sont que des phénomènes accessoires de la résolution de problèmes informationnels" (*ibid*, p. 213). Cette prise en compte limitée des dimensions cognitives résulte du fait que la connaissance est assimilée à un simple stock d'informations qui s'accroît ou décroît.

1.4.2 La firme comme processeur de connaissances

Dès lors que l'on dissocie l'information de la connaissance, l'analyse de la firme se trouve modifiée. La firme comme processeur de connaissances accorde une place prépondérante aux capacités cognitives des individus. Ce sont ici les processus de renouvellement des compétences qui sont privilégiés en investissant les modalités de création et d'utilisation des bases de connaissances de la firme. La firme comme processeur de connaissances est le résultat de travaux nombreux et variés dont les origines se trouvent dans diverses approches théoriques : la théorie évolutionniste (Nelson & Winter 1982, Dosi 1982, Teece 1988), la science des organisations (March & Simon 1993), l'économie industrielle (Alchian 1950, Penrose 1959, Richardson 1972), l'histoire industrielle (Chandler 1962, 1990), le management stratégique (Prahalad & Hamel 1990). Le but commun de ces divers courants théoriques est "de construire une théorie de la firme qui redonne la priorité à la manière dont est organisée la production" (Cohendet & Llerena 1999, p. 213). Aussi, ces approches s'accordent-elles sur une hypothèse commune : l'attribut essentiel de la firme est constitué par ses compétences et ses capacités organisationnelles (*ibid*).

Les compétences et les capacités organisationnelles déterminent ce que la firme est capable de faire d'un point de vue satisfaisant au sens de Simon. "Les compétences correspondent à un ensemble de routines, de savoir-faire différenciés et d'actifs complémentaires qui traduisent "l'efficacité des procédures de résolution que la firme se pose" (Guilhon 1994)" (Cohendet & Llerena 1999, p. 213). Nelson & Winter (2002) les définissent ainsi : "*organizational routine are the organizational analogue of individual skill*" (p. 30). Les routines organisationnelles sont les lieux de mémorisation des savoirs et des savoir-faire

des firmes qui sont développés dans le cadre d'une activité quotidienne par des processus d'apprentissage divers. Les routines (de nature essentiellement tacite) sont aux firmes ce que les gènes sont aux organismes vivants : elles se transmettent au cours du temps. Plus particulièrement, deux types de routines sont considérées : les routines statiques ou d'exploitation qui sont les procédures standard d'exploitation permettant de gérer les activités quotidiennes de la firme; et les routines dynamiques (Teece et al. 1997) qui regroupent les procédures d'amélioration des routines existantes tant au niveau décisionnel qu'aux niveaux organisationnel et technologique (Nesta 2001).

Ainsi, les acteurs ne sont pas de parfaits maximisateurs, mais fonctionnent selon des routines qui leur permettent de répondre au changement de leur environnement. L'ensemble de ces routines détermine les compétences de base (Teece 1988) ou encore les compétences organisationnelles de base (Nelson 1991) de la firme. Ces compétences de base sont ce que la firme sait bien faire (Nelson 1991). La firme mobilisera ses ressources cognitives autour de ses compétences de base, *i.e.* sur les activités constitutives de ces compétences. La "firme est conçue comme le lieu d'agencement, de construction, de sélection et d'entretien des compétences. Cette conception suppose de privilégier l'acquisition, la production et la distribution des connaissances indispensables au maintien des compétences" (Cohendet & Llerena 1999, p. 214).

De la distinction entre information et connaissance peuvent être identifiés deux principes pour la théorie de la firme : le principe d'allocation des ressources pour la firme comme processeur d'informations et le principe de création de ressources pour la firme comme processeur de connaissances. Le principe d'allocation des ressources s'inscrit dans une approche transactionnelle de la firme, qui constitue une alternative aux défaillances de marché en raison de l'existence d'asymétries informationnelles. Le principe de création des ressources s'inscrit dans une approche cognitive de la firme dans laquelle on s'intéresse à la coordination des différentes ressources et compétences, mettant l'accent sur le rôle des processus d'apprentissage au sein de la firme. Davantage qu'une substituabilité de ces deux visions de la firme, Cohendet & Llerena (1999, 2005) et Amesse et al. (2006) en soulignent la complémentarité. Selon ces auteurs, l'évolution des différentes théories de la firme permet de proposer une approche fondée sur les compétences au sein de laquelle peuvent cohabiter les aspects transactionnels et les aspects cognitifs dans ce qu'ils qualifient de "vision duale de la firme", ceci dans le cadre de l'économie de la connaissance.

1.4.3 La complémentarité des deux visions de la firme : une approche duale fondée sur les compétences

L'approche basée sur les compétences implique que l'on considère la firme avant tout comme un processeur de connaissances, au sein de laquelle les aspects traditionnels de la théorie de la firme se combinent aux approches basées sur la connaissance. Ce positionnement se comprend dès lors que l'on étudie les firmes évoluant dans un environnement innovant dans lequel le changement technologique est un facteur déterminant de leur compétitivité. L'élément clé de lecture de cette approche fondée sur les compétences repose sur la différenciation des diverses activités de la firme que les auteurs classent en deux catégories : les activités mobilisant les compétences de base et les activités dites courantes.

Les activités mobilisant les compétences de base font l'objet d'une attention soutenue dans la mesure où leur utilisation et leur renouvellement constituent l'enjeu stratégique essentiel de la firme. A l'inverse, les activités courantes ne constituent pas une composante stratégique de la firme. Les activités courantes, parce qu'elles ne nécessitent pas une attention cognitive soutenue de la part des dirigeants, peuvent être gérées selon les principes d'allocation des ressources qui dominent dans la firme comme processeur d'informations. Comme le soulignent les auteurs, "pour cet ensemble d'activités, l'aspect allocation des ressources est clairement dominant par rapport à l'aspect création" (Cohendet & Llerena 1999, p. 226). En revanche, les activités mobilisant les compétences de base de la firme doivent faire l'objet d'un management stratégique permanent dans le but d'identifier, de développer et d'améliorer ces compétences de base qui permettent de maintenir et de renforcer les avantages compétitifs de la firme. L'attention cognitive permanente requise dans la gestion des activités appartenant aux compétences de base de la firme s'inscrit dans les principes de création de ressources relatifs à la firme comme processeur de connaissances. Cette approche fondée sur les compétences permet de donner une nouvelle grille de lecture de la gestion des compétences et de la division du travail au sein de la firme.

De la différenciation des activités de la firme au regard de la capacité d'attention cognitive que leur portent les dirigeants émerge une des hypothèses principales de l'approche basée sur les compétences proposée par Cohendet & Llerena (2005), Amesse et al. (2006) : "la construction et la gestion des compétences régissent la gestion des transactions et façonnent ainsi la structure des activités de la firme" (Amesse et al. 2006, p. 10). Cette hypothèse repose plus précisément sur le rapprochement de deux courants intellectuels :

les approches de la gestion stratégique (la théorie basée sur les ressources et l'approche des compétences de base) et l'approche évolutionniste (l'approche des capacités dynamiques et les approches de l'apprentissage organisationnel) (*ibid*). Le rapprochement de ces deux courants permet d'établir un cadre théorique cohérent au sein duquel les différentes théories de la firme portant sur la connaissance deviennent complémentaires.

Cette complémentarité entre les différentes théories de la connaissance se comprend lorsque l'on étudie la gestion par la firme de ses actifs de connaissances. En reprenant la vision duale de la firme, les auteurs soulignent que la firme se concentre en premier lieu sur ses compétences de base, *i.e.* sur ce "domaine de connaissance vers lequel [elle] s'oriente dans un objectif de supériorité face à ses concurrents" (Amesse et al. 2006, p. 9). Aussi, la gestion de ces compétences de base donne-t-elle la priorité à la création de ressources, à la délimitation des activités appartenant à ce domaine de compétences, de même qu'à la capacité des dirigeants de les articuler parce qu'elles sont à la source de la compétitivité de la firme. Par conséquent, ces activités mobilisant le cœur cognitif de la firme ne peuvent être soumises aux critères transactionnels, dans la mesure où elles ne sont pas négociables sur le marché (Amesse et al. 2006, p. 10). Une fois positionnée stratégiquement sur ses compétences de bases, la firme se concentre en second lieu sur ses activités courantes. Ces activités, parce qu'elles ne nécessitent pas d'attention cognitive particulière de la part des dirigeants de la firme, peuvent faire l'objet de l'arbitrage entre faire et faire-faire selon les principes de la théorie des coûts de transaction.

De la dualité de la firme, il apparaît que la division de la connaissance précède la division du travail. Contrairement à la vision traditionnelle, l'approche par les compétences met en évidence que c'est la gestion des compétences qui détermine d'un point de vue stratégique l'orientation des activités de la firme. Comme le soulignent Amesse et al. (2006) "les activités et les compétences sont les éléments fondateurs de la stratégie, mais celles-ci doivent être déterminées et gérées suivant un cadre d'analyse renouvelé dans lequel la priorité est donnée à la constitution et au développement des compétences" (p. 10). Cette approche conteste le schéma traditionnel selon lequel la division du travail précède la division de la connaissance. En effet, selon l'analyse traditionnelle, ce n'est qu'une fois délimités les contours et la nature des activités que les processus d'accumulation de la connaissance sont considérés à travers le *learning-by-doing* (Cohendet & Llerena 2005). En considérant prioritairement la gestion des actifs cognitifs de la firme, l'approche fondée sur les compétences met en évidence que dans une économie de la connaissance, la division de la connaissance s'établit prioritairement à la division

du travail, dans la mesure où les activités de la firme sont orientées au regard de leurs domaines de connaissances. L'approche fondée sur les compétences met également en évidence le glissement d'une problématique du management des activités vers celle du management des compétences. Ce glissement théorique résulte notamment de la prise en compte de la fonction de direction au sein de la firme. Il revient à la direction d'organiser en dynamique la création et l'exploitation de compétences technologiques nouvelles.

1.5 Conclusion

Ce chapitre a permis de mettre en évidence les éléments d'analyse relatifs à la prise en compte de la connaissance dans la théorie économique. Longtemps assimilée à de l'information, la littérature économique marquée par les travaux d'Arrow (1962a) et Nelson (1959) s'est concentrée sur la délimitation de la frontière naturelle qui sépare la recherche fondamentale de la recherche appliquée. Analysée en termes de fuite des savoirs, la production scientifique se situe hors de la sphère économique. Or, l'information consiste en un type particulier de connaissances, faisant l'objet d'un fort degré de codification.

En identifiant les différentes formes de la connaissance selon leur degré de codification, le champ de l'économie des connaissances montre que les phénomènes d'apprentissage et de cognition sont nécessaires à la compréhension des activités d'innovation et des relations entre les divers acteurs des industries de haute technologie. Parce que la connaissance présente la propriété de pouvoir engendrer par elle-même de nouvelles connaissances, celles-ci constituent à la fois une richesse (*output*) et une source de richesses (*input*) pour les individus et organisations engagés dans les activités de R&D. Définie comme un bien semi-public, la connaissance revêt une part indubitablement tacite qui ne peut être transférée sans coût à la fois pour le producteur et pour l'utilisateur de la connaissance. Une telle définition de la connaissance implique par conséquent une hétérogénéité cognitive des individus et donc une hétérogénéité des comportements individuels.

Le glissement théorique opéré par la différenciation des concepts d'information et de connaissance a permis un renouvellement de la théorie de la firme. Contrairement à la théorie économique traditionnelle selon laquelle l'acquisition de savoirs scientifiques et techniques est considérée comme le simple ajout d'un facteur supplémentaire de production, la prise en compte de la connaissance dans les nouvelles théories de la firme donne la priorité à la manière dont sont organisées la production et l'exploitation des connaissances au sein des organisations. Le rapprochement des courants de la gestion

stratégique et évolutionniste a mis en évidence que la firme est avant tout un processeur de connaissances dont la gestion des compétences détermine, d'un point de vue stratégique, l'orientation des activités de la firme. Aussi, la firme mobilisera-t-elle ses ressources cognitives autour de ses compétences de base ce qui implique de privilégier l'acquisition, la production et la distribution des connaissances nécessaires au maintien ainsi qu'au renouvellement de ces compétences.

L'innovation est par nature une activité risquée. L'émergence d'un paradigme scientifique et/ou technologique pose la question de l'évolution des bases de connaissances des firmes, qui doivent pour rester compétitives être en mesure d'acquérir les nouvelles connaissances sous la condition que celles-ci soient pertinentes. Parce que les firmes suivent des routines qui déterminent l'utilisation de leurs ressources cognitives, leur manière d'exploiter les connaissances nouvelles résulte de choix discrétionnaires et stratégiques. C'est pourquoi au-delà de la question de l'acquisition des connaissances, nous nous intéressons aux principes d'intégration des connaissances, *i.e.* l'activité qui consiste à combiner des connaissances dans le but de rendre une activité productive performante.

Parce que nous avons défini la connaissance à la fois comme une structure de co-relation et une structure interprétative, la base de connaissances des acteurs impliquées dans l'activité d'innovation doit être considérée comme un réseau de connaissances constituées d'éléments de base, reliés les uns aux autres. Ce réseau de connaissances est constitué à la fois de connaissances fondamentales (abstraites et générales) et de connaissances appliquées (concrètes et locales), la portée des premières étant plus étendue que pour les secondes. Plus particulièrement, nous avons identifié deux enjeux cognitifs liés à la connaissance fondamentale: un principe de verticalité et un principe de décontextualisation. L'objet du chapitre suivant est de montrer comment ces deux enjeux cognitifs liés à la production et à l'utilisation de la connaissance fondamentale jouent un rôle déterminant dans le processus d'intégration des connaissances à la fois dans les activités de recherche menées au sein des firmes et dans les relations entre les acteurs engagés dans des processus d'innovation.

Les principes d'intégration des connaissances

En caractérisant les firmes comme des processeurs de connaissances, nous mettons au premier plan la capacité des firmes à gérer leurs compétences et leurs ressources cognitives comme source de leurs avantages concurrentiels. Nous nous questionnons alors plus précisément sur les modalités de la gestion et de la construction des bases de connaissances des firmes. Confrontées à un changement de paradigme scientifique et/ou technologique, les firmes doivent être en mesure de réagir face à l'instabilité de leur environnement, ce qui suppose une réorganisation de leurs bases de connaissances. Or, les différentes propriétés de la connaissance présentées dans le précédent chapitre ont permis de montrer que l'acquisition et l'exploitation de connaissances était un processus coûteux en raison du caractère semi-public de la connaissance qui nécessite des processus de formalisation et d'apprentissage à la fois pour les producteurs et les utilisateurs de connaissances.

Ce chapitre a pour objet l'analyse des logiques qui sous-tendent l'acquisition et l'exploitation des connaissances. Dans ce but, nous identifions les principes d'intégration des connaissances définis comme la capacité des firmes à combiner l'ensemble de leurs savoirs afin de rendre performante une activité productive. L'intérêt de notre recherche est que nous analysons les principes d'intégration des connaissances en relation avec la nature des connaissances mobilisées dans les processus d'innovation. En nous concentrant sur les connaissances de nature fondamentale (abstraite et générale), nous avons soulevé deux enjeux cognitifs liés à la production et l'utilisation des connaissances de cette nature : un principe de décontextualisation et un principe de verticalité. De ces deux principes, nous proposons deux perspectives nouvelles pour l'étude des processus d'intégration des connaissances à la fois au sein de la firme et entre les firmes.

Afin d'établir nos propositions, nous développons dans un premier temps les différents éléments théoriques nécessaires à la compréhension des stratégies d'accumulation des compétences technologiques des firmes qui mettent en évidence que l'environnement technologique des firmes ainsi que leurs routines constituent un ensemble de contraintes et d'opportunités qui déterminent leurs stratégies technologiques (section 2.1). Ces différents éléments mis en évidence, nous développons dans un second temps le premier volet de notre analyse des processus d'intégration des connaissances : la cohérence technologique (section 2.2). Dans un troisième temps, nous traitons du second volet de notre analyse des processus d'intégration des connaissances : la dimension verticale des connaissances (section 2.3). L'étude de ces deux volets nous permettra enfin de développer deux approches nouvelles du processus d'intégration des connaissances, en appliquant d'une part la dimension verticale des connaissances à l'analyse des processus d'intégration des connaissances au sein de la firme et la cohérence technologique à l'analyse des processus d'intégration des connaissances entre les firmes.

2.1 Les stratégies d'accumulation des compétences technologiques

Afin de comprendre les stratégies d'accumulation des compétences technologiques, il est nécessaire de revenir brièvement sur les propriétés des technologies. La mise en évidence de l'existence de régime ou de paradigme technologique par les auteurs du courant évolutionniste (Nelson & Winter 1982, Dosi 1982, Orsenigo 1989) a permis de souligner les limites de la théorie économique traditionnelle dans son traitement des technologies. Selon la théorie économique standard, les connaissances scientifiques et technologiques sont un stock, disponible de façon identique pour tous les acteurs du marché. Ce positionnement analytique est lié (comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent) à l'assimilation des connaissances à de l'information, dont les propriétés relèvent des biens publics. Or, le fait de considérer les connaissances scientifiques et technologiques comme un ensemble donné de techniques exogènes ne permet pas de tenir compte d'une part du changement technologique et, d'autre part, de l'apprentissage relatif à l'utilisation de ces technologies. Ces deux dimensions (changement technologique et apprentissage) se comprennent dès lors que l'on tient compte des caractéristiques des connaissances scientifiques et techniques, à savoir l'incertitude liée au processus de création de connaissances, la complexité des connaissances mobilisées, le processus d'accumulation des connaissances

et la dimension tacite de la connaissance.

Le processus de création de connaissances est par nature incertain, dans la mesure où il est difficile de parfaitement prédire *ex ante* les résultats de la recherche. De plus, les connaissances mobilisées lors du processus de R&D sont diverses, certaines publiques (externes à la firme) et d'autres privées (internes à la firme) ce qui suppose un fort degré de coordination entre les différentes parties. Au-delà de la diversité des sources mobilisées lors du processus de création de connaissances, il existe également une diversité des domaines scientifiques et techniques mobilisés traduisant une complexité du processus de R&D. Les connaissances mobilisées présentent par ailleurs une dimension tacite, qui implique que le transfert de connaissances est un processus coûteux pour la firme, en raison de la nécessité de formaliser la connaissance. L'ensemble de ces propriétés implique que l'environnement technologique dans lequel les firmes d'une industrie opèrent est complexe. La théorie évolutionniste constitue dans cette perspective l'approche ayant contribué le plus largement à la prise en compte de la technologie comme facteur d'hétérogénéité des firmes. Les travaux précurseurs de Nelson & Winter (1982) ont permis de souligner l'existence d'une forme de déterminisme technologique dans la mesure où les firmes évoluent dans un environnement technologique qu'elles ne peuvent ignorer.

Comme le souligne Orsenigo (1989) "*the recognition of the tacit, cumulative, complex and uncertain nature of technology suggests that the growth of technical knowledge, far from being the outcome of smooth reaction to markets conditions, retains a strong autonomous, internal logic and does not proceed in any simple, linear way*" (p. 7). L'environnement technologique agit à la fois comme une source d'opportunités et de contraintes pour la firme qui conditionne ses choix technologiques et organisationnels. Il est une source de contraintes dans la mesure où la firme est conditionnée par sa base de connaissances passée qui détermine ses routines et capacités organisationnelles. Il est une source d'opportunités si la firme est capable, au regard de sa base de connaissances, de s'adapter au changement et ainsi de continuer à innover. Les auteurs du courant évolutionniste caractérisent plus particulièrement l'environnement technologique des firmes à travers la notion de régime technologique.

2.1.1 Les régimes technologiques

La notion de régime technologique permet de mettre en évidence les déterminants du changement technologique et des processus d'innovation dans une industrie. Cette no-

tion proposée par Nelson (1982) repose sur deux grands principes (qui dépendent de la nature de la technologie) : les conditions d'opportunité technologique et les conditions d'appropriation des connaissances. Par la suite, Malerba & Orsenigo (1993, 2000) ont enrichi cette notion en considérant un régime technologique comme la combinaison particulière de certaines propriétés fondamentales de la technologie : les opportunités technologiques, les conditions d'appropriation des connaissances, les conditions d'accumulation des progrès technologiques et les propriétés des bases de connaissances.

Les opportunités technologiques décrivent l'accessibilité des firmes à la connaissance, ainsi que le champ et la probabilité pour les firmes d'innover quel que soit le montant investi dans la recherche. Aussi, de fortes opportunités technologiques caractérisent-elles un environnement non contraint par la rareté et dans lequel les incitations à innover sont élevées. Ces opportunités peuvent être d'origine externe ou interne à la firme et sont en partie déterminées par les contraintes institutionnelles et organisationnelles qui affectent les relations entre les firmes (Orsenigo 1989). Aux conditions d'opportunité technologique s'ajoutent les *conditions d'appropriation des connaissances*. Celles-ci conditionnent les incitations à innover des firmes dans la mesure où elles déterminent les moyens pour les firmes de se protéger de l'imitation et de bénéficier de retours sur leurs investissements. Les conditions d'appropriation des connaissances diffèrent selon les secteurs et les domaines scientifiques et techniques qui y sont mobilisés.

La mise en évidence des *conditions d'accumulation des conditions technologiques* implique que les connaissances et les activités innovantes des firmes suivent une dépendance au sentier dans la mesure où les connaissances d'aujourd'hui reposent sur les connaissances d'hier et qu'elles déterminent les connaissances de demain. L'accumulation des connaissances est un concept central de la théorie évolutionniste qui se traduit plus particulièrement par la mise en évidence des notions de paradigmes technologiques et de trajectoires technologiques (Dosi 1982, 1988, Dosi & Nelson 2009). La notion de paradigme technologique est définie comme l'ensemble des modèles, des artefacts et des heuristiques qui permettent la résolution des problèmes sélectionnés par la firme, et qui dépendent à la fois d'un ensemble de principes dérivés des sciences et d'un ensemble de règles spécifiques destinées à acquérir de nouvelles connaissances. Tout paradigme repose sur une base de connaissances qui permet la résolution des problèmes sélectionnés. Au sein de ces paradigmes, il existe différentes trajectoires technologiques qui déterminent la direction dans laquelle les efforts en matière de R&D doivent être poursuivis pour résoudre les problèmes sélectionnés. Le régime technologique est ainsi composé de plusieurs paradigmes et tra-

jectoires technologiques qui révèlent l'existence d'un certain déterminisme technologique qui conditionne les activités innovantes des firmes. Comme le souligne Orsenigo (1989), "*technologies develop relatively ordered and autonomous paths following strongly finalised and selective directions*" (p. 8). Le sentier technologique auquel sont contraintes les firmes peut être redéfini lorsqu'apparaissent des discontinuités technologiques, donnant lieu à l'émergence de nouveaux paradigmes et trajectoires technologiques. Les bases de connaissances des firmes sont donc déterminantes dans la capacité des firmes à réagir face à ces nouvelles technologies.

Les *bases de connaissances*, qui constituent la dernière variable permettant de décrire le régime technologique selon Malerba & Orsenigo (1993, 2000), représentent l'ensemble des ressources et des compétences cognitives, ainsi que l'ensemble des procédures d'apprentissage qui relèvent des activités innovantes de la firme. Les bases de connaissances sont constituées de connaissances complexes, diverses dans leurs sources et dont le degré de codification peut être varié. Ces bases de connaissances déterminent les routines organisationnelles des firmes ce qui implique une différenciation des stratégies des firmes face au changement technologique. La considération analytique de la base de connaissances dans la théorie de la firme évolutionniste apporte un élément de réponse à la diversité des performances observées au sein d'une même industrie. Les sources d'hétérogénéité se trouvent au sein de la firme, dans son organisation, dans ses processus décisionnels, dans ses connaissances scientifiques et techniques. La distribution des connaissances scientifiques et techniques n'est pas homogène au sein d'une industrie, si bien que leurs bases de connaissances constituent l'un des piliers de leurs performances hétérogènes (Nesta 2001).

De la mise en perspective des régimes et des trajectoires technologiques, il apparaît que l'organisation de la base de connaissances des firmes constitue une variable déterminante de la capacité des firmes à réagir au changement technologique. C'est pourquoi nous allons nous intéresser plus particulièrement à la notion de diversification technologique qui permet d'aborder les éléments constitutifs de la base de connaissances des firmes.

2.1.2 La diversification technologique

Face à un environnement technologique instable, les firmes pour rester compétitives doivent être en mesure de décoder les nouvelles connaissances scientifiques et techniques susceptibles d'être intégrées à leur base de connaissances. Patel & Pavitt (1997) et Granstrand et al. (1997) se sont intéressés à la relation entre diversification technologique

et diversification des produits. Leurs travaux de nature empirique portant respectivement sur l'étude de 400 et 440 grandes firmes américaines, européennes et japonaises ont mis en évidence deux résultats principaux. D'une part, la diversification technologique au sein des grandes firmes est supérieure à celle de leurs marchés. D'autre part, il existe une distribution des compétences au sein de la firme qui n'est pas restreinte aux compétences centrales, comme cela a été montré par Prahalad & Hamel (1990). Parce que les technologies présentent des caractéristiques qui diffèrent de celles des produits, il est nécessaire pour les firmes de diversifier leurs compétences technologiques (Granstrand et al. 1997).

Les auteurs distinguent quatre types de compétences : les compétences centrales ou les compétences distinctes, les compétences de *background*, les compétences de niche et les compétences marginales. Les compétences distinctes ou centrales correspondent aux compétences qui donnent un avantage technologique à la firme face à la concurrence, aussi la firme attribue-t-elle une large part de ses ressources à ce type de compétences. Les compétences marginales donnent lieu à peu d'investissements, mais concernent des domaines technologiques pouvant se révéler être des opportunités technologiques futures majeures. Les compétences de *background* définissent les domaines technologiques qui permettent à la firme de coordonner et de profiter des changements technologiques dans la chaîne de production. Les compétences de niche enfin sont les compétences qui concernent un nombre très faible de domaines technologiques qui débouchent sur une position compétitive de niche. L'ensemble de ces compétences est distribué différemment selon les secteurs d'appartenance des firmes et permet notamment d'expliquer l'hétérogénéité qui caractérise les différents secteurs d'une économie.

La nécessité d'avoir des compétences technologiques ainsi distribuées résulte de l'existence de trois forces majeures : l'opportunité d'introduire de nouvelles technologies dans les produits et les systèmes de production afin d'améliorer leurs performances et leurs fonctionnalités, la pertinence continue des anciennes technologies et la coordination de l'innovation et du changement dans les principaux produits avec les changements complémentaires que cela implique dans le système de production et la chaîne d'approvisionnement (Granstrand et al. 1997, p. 9). Parce que l'environnement technologique des firmes est complexe et instable, les firmes doivent être capables d'identifier les nouvelles opportunités scientifiques et technologiques qui peuvent constituer une discontinuité technologique, d'où la nécessité de disposer de technologies diversifiées, permettant d'identifier, de comprendre et d'acquérir les nouvelles technologies nécessaires au processus d'innovation. Au-delà de l'identification des opportunités technologiques, la

diversification technologique permet de tenir compte de l'interdépendance des techniques qui est le résultat du processus d'accumulation des connaissances. Les connaissances d'aujourd'hui permettent de modifier et d'améliorer les produits et les technologies créés hier, de même que les systèmes de production dans lesquels sont engagés divers acteurs.

La prise en compte du changement technologique par les firmes conditionne la gestion de leur portefeuille technologique et par là même de leurs compétences. Comme le notent Patel & Pavitt (1997) "*management solves problems and makes improvements through step-by-step experimentation, in which changes are made in one feature or component at a time, and ends and means re-interpreted in the light of the subsequently observed changes. [...] This method is called 'learning' [...].*" (p. 143). Les procédures d'apprentissage des firmes face au changement technologique à travers le *learning by using, learning by doing* (Rosenberg 1982) permettent aux firmes de mesurer l'utilité d'une technologie en l'utilisant et en la pratiquant au travers d'un système d'essais-erreurs. Ces procédures d'apprentissage conditionnent les choix décisionnels des firmes dans la mesure où l'apprentissage de nouvelles technologies repose au préalable sur les ressources et compétences cognitives des firmes. Les auteurs constatent que les firmes, de façon générale, doivent disposer de compétences distribuées dans le but de saisir la complexité des produits et des systèmes de production, mais que l'évolution de ces compétences reste stable dans le temps, ce qui permet d'expliquer la différenciation des profils technologiques des firmes selon leurs secteurs d'activités. L'accumulation des connaissances suit une dépendance de sentier qui contraint le choix d'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques et techniques.

Des travaux de Patel & Pavitt (1997), Granstrand et al. (1997), nous retenons que les firmes sont contraintes, par leur environnement, à diversifier leurs technologies dans le but de saisir des opportunités technologiques, mais que cette diversification technologique reste stable au regard des bases de connaissances de firmes et de leurs procédures d'apprentissage. Au-delà des contraintes liées aux compétences passées et à l'environnement technologique, la construction des bases de connaissances des firmes doit être motivée par leur volonté d'être capables de renouveler leurs compétences technologiques dans le but d'innover. Ceci suppose une certaine logique dans les stratégies technologiques des firmes. Or, pour comprendre les logiques inhérentes aux stratégies d'accumulation des compétences technologiques des firmes, il est nécessaire d'analyser plus particulièrement les processus d'intégration des connaissances, que nous avons définis comme la capacité des firmes à combiner des connaissances dans le but de rendre performante une activité

productive (Criscuolo & Nesta 2011).

2.1.3 Vers une théorie de l'intégration des compétences technologiques

L'analyse de l'intégration des connaissances nous amène à considérer les logiques inhérentes à l'acquisition et à l'articulation des connaissances pour les acteurs engagés dans des processus d'innovation. Comme nous venons de le voir, les firmes diversifient leurs compétences technologiques dans le but d'acquérir de nouvelles connaissances afin d'innover, d'améliorer leurs systèmes de production, de même que leurs produits. Cette diversification des compétences se comprend d'autant plus que nous avons défini précédemment la firme comme un processeur de connaissances. Les sources des avantages compétitifs de la firme se situent dans ses bases de connaissances et dans la manière dont elles sont organisées. Or, les connaissances comme nous l'avons souligné précédemment sont complexes par leur nature et leur fonction. Les connaissances, parce qu'elles sont à la fois une structure d'interprétation et une structure de co-relation, nous ont conduit à définir les bases de connaissances des firmes comme un réseau de connaissances. Ce réseau de connaissances est constitué d'éléments de bases reliés les uns aux autres. La nature et la compréhension des liens qui unissent ces divers éléments réside notamment dans la prise en compte de la nature de la connaissance : fondamentale (abstraite et générale) ou appliquée (concrète et locale). Les connaissances fondamentales, parce qu'elles sont abstraites et générales, révèlent un plus grand nombre de relations entre les différentes variables d'un phénomène à expliquer. Dans le chapitre précédent, nous avons identifié deux enjeux cognitifs liés à la production et à l'utilisation des connaissances de nature fondamentale : un principe de verticalité et un principe de décontextualisation. Ceci n'est pas neutre dès lors que l'on s'intéresse au processus d'intégration des connaissances, autrement dit à la capacité des firmes à combiner leurs connaissances dans le but de rendre performante une activité productive.

La décontextualisation des connaissances, rendue possible par les progrès scientifiques de ces dernières décennies, a favorisé l'émergence de nouvelles entreprises spécialisées dans les phases amont des activités de R&D, donnant lieu à une nouvelle division intellectuelle du travail, chaque acteur se spécialisant dans les tâches pour lesquelles il dispose d'avantages comparatifs (Arora & Gambardella 1994a). Si la production de connaissances abstraites et générales facilite l'articulation des connaissances entre les divers acteurs engagés dans des activités de R&D, cette nouvelle organisation de la recherche suppose

néanmoins une certaine redondance des savoirs entre les firmes dans la mesure où elles doivent disposer d'une certaine capacité d'absorption afin de pouvoir comprendre, assimiler et exploiter les connaissances externes. Autrement dit, nous soutenons qu'une fois validée une connaissance dans un champ de production, le choix pour une firme d'intégrer cette connaissance doit relever de choix stratégiques qui ont un impact sur sa performance.

Le choix pour une firme de s'orienter dans des activités productives a fait l'objet de nombreux travaux dont l'origine se trouve dans l'ouvrage de Penrose (1959). Celle-ci met en évidence que les firmes choisissent généralement d'entrer sur des marchés qui sont proches de leurs activités existantes dans le but de bénéficier des ressources dans lesquelles elles disposent d'un avantage compétitif. La croissance d'une firme n'est pas le résultat de la somme de ses ressources mais de la manière dont elles sont combinées, soulignant ainsi l'importance de la coordination entre les ressources productives et les ressources managériales de la firme. Les travaux de Teece et al. (1994), à travers la notion de cohérence, soulignent que les firmes ne diversifient pas leurs activités de manière aléatoire mais qu'elles concentrent leurs activités dans des domaines qui sont liés. Bien que mettant en évidence l'importance des compétences technologiques de la firme, la notion de cohérence chez Teece et al. (1994) est exclusivement analysée sous l'angle des marchés. Or, comme le souligne Nesta (2001) " la problématique de la diversification [...] n'est pas laissée aux seuls phénomènes marchands (*i.e.* des produits). Elle s'applique d'abord aux compétences scientifiques et techniques des firmes" (p. 118). C'est ainsi que d'une analyse de la cohérence des marchés, la littérature économique s'est par la suite enrichie du concept de cohérence technologique, qui identifie la complémentarité des services rendus par les technologies composant le portefeuille technologique d'une firme (Nelson 1991, Nesta & Saviotti 2005).

La notion de cohérence technologique nous semble pertinente dès lors que l'on s'intéresse aux logiques qui sous-tendent l'intégration des connaissances au sein de la firme. La complémentarité identifiée par la notion de cohérence technologique souligne l'intensité d'utilisation conjointe de deux technologies dans le but d'accomplir une tâche productive. Autrement dit, le choix pour une firme d'intégrer de nouvelles connaissances ne relève pas d'un processus aléatoire mais de sa volonté de bénéficier de complémentarités technologiques en vue de créer des synergies productives. Par conséquent, nous identifions la cohérence technologique comme le premier volet de l'analyse de l'intégration des connaissances.

Un autre volet nous semble tout aussi nécessaire à l'analyse de l'intégration des connaissances; il réside dans le principe de verticalité qui découle de la nature même des connaissances fondamentales. Les connaissances fondamentales, parce qu'elles ont une portée plus large que des connaissances plus appliquées, permettent l'intégration des connaissances passées en favorisant une meilleure compréhension des problèmes posés aux individus (Popper 1979). Ceci n'est pas neutre lorsque l'on s'intéresse aux industries de haute technologie dans lesquelles l'émergence d'un nouveau paradigme scientifique et technologique donne lieu à la création de nouvelles connaissances qui peuvent être source d'une meilleure compréhension de phénomènes jusqu'alors incompris ou compris partiellement. Les connaissances fondamentales, parce qu'elles permettent de mettre en relation des phénomènes *a priori* distants, doivent être source d'innovation en permettant d'identifier au sein des bases de connaissances des firmes de nouvelles combinaisons technologiques. Par conséquent, nous identifions la dimension verticale des connaissances fondamentales comme le second volet d'analyse de l'intégration des connaissances.

Parce que nous avons défini la firme comme un processeur de connaissances, nous nous intéressons aux modalités d'organisation des activités de recherche au sein des industries de haute technologie. L'émergence d'un nouveau paradigme scientifique et/ou technologique pose la question de l'évolution des bases de connaissances des firmes, qui pour rester compétitives doivent être en mesure d'acquérir les nouvelles connaissances sous la condition que celles-ci soient pertinentes. Il s'agit alors d'évaluer la pertinence de ces nouvelles connaissances ce qui suppose de s'intéresser au processus d'intégration des connaissances. Les firmes sont contraintes dans leurs choix technologiques par la nature cumulative des connaissances, leur processus d'apprentissage et une dépendance au sentier. C'est pourquoi la manière d'exploiter les connaissances doit être conditionnée par la capacité des firmes à combiner, autrement dit à intégrer, les différentes connaissances nécessaires aux activités de R&D. L'intérêt de notre recherche réside dans la prise en compte de l'hétérogénéité des connaissances qui diffèrent par leur nature. En nous concentrant sur la nature fondamentale des connaissances, nous identifions deux principes d'intégration des connaissances: la cohérence technologique et la dimension verticale des connaissances.

Aussi, dans un premier temps développons-nous le concept de cohérence technologique (section 2.2) pour dans un second temps discuter du concept de dimension verticale des connaissances (section 2.3). La mise en évidence de ces deux concepts nous permettra ainsi

de développer deux problématiques nouvelles du processus d'intégration des connaissances qui ont des conséquences à la fois dans les activités de recherche menées au sein des firmes et entre les firmes (section 2.4).

2.2 La cohérence : premier volet de l'intégration technologique

2.2.1 Les principes d'économie de champ et de cohérence des marchés

Les travaux de Teece et al. (1994) marquent l'intérêt grandissant porté par les économistes à la notion de cohérence. Pour ces auteurs, les attributs essentiels de la grande firme contemporaine sont : (i) son portefeuille de produits (par opposition aux firmes mono-produit), (ii) la distribution non aléatoire des produits de la firme, (iii) la relative stabilité de ce portefeuille (p. 2). Partant de ce constat, les auteurs soulignent qu'il existe une certaine cohérence dans les stratégies de diversification des grandes firmes et cherchent à comprendre les raisons de cette cohérence. Selon eux, la cohérence s'explique par le degré de connexion qui existe entre les différentes activités de la firme. Une grande firme est cohérente lorsque *'its lines of business are related, in the sense that there are certain technological and market characteristics that are common to each. A firm's coherence increases as the number of common technological and market characteristics found in each product line increases. Coherence is thus a measure of relatedness'* (Teece et al. 1994, p. 4)¹. Afin de mesurer le degré de connexion entre les différentes activités de la firme, les auteurs utilisent le principe de survivance (Stigler, 1968) selon lequel seules les activités dont les caractéristiques communes sont importantes sont fréquemment combinées. Le degré de connexion, autrement dit le degré de cohérence, mesure l'intensité de la mobilisation conjointe de deux activités au sein de la firme.

Selon la définition de Teece et al. (1994), la cohérence repose sur l'existence de caractéristiques communes aux technologies mobilisées dans les différents processus de production, d'une part, et aux marchés sur lesquels la firme est présente, d'autre part. En soulignant l'existence d'un certain degré de connexion entre les différentes activités d'une firme, les auteurs apportent une justification théorique à l'existence d'économies de

¹Le terme de *relatedness* employé par les auteurs, s'il permet de mettre en évidence l'existence de liens entre les différentes activités de la firme, ne permet pas de saisir la nature de ces liens. Nous revenons sur ce point dans la suite de cette section.

champ. Comme ils le soulignent, les théories néoclassiques du champ de l'organisation industrielle n'apportent aucun éclairage sur les implications organisationnelles qui découlent des stratégies de diversification des firmes. Selon leurs termes, "*such theories rarely explain why a set of contractual relationships among specialist firms could not accomplish the same objectives.[...] in standard treatments the organizational dimensions of the joint cost functions $c(x_1, x_2)$ are never explained. The amalgamation implied by the cost function could be accomplished by a variety of organizational mechanisms.*" (p. 10). L'apport des auteurs est l'analyse de cette variété de mécanismes organisationnels qui sous-tendent le degré de cohérence existant entre les différentes activités de la firme.

2.2.1.1 Les déterminants de la cohérence

En s'appuyant sur les travaux de Chandler (1977, 1990) et de Teece (1980, 1982, 1986), les auteurs conçoivent une théorie de la cohérence de la firme multiproduits, dont les déterminants sont constitués par un ensemble de facteurs internes et externes à la firme. Ces facteurs sont regroupés au sein de trois variables principales : (a) la capacité d'apprentissage des firmes, (b) la dépendance au sentier des firmes, celle-ci comprenant les compétences de la firme, la détention d'actifs complémentaires et les opportunités technologiques et (c) l'environnement de sélection des firmes. L'apprentissage des firmes (lent ou rapide) repose sur la nature des routines idiosyncratiques à la firme, ainsi que sur les opportunités technologiques qui s'offrent à elle. La capacité d'apprentissage des firmes indique que les firmes doivent être en mesure de suivre l'évolution technologique de leur secteur d'appartenance. La dépendance au sentier (étroite ou large) explicite l'idée selon laquelle la firme est contrainte dans ses choix au regard de ses compétences accumulées, de l'état de ses actifs complémentaires et des opportunités technologiques. L'environnement de sélection (fort ou faible) caractérise l'environnement compétitif interne et externe de la firme au regard de ses activités de production à la fois en termes de produits et de marchés.

Le degré de cohérence des grandes firmes se définit alors comme le résultat des interactions entre ces trois classes de variables. Sur la base de ces critères, les auteurs établissent une typologie des différentes formes organisationnelles (les firmes diversifiées, les firmes verticalement intégrées, les firmes diversifiées cohérentes, les conglomérats, les firmes en réseau et les firmes creuses). En présence d'un environnement de sélection faible, les formes organisationnelles présentes au sein d'une même industrie sont nombreuses, la forme conglomérale demeurant toutefois dominante. A l'inverse, lorsque l'environnement

de sélection est fort, la forme conglomérale a peu de chance de survivre car les firmes sont poussées à se concentrer sur ce qu'elles savent bien faire. Ainsi, l'environnement de sélection constitue la variable la plus discriminante dans la mesure où un environnement compétitif fort conditionne les choix des firmes vers leurs compétences centrales.

En expliquant le degré de cohérence comme le résultat de l'interaction des différentes variables internes et externes à la firme, les auteurs apportent une justification théorique à l'existence d'économies de champ. Une firme choisit généralement d'entrer sur un nouveau marché dont les caractéristiques sont proches de celles de ses activités existantes, dans le but de bénéficier des compétences et des actifs complémentaires qui peuvent être mobilisés dans la production conjointe des deux activités. La notion de compétence se trouve ainsi au cœur de la théorie de la cohérence proposée par Teece et al. (1994). Les compétences caractérisées comme un ensemble de compétences technologiques différenciées, de routines et de capacités organisationnelles déterminent le succès d'une firme à se diversifier dans plusieurs lignes de produits. Les auteurs soulignent ainsi que *"in essence, competence is a measure of a firm's ability to both solve technical and organizational problems. It isn't product specific. The presence of such competences open possibilities for multiproduct activity"* (p. 18). Par conséquent, la force compétitive d'une firme dans une industrie est une fonction de ses compétences techniques et organisationnelles. Les firmes considérées comme creuses, *i.e.* des firmes sans compétences techniques, ont ainsi peu de chances de survivre face à la concurrence.

La diversification des firmes dans différentes activités résulte d'une organisation non aléatoire de ces activités, l'ajout d'une nouvelle activité s'effectuant au voisinage des activités existantes. La cohérence des marchés telle qu'elle est proposée par Teece et al. (1994) vient ainsi contredire l'analyse économique traditionnelle selon laquelle l'accès des firmes à de nouveaux marchés et à de nouvelles technologies s'effectue instantanément et sans coût. La cohérence des marchés s'explique par la qualité des connexions entre les différentes activités de la firme, appréhendée par un ensemble de mécanismes organisationnels qui mettent en évidence d'une part l'importance des conditions environnementales dans laquelle la firme évolue et d'autre part la dépendance au sentier qui conditionne les choix de la firme. Si cette analyse de la cohérence apporte des éléments d'analyse importants des diversifications des firmes, elle reste néanmoins tributaire de l'opacité du terme de *relatedness*. Le degré de connexion résulte en effet de caractéristiques communes aux technologies et aux marchés mais la nature de ces caractéristiques n'est pas explicitée.

2.2.1.2 Les limites de leur analyse

L'analyse de Teece et al. (1994) laisse supposer que l'existence des connexions entre les différentes activités résulte d'une certaine similarité des marchés dans laquelle la firme évolue. C'est en raison de cette similarité supposée que les firmes peuvent partager leurs compétences et leurs actifs complémentaires dans différentes activités. La gestion des compétences constitue ainsi une des clés de l'analyse des stratégies de diversification des firmes. Toutefois, Teece et al. (1994) n'apportent aucun éclairage sur les raisons qui permettent de comprendre cette similarité des marchés. Cette opacité résulte certainement de leur construction théorique trop globalisante qui mentionne tantôt les activités de la firme, tantôt ses compétences, intégrant l'ensemble des conditions environnementales, technologiques et institutionnelles à la firme. Par ailleurs, la forme organisationnelle décrivant le degré de cohérence des firmes est analysée à un instant t . La nature statique de la théorie de la cohérence présentée suggère une certaine ambiguïté des stratégies de diversification des firmes. En effet, dans la mesure où l'apprentissage des firmes joue un rôle essentiel dans la capacité des firmes à renouveler leurs actifs technologiques en fonction des opportunités technologiques et marchandes, le degré de cohérence ne devrait-il pas évoluer au regard des stratégies d'accumulation des compétences? Cette question est complexe dans la mesure où, d'une part, il apparaît que les firmes accumulent des connaissances au voisinage de leurs connaissances existantes mais que, d'autre part, cette accumulation des connaissances peut évoluer au regard du degré de compréhension et d'intégration des connaissances scientifiques et techniques.

C'est dans cette perspective que l'analyse économique s'est enrichie de travaux portant sur la cohérence technologique des firmes et de l'évolution du degré de cohérence au regard du cycle de vie de la technologie. Cette thématique de recherche initiée par les travaux de Nesta (2001) permet d'étudier les stratégies de diversification technologique par la description des services rendus par les technologies. Le degré de connexion n'est alors plus analysé sous l'angle de la diversification marchande mais de la diversification technologique. Le degré de cohérence technologique est appréhendé en opérant une distinction entre la similarité et la complémentarité des services rendus par les technologies. En analysant la qualité des connexions entre les différentes technologies composant le portefeuille technologique de la firme il est possible de mieux comprendre, d'une part, les modalités d'intégration des compétences technologiques et, d'autre part, d'analyser les stratégies de diversification en tenant compte du changement technologique.

En investissant le concept de cohérence technologique, Nesta (2001, 2008), Nesta & Dibiaggio (2003) et Nesta & Saviotti (2005) reviennent sur la notion de *relatedness* introduite par Teece et al. (1994). En soulignant que les compétences technologiques sont sous-jacentes aux activités des firmes, Nesta (2001) cherche plus précisément à comprendre les relations qui existent entre les différentes technologies qui composent le portefeuille technologique des firmes. Les stratégies de diversification technologique sont, comme nous l'avons souligné précédemment, un processus non aléatoire qui relève de choix discrétionnaires, contraint par les opportunités technologiques ainsi que par les processus d'apprentissage des firmes. Dans ce contexte, le concept de cohérence des marchés semble aisément s'appliquer à l'analyse des compétences technologiques des firmes. L'intérêt de ces travaux, tant théoriques que quantitatifs, réside dans la meilleure compréhension des principes qui sous-tendent le concept de *relatedness* en cherchant à expliquer dans quelles mesures deux technologies sont connectées.

2.2.2 La cohérence technologique

Sur la base des travaux de Saviotti (1986, 1988), qui décrivent les technologies au regard (i) de leurs caractéristiques et (ii) des services fournis par lesdites technologies, Nesta (2001) caractérise la base de connaissances de la firme au regard des différentes combinaisons de technologies présentes et utilisées par les firmes. En effet, comme le souligne Saviotti (1988) “*each technology will have its own internal structure. [...] Different technologies have different internal structures. However, some technologies with different internal structures perform similar functions. The characteristics representing a given technology can therefore be divided into those which describe the internal structure and those which describe the functions performed by the users of a technology*” (p. 557-559). En se fondant sur les différentes classes technologiques mobilisées dans les brevets détenus par les firmes², Nesta (2001) mesure le nombre de combinaisons technologiques existantes pour chaque brevet. Autrement dit, à chaque brevet est associé un vecteur technologique et chaque vecteur définit une combinaison technologique particulière.

Suite à cette étape de description de structuration des savoirs de la firme (en d'autres termes la description des caractéristiques des technologies détenues par les firmes), Nesta (2001) s'intéresse aux nombres de co-occurrences technologiques présentes dans la base de

²Ces travaux se fondent sur la base de données *Derwent Biotechnology Abstract* (DBA) dédiée aux biotechnologies, chaque brevet de cette base étant caractérisé selon 30 classes technologiques prédéterminées et constantes dans le temps.

connaissances des firmes procédant ainsi à une seconde étape relative à la description des services rendus par les technologies. En mesurant les co-occurrences technologiques de deux technologies, Nesta (2001) s'intéresse à la relation qui les lie. Parce qu'un brevet peut être assigné à différentes classes technologiques, l'auteur détermine pour chaque classe technologique, le nombre de co-occurrences technologiques de deux technologies i et j avec toutes les autres classes technologiques obtenant ainsi une matrice carré symétrique qui détermine l'ensemble de couples de technologies possibles. En retranscrivant les combinaisons de technologies prises deux à deux, l'auteur part de l'hypothèse que l'utilisation conjointe de deux technologies n'est pas un processus univoque. Deux technologies peuvent être utilisées conjointement d'une part parce qu'elles partagent en commun des variables qui facilitent leur articulation et d'autre part parce qu'il est nécessaire de mobiliser ces deux technologies pour obtenir des synergies productives. Deux états sont alors distingués pour appréhender la relation qui lie deux technologies : la similarité et la complémentarité.

2.2.2.1 La similarité des services rendus par les technologies

La similarité, relative à un couple de technologies, comme le souligne Nesta (2001) "n'appréhende pas la similarité de la *nature* des technologies mais porte sur la similarité des *services* rendus par ces technologies" (p. 162). Cette similarité des services rendus par les technologies est mesurée en fonction de leurs profils de co-occurrences technologiques. En d'autres termes, les technologies i et j sont d'autant plus similaires qu'elles co-occurrent fréquemment avec les autres technologies ($k, l \dots$). Basée sur l'indice du cosinus, la mesure de la similarité permet de calculer la distance qui sépare deux technologies ce qui révèle les technologies qui sont au moins partiellement substituables. En effet, deux technologies i et j sont d'autant plus substituables qu'elles sont utilisées indifféremment avec d'autres. Cette première mesure de la similarité des services rendus par les technologies permet de rendre compte de l'une des dimensions de l'espace cognitif de la firme.

2.2.2.2 La complémentarité des services rendus par les technologies

La seconde dimension caractérisant l'espace cognitif de la firme relève de la complémentarité des services rendus par les technologies. C'est cette mesure de la complémentarité qui permet de déterminer le degré de cohérence de la firme. De même que pour la similarité, la complémentarité est relative à un couple de technologies. Par le terme de complémentarité, Nesta (2001) définit "des connaissances dont l'utilisation conjointe

permet la réalisation d'opérations scientifiques et techniques particulières, irréductibles à l'utilisation indépendante des deux connaissances. Autrement dit, deux connaissances sont complémentaires quand leur mobilisation conjointe permet de mettre en relation des éléments initialement indépendants" (p. 162). La technologie *a* est complémentaire de la technologie *b* si l'utilisation conjointe de ces deux technologies est nécessaire pour produire la technologie *c*. La complémentarité ne s'exprime par conséquent que dans l'utilisation conjointe des deux technologies ce qui suppose de s'intéresser à l'intensité de liaison de ces deux technologies. Basée sur la méthodologie de Teece et al. (1994), Nesta (2001) mesure le degré de complémentarité en comparant la fréquence des co-occurrences technologiques observées avec une valeur théorique calculée sous l'hypothèse d'indépendance entre les deux technologies. L'intérêt de cette mesure est qu'elle reflète la dépendance symétrique de deux technologies en ce sens que la complémentarité de la technologie *a* à la technologie *b* est identique à la complémentarité de la technologie *b* à la technologie *a*. C'est cette mesure de la complémentarité qui permet de mettre en évidence le degré de cohérence de la firme.

2.2.2.3 Le degré de cohérence des firmes

Telle qu'elle est analysée dans les travaux de Teece et al. (1994), la cohérence de la firme est d'autant plus grande que ses activités sont connectées. Pour autant, l'interrogation demeure quant aux raisons qui permettent d'expliquer la qualité des connexions entre les différentes activités de la firme. Les activités sont-elles reliées (*related*) en raison de leur similarité ou de leur complémentarité? Avec cette question, on identifie de manière implicite le positionnement des auteurs. La cohérence repose sur un ensemble de variables composites (les compétences, les actifs complémentaires, la forme organisationnelle) qui résulte de la combinaison des activités de la firme menant à des économies de champ. Dans le cadre des travaux de Nesta (2001, 2008), la cohérence est identifiée non plus comme un processus de combinaison des activités mais comme le degré de complémentarité des services rendus par les technologies au sein de la firme. Autrement dit, la cohérence révèle l'état des complémentarités technologiques mobilisées par la firme. La firme est d'autant plus cohérente qu'elle développe des compétences dans des technologies qui sont complémentaires.

En identifiant la complémentarité des services rendus par les technologies, Nesta (2001) donne un sens à la notion de *relatedness*. En effet, l'auteur fait l'hypothèse que deux

technologies sont reliées, autrement dit complémentaires, si elles permettent des synergies productives favorisant la création de connaissances. En ce sens, la complémentarité des connaissances rejoint l'idée d'intégration des connaissances de Grant (1996). Selon ce dernier l'intégration des connaissances est le processus selon lequel *"if Grant and Spender wish to write a joint paper together, efficiency is maximized not by Grant learning everything that Spender knows (and vice versa), but by establishing a mode of interaction such that Grant's knowledge is integrated with Spender's knowledge [...] while minimizing the time spent transferring knowledge between them"* (p. 114). En d'autres termes, l'intégration des connaissances repose sur la coordination et le partage des connaissances dans le but de produire. C'est donc le produit de l'utilisation conjointe des connaissances qui détermine la réussite du processus d'intégration des connaissances.

En étudiant la relation entre le degré de cohérence et les stratégies d'accumulation des compétences technologiques, Nesta (2001) montre que l'attention portée aux complémentarités technologiques évolue au regard de l'environnement technologique de la firme. Dans ce but, l'auteur calcule deux mesures supplémentaires : le degré de diversification technologique et le degré de spécialisation technologique. Les résultats de ces travaux quantitatifs montrent que les stratégies d'accumulation des compétences s'alternent successivement entre des phases d'exploration et d'exploitation des compétences technologiques (March 1991). Dans un contexte d'instabilité technologique, les firmes préfèrent diversifier leurs connaissances afin de ne pas s'enfermer dans une position de *lock-in* et ainsi acquérir des compétences nouvelles relatives à une phase d'exploration des connaissances. L'environnement technologique se stabilisant, les firmes sont davantage en mesure d'identifier les complémentarités technologiques, donnant lieu à une seconde phase d'exploitation des connaissances. Les firmes se spécialisent dans les compétences révélant un avantage compétitif (Brusoni et al. 2001) et se concentrent sur la mise en cohérence de leur capital cognitif. En d'autres termes, avec l'affirmation des complémentarités technologiques, les apprentissages d'exploitation construisent positivement la cohérence des connaissances de la firme.

Par conséquent, nous identifions l'intégration des connaissances comme le processus permettant une diversification cohérente des connaissances au sein de la firme. Dans le cadre d'une activité productive, les firmes identifient et intègrent des connaissances qui génèrent des complémentarités technologiques. Cette définition de la cohérence technologique offre l'avantage de distinguer, d'une part, les technologies détenues par les firmes et, d'autre part, l'utilisation qualitative de ces technologies. Les firmes n'intègrent

pas des technologies de manière purement aléatoire mais construisent leur portefeuille de compétences technologiques dans le but d'obtenir des synergies productives (Penrose 1959). Une firme est d'autant plus intégrée que sa base de connaissances est cohérente. La cohérence de la base de connaissances de la firme n'est pas un phénomène atemporel mais résulte des stratégies d'apprentissage des firmes, qui relèvent des conditions environnementales dans lesquelles les firmes évoluent. En considérant l'intégration technologique comme le processus relatif à la mise en cohérence des connaissances de la firme se pose alors la question de son impact sur la performance des firmes. Car comme le souligne Nesta (2001), "la difficulté de la théorie de la cohérence est qu'elle ne peut se comprendre qu'en relation avec une certaine mesure de la performance, car au final, l'utilité d'un tel concept serait bien vaine si elle n'impliquait quelque propension à l'efficacité économique des firmes" (p. 132).

2.2.3 Cohérence et performance

Teece et al. (1994), dans leurs travaux sur la cohérence des marchés montrent qu'une firme est d'autant plus performante que son degré de cohérence est élevé. En raison des économies de champ résultant de la combinaison des activités de la firme, les firmes cohérentes sont ainsi plus enclines à survivre dans une industrie. Si la relation positive entre la cohérence et la performance est supposée, celle-ci n'est pas mesurée par les auteurs. Des travaux précédents de nature quantitative ont démontré une relation positive entre les stratégies de diversification dans des activités liées et la performance des firmes. Rumelt (1974), en examinant la diversification de 246 grandes firmes américaines au niveau de leurs marchés, montre que les firmes adoptant une diversification connectée ont une meilleure performance que des firmes aux marchés éclatés. Par la suite, les travaux de Scott & Pascoe (1987) et de Scott (1993), en étudiant la diversification de la R&D de grandes firmes américaines, montrent l'existence d'une certaine "finalité" (*purposiveness*) des firmes à diversifier leurs programmes de recherche. En exploitant des complémentarités dans des produits liés, les stratégies de diversification de la R&D ont un impact positif sur la productivité des firmes.

La question de la connaissance comme facteur de performance des firmes a fait l'objet d'un programme de recherche considérable depuis les travaux de Griliches (1979), résumé dans Griliches (1998). Ce programme de recherche démontre l'existence d'une relation systématique et significative entre le stock de connaissances détenu par la firme et sa performance, analysée à la fois en termes de productivité, de propension à innover et de

valeur boursière de la firme. Si les premiers travaux de Griliches (1979, 1986) sont un apport considérable à la théorie économique et bien que distinguant la recherche fondamentale de la recherche appliquée, l'analyse de la connaissance reste cantonnée à un stock de connaissances basée sur les dépenses de R&D. Ces travaux se sont par la suite enrichis d'une série de recherches reconnaissant l'existence d'externalités liées à la production de connaissances (Griliches 1992, Jaffe 1986, 1989, Griliches & Lichtenberg 1984, Jaffe 1989, Jaffe et al. 2000). Si ces divers travaux posent la question du transfert de connaissances, les modalités d'intégration de la connaissance ne sont pas envisagées. En effet, le caractère hétérogène des connaissances n'est pas pris en compte, le capital de connaissance de la firme étant considéré comme la somme de ses connaissances homogènes (Nesta 2008). Aussi, les travaux portant sur la cohérence technologique et la performance enrichissent-ils la théorie économique en considérant la dimension qualitative de la connaissance comme facteur de performance. Parce que la connaissance est de nature diverse, la combinaison des diverses connaissances scientifiques et techniques doit faire l'objet d'une attention soutenue de la part des firmes.

Nesta & Saviotti (2005) et Nesta (2008) se sont intéressés à la relation entre la base de connaissances et la performance des firmes. Dans les premiers travaux, la performance relève de la propension des firmes à innover, tandis que dans les seconds la performance relève de la productivité des firmes³. La base de connaissance est caractérisée selon son degré de diversité technologique et son degré de cohérence technologique⁴. Si le rôle de la diversité technologique ne relève pas d'un consensus, positif dans le cadre de la première étude, négatif dans la seconde, la cohérence technologique constitue un facteur déterminant de la performance des firmes dans les deux études. Les firmes aux bases de connaissances intégrées sont plus performantes que les firmes aux bases de connaissances non intégrées. Cette meilleure performance résulte du fait qu'en combinant des domaines de compétences donnant lieu à des complémentarités technologiques, les firmes peuvent bénéficier d'économies de champ ainsi que d'externalités internes (positives) de connaissances. De plus, les coûts de coordination se trouvent réduits comparativement aux firmes qui doivent coordonner des domaines de compétences non liés.

Dans une autre série de travaux, les auteurs démontrent l'impact de la cohérence tech-

³L'étude de Nesta & Saviotti (2005) porte sur les firmes appartenant au secteur des biotechnologies, tandis que l'étude de Nesta (2008) porte sur 156 grandes firmes mondiales.

⁴L'étude de Nesta & Saviotti (2005) s'intéresse également aux externalités de connaissances considérant à la fois les externalités de type interne et externe, l'étude de Nesta (2008) prend également en compte la mesure portant sur le stock de connaissances des firmes.

nologique sur la valeur boursière des firmes appartenant aux secteurs des biotechnologies (Nesta & Saviotti 2006*b,a*). Tenant compte à la fois du stock de connaissances détenu par les firmes et du degré de cohérence technologique, les résultats indiquent un effet positif et significatif de ces deux variables sur la valeur boursière des firmes. Si le stock de connaissances des firmes est un indicateur d'efficience sur les marchés financiers, la manière dont les firmes intègrent leurs connaissances se révèle être un facteur tout aussi déterminant. Dans une approche dynamique, Piscitello (2005) s'est intéressée à la relation entre la performance des firmes et leur cohérence, celle-ci étant ici comprise comme le degré de connexion entre les différentes compétences technologiques de la firme et les activités qui en découlent. L'auteur considère en effet que le degré de diversification technologique et le degré de diversification des produits sont intrinsèquement liés et que ce degré de connexion influe sur la performance des firmes à innover. Comme le souligne l'auteur "*companies that prove to be able to explore and exploit synergic relationships between their competencies and downstream activities are more likely to innovate more and to reach a superior competitive advantage*" (Piscitello 2005, p. 141).

Calculant la cohérence selon la mesure de la survivance selon Teece et al. (1994), Breschi et al. (2003) et Nesta & Saviotti (2005) montrent, d'une part, que la diversification de produits a un effet positif sur la performance des firmes et, d'autre part, que la diversification technologique a un effet positif et significatif sur la capacité des firmes à innover, de même que sur leur capacité à accroître leur cohérence. Ces travaux soulignent la vision séquentielle d'acquisition de compétences technologiques, dans la mesure où les firmes acquièrent de nouvelles compétences afin d'entrer sur de nouveaux marchés. Suite à cette première phase, les firmes qui intègrent ces nouvelles connaissances cherchent à identifier les compétences susceptibles de donner lieu à de nouveaux produits dont les technologies sont liées, conduisant à un besoin nouveau de compétences technologiques et ainsi de suite. Par conséquent, les firmes les plus performantes sont celles qui seront capables d'adopter des stratégies de diversification soutenue et qui maintiennent et accroissent leur degré de cohérence sur la durée.

Pour conclure, l'étude de la cohérence comme premier volet de l'intégration des compétences technologiques permet de tenir compte du caractère intangible des connaissances, en ce sens que les connaissances scientifiques et techniques sont identifiées en fonction des services qu'elles rendent. En identifiant la complémentarité des services rendus par les technologies (c'est-à-dire le fait que l'utilisation conjointe de deux technologies permet la réalisation d'opérations scientifiques et techniques particulières,

irréductibles à l'utilisation indépendante des deux connaissances), les travaux portant sur la cohérence technologique donnent un sens à la notion de *relatedness*. Les compétences technologiques sont liées en raison de leur complémentarité. Les firmes aux bases de connaissances intégrées, *i.e.* présentant un fort degré de cohérence technologique, bénéficient d'économies de champ ainsi que d'une baisse des coûts liée à la coordination des activités les rendant par conséquent plus performantes que les firmes aux bases de connaissances non intégrées.

Ce premier volet relatif à l'intégration des compétences technologiques a permis de mettre en évidence le caractère non aléatoire de l'organisation des connaissances au sein de la firme. Les firmes combinent leurs connaissances en vue de générer des complémentarités technologiques, autrement dit des synergies productives. Cette organisation non aléatoire repose sur la capacité des firmes à articuler l'ensemble des savoirs qui composent leurs bases de connaissances. Or, en distinguant les connaissances fondamentales des connaissances appliquées, nous avons mis en évidence le principe de verticalité qui caractérise les connaissances fondamentales. Ces connaissances parce qu'elles sont de nature abstraite et générale permettent de mettre en relation un plus grand nombre d'éléments *a priori* distants qui peuvent favoriser la résolution des problèmes que la firme se pose. Nous supposons que cette propriété de la connaissance fondamentale a un impact quant aux activités de recherche menées par les firmes. En effet, la capacité des firmes à organiser leurs savoirs relève de leurs capacités organisationnelles. Ces capacités organisationnelles correspondent au savoir-faire des firmes dans leurs domaines d'activités (Loasby 1998). Parce que les connaissances fondamentales permettent de faire des liens entre les différents savoirs qui constituent la base de connaissances des firmes, nous supposons que la détention de ce type de connaissances favorise l'identification des complémentarités technologiques nécessaires à l'activité productive. L'objet de la section suivante a pour but de mettre en évidence la dimension verticale des connaissances comme le second volet de l'intégration des compétences technologiques.

2.3 La dimension verticale des connaissances : second volet de l'intégration technologique

Le but de cette section est de montrer en quoi la détention d'un stock de connaissances fondamentales constitue une capacité organisationnelle favorisant les processus d'intégration des connaissances. En définissant la firme comme un ensemble de routines

et de compétences dont les réponses aux problèmes posés résident dans l'apprentissage et la recherche, les auteurs du courant évolutionniste ont permis de souligner qu'au-delà des hypothèses traditionnelles de coûts, la performance des firmes se comprend avant tout comme le résultat de leurs capacités à combiner leurs compétences scientifiques et techniques sur le court terme et à les renouveler sur le long terme. Les modalités de création et d'utilisation de connaissances sont complexes et multiples, du fait des expériences passées et des interactions avec les différents acteurs d'une industrie, qui engendrent par conséquent l'expression de la diversité des performances entre les firmes. Dans le cadre d'un changement de paradigme scientifique et technique, les firmes doivent être en mesure d'intégrer les nouvelles connaissances scientifiques et techniques par la combinaison de l'ensemble de leurs savoirs disparates de façon à innover et à rester compétitives. C'est dans ce contexte que nous nous intéressons à la notion de capacité organisationnelle. Comme le notent Dosi et al. (2000) : *“to be capable of something is to have a generally reliable capacity to bring that thing about a result of intended action. Capabilities fill the gap between intention and outcome, and they fill it in a such way that the outcome bears a definite resemblance to what was intended”(p. 2)*. Les capacités organisationnelles correspondent ainsi aux modalités de mise en articulation des moyens de la firme afin d'obtenir le résultat des solutions envisagées aux problèmes que la firme se pose.

C'est pourquoi nous revenons dans un premier temps sur le concept de capacité organisationnelle (section 2.3.1) pour ensuite développer les capacités organisationnelles relatives à l'intégration des connaissances (section 2.3.2). Ces différents concepts ayant été définis, nous développerons notre argumentation selon laquelle la détention d'un stock de connaissances fondamentales constitue une capacité organisationnelle nécessaire à l'activité d'innovation (section 2.3.3).

2.3.1 Capacités, routines et apprentissages organisationnels

Initiée par la théorie des ressources (*the resources-based view*), la prise en compte des capacités organisationnelles dans la théorie économique apporte un éclairage nouveau sur la question des sources des avantages compétitifs des firmes dans une industrie. Alors que le modèle porterien dominait fortement le courant du management stratégique, identifiant la source des avantages compétitifs d'une firme en fonction de son positionnement dans

une industrie⁵, la théorie fondée sur les ressources souligne que cet avantage compétitif ne peut être que temporaire en raison des stratégies d'imitation des firmes concurrentes (Collis 1994).

D'avantage que la position de la firme sur le marché, la théorie basée sur les ressources met en évidence que les avantages compétitifs des firmes résident dans leurs capacités organisationnelles. Pour cela, ces dernières doivent revêtir trois conditions : elles doivent être distribuées de manière hétérogène au sein d'une industrie, elles doivent être impossibles à vendre ou à acheter sur le marché, du moins à leurs valeurs marginales et elles doivent être difficiles et coûteuses à répliquer (Henderson & Cockburn 1994). Une caractérisation exhaustive des capacités organisationnelles serait une tâche ardue car il existe autant de définitions que d'auteurs travaillant sur ce sujet⁶. De manière générale, les capacités organisationnelles décrivent la capacité des firmes à produire de manière plus efficace que leurs concurrents dotés de ressources similaires. Par conséquent, l'approche par les capacités organisationnelles met en évidence l'hétérogénéité des firmes, en ce sens que des firmes disposant de ressources similaires réalisent des performances diverses.

Le concept de capacités organisationnelles s'est ensuite enrichi des travaux issus de la théorie des compétences, de la théorie évolutionniste, de la théorie *behavioriste*, ainsi que de la théorie du management stratégique, d'où la complexité d'une caractérisation précise des capacités organisationnelles. Pour autant, certains concepts semblent être familiers à l'ensemble des travaux relevant des capacités organisationnelles, à savoir la prise en compte du concept de routines, des processus d'apprentissage et de la nécessité des firmes de s'adapter à leur environnement. En ce sens, les capacités organisationnelles sont au cœur d'une vision de la firme comme processeur de connaissances. Ce ne sont pas les activités de la firme qui déterminent sa performance mais la gestion de sa base de connaissances en se concentrant sur les compétences qui sont à l'origine d'avantages concurrentiels. Cette approche permet ainsi de dépasser la vision purement exogène d'un environnement stable et donné, dans la mesure où la gestion des bases de connaissances

⁵Selon Porter (1980,1985), la performance d'une firme provient de son positionnement dans l'industrie, donnant lieu à l'identification des cinq forces de la concurrence décrivant le secteur d'appartenance de la firme, ces cinq forces étant les barrières à l'entrée, le pouvoir de négociation des fournisseurs, le pouvoir de négociation des clients, la menace d'arrivée de produits de substitution, les rivalités entre firmes du même secteur.

⁶Dosi et al. (2000) notent : "*the term capabilities floats in the literature like an iceberg in a foggy Artic sea, one iceberg among many, not easily recognized as different from several icebergs near by*" (p. 3). Aussi, certains auteurs traitant des capacités organisationnelles les définissent-ils comme des compétences organisationnelles, d'où notre propos précédent de définir indifféremment les capacités et les compétences organisationnelles.

se conçoit dans un environnement dynamique (Amesse et al. 2006).

En définissant la firme comme un lieu privilégié de savoirs spécifiques, les évolutionnistes sont certainement les auteurs qui ont le plus contribué à l'investigation des bases de connaissances des firmes et à la compréhension des phénomènes d'apprentissage. S'inspirant notamment des travaux de Schumpeter (1950), Penrose (1959), Simon (1957), Cyert & March (1963), Nelson & Winter (1982) ont redéfini un cadre d'analyse assimilant la firme à un être vivant qui évolue dans un environnement lui-même changeant, donnant lieu à des contraintes et à des opportunités de développement. Les auteurs évolutionnistes développent ainsi une théorie de la firme selon laquelle cette dernière est constituée d'individus distincts, dotés de caractéristiques cognitives qui leur sont propres. Ce courant d'analyse rejette l'hypothèse de rationalité substantielle ou limitée à laquelle est substituée une théorie de la décision en termes de rationalité procédurale. La firme est le résultat d'un agencement particulier de savoirs et de technologies résultant des interactions permanentes entre agents composant la firme. Or, comme le soulignent Coriat & Weinstein (1995), "dès lors que l'on fait exploser la firme en la série d'agents qui la composent, se pose un redoutable problème : comment est effectuée la coordination rendue nécessaire par le fait que la firme quoique ramenée à une collection d'individus est aussi une "entité" qui s'affirme comme telle dans ses comportements?" (p. 115). Les réponses apportées par les auteurs résident notamment dans la prise en compte des concepts de routines et d'apprentissages organisationnels.

2.3.1.1 Routines organisationnelles

La notion de routines décrit le lieu de mémorisation des savoirs et des savoir-faire des firmes qui sont développés dans le cadre d'une activité productive. Les routines constituent le répertoire de réponses aux problèmes que la firme se pose. Ce sont plus particulièrement "des modèles d'interactions qui représentent des solutions efficaces à des problèmes particuliers et qui résident dans les comportements de groupe" (Tece et al. 1994, p. 15). Les routines rassemblent des savoirs individuels mais sont également le lieu de constitution de savoirs collectifs, mémorisés dans des routines organisationnelles. Ces dernières sont autant de procédures qui permettent à la firme de conserver et d'utiliser des connaissances présentes au sein de l'entreprise ou situées dans son environnement immédiat. Ainsi, "la routinisation d'une activité dans une organisation constitue la forme la plus importante de stockage de connaissances opérationnelles spécifiques à l'organisation" (Nelson & Winter 1982, p. 99). Toute firme dispose d'un système complexe de savoirs et

de savoir-faire individuels et collectifs qui compose sa base de connaissances.

Les routines comme répertoire de réponses permettent à la firme de faire face au changement de son environnement et constituent la base de la justification théorique à la continuité des comportements de la firme dans une industrie (Nelson & Winter 2002). Deux types de routines sont distinguées : les routines statiques qui comprennent la capacité des firmes à reproduire certaines tâches effectuées antérieurement et les routines dynamiques qui sont orientées vers l'apprentissage et le développement de nouveaux produits et procédés (Teece et al. 1994, p. 15). L'ensemble de ces routines, qu'elles soient statiques ou dynamiques, finissent par consolider les formes de réponses aux problèmes que la firme se pose. Les routines sont difficilement imitables en raison de l'automatisme des réponses qui incluent de larges domaines de connaissances tacites (Coriat & Weinstein 1995). Ces réponses quasi-automatiques sont le résultat des savoirs et des savoir-faire accumulés à travers des formes d'apprentissages divers. Autrement dit, les routines organisationnelles matérialisent les connaissances engendrées par les apprentissages.

2.3.1.2 L'apprentissage organisationnel

Le concept d'apprentissage organisationnel (issu de la théorie *behavioriste*) permet de souligner la dimension cognitive de la firme. Parce que la firme est une organisation apprenante, les processus d'apprentissage rendent compte d'une vision procédurale, au sens de Simon (1957, 1991), de la construction des bases de connaissances des firmes. Selon Lewitt & March (1988) "*organizations are seen as learning by encoding inferences from history into routines that guide behavior*" (p. 319). Les organisations apprennent à la fois de leurs propres expériences mais également des expériences des autres, développant dans ce but des cadres conceptuels ou des paradigmes leur permettant d'interpréter ces expériences (p. 319). L'apprentissage organisationnel rend compte de l'adaptation des firmes face au changement technologique, qui pour rester compétitives, doivent innover. Dosi et al. (2000) notent ainsi que "*organizational learning produces the coordinated performances of organizational capabilities*" (p. 11).

La question de l'apprentissage est essentielle dans la théorie évolutionniste de la firme qui met en évidence qu'un haut niveau de compétence est souvent atteint lorsque les compétences et les routines peuvent être apprises et perfectionnées par la pratique (Nelson & Winter 2002, p. 29). "L'apprentissage peut être défini comme un processus par lequel la répétition et l'expérimentation font que, au cours du temps, des tâches sont

effectuées mieux et plus vite, et que de nouvelles opportunités dans les modes opératoires sont sans cesse expérimentées” (Coriat & Weinstein 1995, p. 120). L'un des principaux apports de la théorie évolutionniste est d'avoir souligné que les sources d'apprentissage étaient diverses, se distinguant ainsi des modèles d'apprentissage qui analysent essentiellement l'apprentissage organisationnel comme un processus non coûteux et automatique, l'assimilant à un facteur joint de production⁷ (Malerba 1992). Plus généralement, ces modèles conceptualisent l'apprentissage à travers une courbe qui détermine la relation entre l'expérience accumulée et la productivité (*the learning curve models*). L'apprentissage est ainsi analysé en termes de *learning by doing*, celui-ci pouvant être individuel ou organisationnel.

Cette approche, bien que nécessaire, reste tributaire d'une analyse statique de l'apprentissage en ce sens qu'elle se concentre exclusivement sur l'acquisition et l'utilisation de connaissances. En effet, les différentes formes et sources d'apprentissage opérant au sein de la firme sont ignorées. Sur la base des contributions théoriques et empiriques passées, Malerba (1992, p. 848) distingue six formes d'apprentissage :

- i.* le *learning by doing*, qui est un processus interne à la firme et qui concerne les activités de production;
- ii.* le *learning by using*, qui est un processus interne à la firme et qui concerne l'utilisation des produits, ainsi que des divers facteurs de production (Rosenberg 1982);
- iii.* l'apprentissage issu des progrès de la science et de la technologie qui est un processus externe à la firme et qui relève de la capacité des firmes à absorber les développements issus de la science et de la technologie (Cohen & Levinthal 1990);
- iv.* l'apprentissage issu des *spillovers* inter-industriels, qui relève de l'environnement externe de la firme et qui concerne les connaissances détenues par les firmes appartenant à une même industrie (Jaffe 1986);
- v.* l'apprentissage issu des interactions, qui est un processus externe à la firme et qui relève des interactions avec les acteurs en amont ou en aval relatifs aux activités de la firme, ainsi que des processus de coopération avec les autres firmes de l'industrie;
- vi.* l'apprentissage par la recherche, qui est principalement lié aux activités de R&D de la firme et dont le but est la création de nouvelles connaissances (Nelson & Winter 1982) .

⁷Pour une revue du traitement de l'apprentissage dans la littérature économique, cf. Boerner et al. (2001).

L'apprentissage concerne l'ensemble des activités de la firme et peut être de nature interne ou externe. Au-delà de la mise en évidence de cette multiplicité des formes d'apprentissage, un second apport de la théorie évolutionniste portant sur l'apprentissage organisationnel réside dans la mise en évidence de l'une de ses conséquences essentielles : la création de nouvelles connaissances (Boerner et al. 2001). En effet, comme le soulignent Boerner et al. (2001) "*learning enables firms to modify and develop new technologies, structures and operating practices in the face of changing economic and business conditions. It enables the creation of intangible assets that are the basis of enduring competitive advantages*" (p. 89). L'apprentissage, par ses formes et sources diverses, accroît le stock de connaissances de la firme et par là même ses compétences technologiques, qui peuvent déboucher sur l'exploration de nouveaux domaines de connaissances. Ceci nous amène à considérer deux capacités organisationnelles mises en évidence par Cohen & Levinthal (1989) et Teece & Pisano (1994) qui déterminent la capacité des firmes à créer de nouvelles connaissances : la capacité d'absorption et les capacités dynamiques.

2.3.1.3 Capacité d'absorption et capacités dynamiques

Si les différentes formes d'apprentissages favorisent l'accroissement des connaissances des firmes, elles sont néanmoins déterminées par le stock des connaissances passées des firmes. Les processus d'apprentissage des firmes suivent une dépendance au sentier qui résulte de la nature cumulative des connaissances. Les routines dynamiques, *i.e.* de recherche de produits ou de procédés nouveaux, sont déterminées par les connaissances antérieures détenues par les firmes qui conditionnent leurs choix technologiques. Ce que la firme peut espérer accomplir d'un point de vue technologique dans le futur est fortement contraint par ce qu'elle a été capable de réaliser par le passé. Si l'on considère la technologie comme cumulative et spécifique à la firme, son développement cesse d'être considéré comme aléatoire mais contraint à des domaines technologiques fortement liés aux activités passées (Dosi 1988, p. 225). Par conséquent, en raison de la diversité des stocks de connaissances accumulées à travers de multiples formes d'apprentissage, la nature incrémentale du changement technologique diffère selon les firmes (Malerba 1992). Etudiant les sources externes de connaissances, Cohen & Levinthal (1990, 1989) montrent que les connaissances externes ne sont perçues par les firmes que si elles détiennent des savoirs préalables, mettant en évidence la nécessité pour les firmes de détenir une capacité d'absorption. Les travaux portant sur les capacités dynamiques initiés par Teece & Pisano (1994) et Teece et al. (1997) s'emploient à décrire les mécanismes internes permettant aux firmes de développer de nouvelles connaissances et de les disséminer au sein

de toute l'organisation. En ce sens, les auteurs mettent en évidence que les capacités en R&D seules ne suffisent pas à innover.

- *La capacité d'absorption des firmes*

La capacité d'absorption est définie comme la capacité des firmes à reconnaître des savoirs externes, les assimiler et les exploiter (Cohen & Levinthal 1989, p. 569). La prise en compte de la capacité d'absorption implique que l'acquisition de connaissances est un processus long et coûteux qui ne peut se résumer à la simple accumulation d'informations. Les auteurs mesurent la capacité d'absorption au regard des dépenses de R&D internes engagées par la firme et de la complexité des connaissances externes. Ainsi, face à un environnement scientifique et technologique complexe, les firmes investissent davantage dans leurs activités de R&D. Si l'activité de R&D reste orientée vers l'innovation, elle contribue également à l'accroissement des connaissances détenues par la firme, aussi la fonction de R&D est-elle double : l'innovation et l'apprentissage. Comme le soulignent Boerner et al. (2001) "*firms that invest in R&D are not only generating new knowledge but also enhancing their ability to learn in the future*" (p. 103). Toutefois, cet apprentissage, la capacité à absorber de nouvelles connaissances, reste tributaire des connaissances antérieurement acquises par la firme. Par conséquent, les firmes auront plus de facilité à absorber des connaissances au voisinage de leurs connaissances existantes.

- *Les capacités dynamiques*

Les capacités dynamiques sont les capacités engendrant de nouvelles compétences, sources d'avantages concurrentiels pour la firme. Trois facteurs principaux sont considérés par Teece & Pisano (1994) dans la construction des capacités dynamiques de la firme : (i) les processus managériaux et organisationnels, (ii) la position stratégique de la firme et (iii) les trajectoires disponibles. Les processus managériaux et organisationnels déterminent la manière dont les activités sont réalisées au sein de l'entreprise; les routines organisationnelles étant une dimension essentielle de ces processus. La position stratégique de la firme décrit les technologies détenues par la firme, sa propriété intellectuelle, de même que ses relations avec les fournisseurs en amont de la chaîne de production et sa base de consommateurs. La dotation en actifs complémentaires et en actifs spécifiques constitue une composante déterminante dans la position stratégique de la firme pour produire de nouveaux produits et services (Teece 1986). Les trajectoires disponibles sont conditionnées par l'actuelle position de la firme dans une trajectoire

technologique et déterminent les opportunités technologiques dans lesquelles la firme est susceptible de pouvoir s'engager (Boerner et al. 2001, p. 110).

Dans un environnement complexe, l'ensemble de ces facteurs permet à la firme de faire face au changement technologique, par la reconfiguration de ses connaissances existantes et de celles nouvellement créées, lui permettant de s'adapter et d'innover de manière continue. En ce sens, l'approche par les capacités dynamiques met en évidence que la firme n'est pas seulement utilisatrice de connaissances mais créatrice de connaissances. Cette approche s'inscrit dans la lignée des travaux de Nonaka (1994) et Nonaka & Takeushi (1995) qui ont souligné que la création de connaissances relève de l'ensemble des individus d'une organisation à travers un processus de spirale, qui implique de favoriser les apprentissages locaux et le partage de ces apprentissages de manière horizontale (socialisation et internalisation) et verticale (externalisation et combinaison). Ainsi la connaissance, l'apprentissage individuel, se transforme en connaissance, apprentissage collectif donnant lieu à de nouvelles connaissances organisationnelles. Les travaux relatifs aux capacités combinatoires (*combinative capabilities*) mises en évidence par Kogut & Zander (1992) décrivent le processus d'innovation et de création de connaissances comme relevant des principes organisationnels propres à chaque firme. Ceux-ci déterminent le savoir-faire de la firme qui ne peut apprendre et innover qu'en combinant de nouvelles applications avec la connaissance existante.

Les capacités organisationnelles décrivent les compétences des firmes à structurer et à organiser leurs savoirs dans le but de produire et d'innover, créant ainsi de nouvelles connaissances. Ces compétences reposent sur des routines organisationnelles qui matérialisent les connaissances engendrées par l'apprentissage organisationnel et qui déterminent ce que la firme est capable de bien faire (Nelson 1991). Parce que la connaissance est par nature cumulative, les firmes suivent une dépendance au sentier, qui les contraints dans leurs choix technologiques. Aussi, les compétences de la firme sont-elles le résultat des stocks de connaissances accumulées et qui constituent par conséquent l'une des sources majeures de l'hétérogénéité des firmes et de leurs différentes performances (Nelson 1991, Malerba & Orsenigo 2000). Face à de nouvelles opportunités technologiques, les firmes doivent être en mesure de comprendre et d'intégrer les connaissances nouvelles. Dans cette perspective, de nombreux auteurs se sont intéressés plus particulièrement aux capacités organisationnelles relatives à l'intégration des connaissances dans des industries aux technologies complexes et aux issues incertaines. Ces aspects constituent l'objet de

la section qui suit.

2.3.2 Les compétences organisationnelles relatives à l'intégration technologique

La mise en évidence des capacités organisationnelles comme sources de performance des firmes a conduit certains auteurs à s'intéresser plus particulièrement aux capacités relatives à l'intégration des connaissances. La connaissance s'acquiert par des processus souvent longs et coûteux en raison du caractère tacite de la connaissance et des capacités cognitives limitées des individus. Aussi, les firmes qui font face à de nouvelles opportunités technologiques doivent-elles être en mesure d'identifier, d'acquérir et d'intégrer ces connaissances. Ceci est d'autant plus vrai dans les industries de haute technologie dans lesquelles l'innovation repose sur les progrès de la science effectués en dehors des frontières de la firme. Cela suppose que la firme soit capable de créer des compétences qui lui permettent de comprendre l'environnement technologique dans lequel elle évolue de façon à les combiner à sa base de connaissance existante. Dans le cadre des industries de haute technologie, trois types de capacités organisationnelles nous semblent pertinentes au regard de la problématique de l'intégration des connaissances : les capacités d'intégration mises en évidence par Iansiti & Clark (1994), les capacités scientifiques développées par Arora & Gambardella (1994b) et les compétences architecturales mises en évidence par Henderson & Clark (1990).

2.3.2.1 Les capacités d'intégration

Reconnaissant l'importance des capacités dynamiques, Iansiti & Clark (1994) s'intéressent plus précisément aux processus qui permettent aux firmes de construire et de renouveler leurs capacités organisationnelles. Les auteurs se concentrent ainsi sur les processus de développement de produits dans des industries caractérisées par un environnement complexe et incertain⁸. L'apport des auteurs réside dans l'identification des capacités d'intégration comme la capacité des firmes à renouveler leurs connaissances sur la base de leurs connaissances passées. Les capacités d'intégration sont définies de la manière suivante : *“the essence of integration is the generation, fusion and accumulation of knowledge: the capacity to merge new knowledge about the impact of possibilities with deep accumulated knowledge of the complex existing capability base of the organization”* (Iansiti

⁸Les travaux de Iansiti & Clark (1994) portent sur l'industrie automobile avec l'étude du cas Nissan, et sur l'industrie des TIC avec l'étude du cas de l'entreprise NEC.

& Clark 1994, p. 602). Les capacités d'intégration reposent d'une part sur la connaissance (principale source des capacités organisationnelles) et d'autre part dans les processus de résolution de problèmes (moteur du renouvellement de ces capacités organisationnelles). Les auteurs décrivent les capacités dynamiques comme ce qui relie la capacité des firmes à agir sur l'évolution de leurs savoirs et savoir-faire à travers les processus de résolution de problèmes. Les activités de résolution de problèmes menées par les équipes managériales doivent permettre aux firmes de répondre de manière réactive aux changements externes à travers une réorganisation de leurs capacités de base. Dans le cas contraire, les firmes risquent que leurs capacités de base deviennent obsolètes.

Iansiti & Clark (1994) distinguent deux types de capacités d'intégration : les *capacités d'intégration internes* et les *capacités d'intégration externes*. Les premières relèvent de la capacité des firmes à gérer en interne les changements nécessaires à la réorganisation des capacités organisationnelles. Ces changements s'effectuent dans le renouvellement des compétences, des systèmes techniques et managériaux, dans la coordination et la communication entre les différents départements de la firme en déterminant la ligne stratégique à suivre quant aux enjeux à venir. Les secondes relèvent de la capacité des firmes à tenir compte des changements externes que ce soit du point de vue des marchés et des consommateurs ou de l'introduction de nouvelles technologies⁹. L'importance de la mise en évidence des capacités internes et externes réside dans ce que l'ensemble des capacités organisationnelles de la firme forme un système complexe, chacune des capacités étant inter-connectée les unes aux autres car "les capacités ne peuvent fonctionner de manière isolée, elles doivent s'accorder au contexte plus large de l'organisation" (Iansiti & Clark 1994, p. 565).

Dans un environnement incertain, la firme doit être réceptive aux informations et connaissances produites hors de ses frontières et évaluer les différentes options possibles à même de s'inscrire dans la ligne stratégique préalablement établie. La firme doit alors en son sein être capable d'apporter les changements nécessaires qui lui permettront d'intégrer ces informations et connaissances nouvelles de façon à atteindre le niveau de performance désiré. Les auteurs précisent que "*capabilities will not affect the realm of possible actions*

⁹Les auteurs distinguent plus précisément deux types de capacités d'intégration externes : les capacités d'intégration relatives aux consommateurs et les capacités d'intégration relatives aux technologies. Les capacités d'intégration relevant de la consommation identifie la capacité de la firme à lier les informations et les connaissances sur les préférences futures des consommateurs et leurs utilisations des produits aux processus de développement et d'ingénierie. Les capacités d'intégration relatives aux technologies déterminent la capacité de la firme à lier les technologies mobilisées par la firme aux nouvelles technologies qui émergent à la fois au sein de la firme et hors de ses frontières.

unless they are integrated into the existing organization" (p. 565). Afin de survivre et de rester compétitive, la firme doit être en mesure de créer des capacités organisationnelles de façon à résoudre des problèmes liés aux incertitudes sur l'évolution des technologies et des marchés, tout en étant capable de les intégrer aux savoirs et savoir-faire préalablement existants. Par conséquent, les capacités d'intégration sont génératrices de connaissances nouvelles. Sur la base d'une étude portant sur la performance de l'industrie automobile et de l'industrie des TIC à travers les variables de délai, de qualité des produits et de productivité, les auteurs montrent qu'il existe une relation positive entre les capacités d'intégration internes et externes de la firme et leurs performances. En intégrant des connaissances nouvelles à leurs bases de connaissances, les firmes créent les conditions leur permettant de disposer d'un avantage concurrentiel sur leurs marchés respectifs.

L'analyse de Iansiti & Clark (1994) permet de mettre en évidence que la survie de la firme ne peut se réduire aux processus de coordination et de communication entre les différentes unités de la firme quant à l'acquisition et la transmission des nouvelles informations. Une firme ne peut être performante que si elle est capable de puiser dans ces nouvelles informations acquises pour sélectionner et construire de nouveaux concepts permettant la résolution de problèmes. Les capacités d'intégration sont ainsi la source et le moteur de connaissances nouvelles transformant les capacités organisationnelles de la firme, afin que celle-ci puisse répondre de manière efficiente aux changements de son environnement.

2.3.2.2 Les capacités à évaluer et utiliser la connaissance

En s'intéressant aux stratégies de collaborations dans l'industrie pharmaceutique, Arora & Gambardella (1994b) s'interrogent sur la capacité des firmes à bénéficier des sources externes de connaissances au regard des propriétés de leurs bases de connaissances. Les stratégies de collaboration sont analysées du point de vue des grandes entreprises pharmaceutiques qui doivent choisir parmi différents projets de recherche menées par les petites entreprises spécialisées dans les biotechnologies et les universités. Ce choix est effectué par l'unité de recherche de la firme qui constitue le lieu privilégié de l'assimilation des connaissances externes. S'inscrivant dans la lignée des travaux de Cohen & Levinthal (1989) et Rosenberg (1990), les auteurs soulignent l'importance de la R&D interne afin que la firme puisse comprendre et assimiler les connaissances produites en dehors de ses frontières. Toutefois, les auteurs soulignent les limites de ces analyses à tenir compte de la complexité de la connaissance de même que des diverses formes d'acquisition de

connaissances externes. C'est pourquoi les auteurs proposent de distinguer deux types de capacités fondées sur les connaissances de la firme : *la capacité à évaluer la connaissance externe* et *la capacité à utiliser la connaissance externe*.

Initialement, la firme doit choisir entre différents projets de recherche, chacun émettant un signal qui est jugé par l'unité de recherche de la firme. Le choix du projet repose alors sur un processus en deux étapes. Dans un premier temps, la firme doit rassembler diverses informations sur les différentes options d'acquisition externes de connaissances. Cette première phase d'évaluation repose sur la capacité scientifique de la firme. Les auteurs proposent une mesure de la capacité scientifique définie par le nombre de publications par employé. Cette mesure détermine les compétences de la firme à sélectionner les bons projets de recherche. Si la capacité scientifique de la firme est importante, alors son choix se portera sur des projets aux rendements supérieurs à ceux qu'elle choisirait dans le cas inverse. Une fois les projets sélectionnés, une seconde étape consiste à les exploiter et repose sur la capacité des firmes à utiliser ces connaissances. Cette capacité à utiliser les connaissances réside dans la capacité technologique de la firme définie selon deux mesures : le nombre de brevets déposés par la firme et le ratio de la R&D sur le chiffre d'affaires.

Les auteurs proposent une modélisation distinguant les projets de recherche menés conjointement avec les petites entreprises spécialisées dans les biotechnologies et les projets de recherche menés avec les universités. Les résultats de leurs études économétriques montrent que la capacité scientifique est positivement corrélée aux projets de recherche menés en collaboration avec les Universités, tandis que la capacité technologique est positivement corrélée aux accords de recherche menés avec les petites entreprises spécialisées dans les biotechnologies. Leurs études montrent de plus une relation positive entre les deux capacités mesurées. L'intérêt des travaux de Arora & Gambardella (1994b) est d'avoir souligné la diversité des formes d'acquisition des savoirs externes dont les objectifs varient au regard du partenaire considéré. L'identification des capacités scientifiques et technologiques propres aux firmes permet de donner une description de leurs bases de connaissances. Ces deux capacités sont essentielles quant aux bénéfices que les firmes peuvent retirer de leurs collaborations avec différents partenaires. La capacité scientifique, en favorisant une meilleure évaluation des projets de recherche pertinents, permet de maintenir et d'orienter les compétences de la firme, alors que la capacité technologique permet d'utiliser les connaissances dans le processus d'innovation appliqué à la firme.

2.3.2.3 Les compétences architecturales

S'inscrivant dans la lignée des travaux de Diericks & Cool (1989), Nelson (1991), les auteurs s'intéressent aux capacités de R&D comme sources essentielles de la construction des compétences donnant lieu à des avantages concurrentiels dans les industries basées sur la science et la technologie¹⁰. Dans ce but, les auteurs cherchent à expliquer la propension des firmes à innover (mesurée par l'introduction de brevets en Europe, aux États-Unis et au Japon) comme fonction de leurs compétences organisationnelles. Henderson & Cockburn (1994) distinguent deux types de compétences organisationnelles : *les compétences architecturales (architectural competencies)* et *les compétences spécialisées (component competencies)*.

Les compétences spécialisées sont mises en œuvre dans le cadre des activités d'expertise de la firme. Elles constituent les capacités et les connaissances locales mobilisées dans la résolution des problèmes quotidiens de la firme. Ces compétences sont spécifiques à la firme qui acquiert, à travers l'expérience, des connaissances largement tacites qui constituent des modes de fonctionnement uniques de résolution de problèmes difficilement codifiables. Les compétences spécialisées sont mesurées par le nombre de brevets déposés faisant l'hypothèse d'un taux d'obsolescence de 20% de la connaissance. Les compétences architecturales définissent la capacité des firmes à utiliser ces compétences spécialisées. Les compétences architecturales constituent donc les compétences qui permettent d'intégrer les compétences spécialisées de manière efficiente et de développer de nouvelles compétences spécialisées lorsque celles-ci sont requises dans le cadre d'un projet de recherche. Tenant compte de l'environnement externe de la firme et de la nécessité d'identifier les opportunités technologiques qui émergent hors des frontières de la firme, Henderson & Cockburn (1994) distinguent plus particulièrement les compétences architecturales qui permettent de maintenir et d'encourager le flux de connaissances produites hors des frontières de la firme et d'être capable de les intégrer au sein de la firme. Les auteurs construisent ainsi quatre mesures de nature qualitative permettant de caractériser les compétences architecturales : les modalités d'allocation de ressources par programmes (variable DICTATOR), l'importance des échanges avec la communauté sci-

¹⁰Les travaux de Henderson & Cockburn (1994) font suite à une étude préalable mais publiée plus tard (Henderson & Cockburn 1996) de l'impact des économies d'échelle et de champs sur la productivité de la recherche dans l'industrie pharmaceutique. Les résultats de cette étude avaient révélé un effet firme particulièrement important sur la productivité de la recherche pharmaceutique, de même qu'une différenciation soutenue de la structure des portefeuilles de projets de recherche entre les firmes. Aussi, ces résultats ont-ils mené les auteurs à s'interroger plus particulièrement sur la nature d'un effet firme et le rôle des compétences comme mesure de l'idiosyncrasie des firmes.

entifique (variable PROPUB), la présence d'une organisation matricielle de la recherche (variable CROSS) et la gestion centrale des programmes de recherches (variable GLOBAL)¹¹.

Les régressions montrent qu'il existe une corrélation positive entre le nombre de brevets déposés et les compétences spécialisées et architecturales de la firme. Les résultats des tests indiquent que l'introduction des variables de compétences améliore la qualité de la régression effectuée d'environ 30% de la variance constatée. Les compétences spécialisées jouent statistiquement un rôle plus important que les compétences architecturales. Toutefois, la contribution spécifique de chacune des compétences est difficile à isoler l'une de l'autre, ce qui laisse un flou considérable dans l'interprétation des résultats. Les composantes des compétences architecturales n'ont pas toutes le même signe. Alors que la variable PROPUB a un effet positif dans toutes les régressions, la variable DICTATOR contribue de manière négative à la productivité de la recherche. Les résultats toutefois corroborent l'idée que les compétences organisationnelles jouent de manière positive sur la productivité de la recherche et que ces compétences mesurent l'idiosyncrasie des firmes. La distinction entre compétences spécialisées et compétences architecturales permet de révéler que l'organisation des connaissances est une des conditions de la réussite des firmes à même de révéler l'hétérogénéité de leurs performances.

Que ce soit sous l'angle des capacités d'intégration, des capacités à évaluer ou utiliser les connaissances, ou encore des compétences spécialisées et architecturales, l'ensemble de ces analyses souligne l'importance des capacités organisationnelles comme source des avantages compétitifs d'une firme. L'organisation des compétences des firmes relève d'un apprentissage organisationnel dont les sources et les formes peuvent être multiples et qui conditionne les choix technologiques des firmes au regard de leurs savoirs et savoir-faire accumulés. L'identification de chacune de ces capacités organisationnelles a en commun de mettre en évidence que les processus d'intégration des connaissances sont un facteur déterminant de la compétitivité des firmes dans un environnement complexe et incertain. L'acquisition des connaissances n'est pas suffisante si la firme n'est pas en mesure de les assimiler à son stock de connaissances passées, d'où l'importance des processus d'intégration des connaissances qui permettent d'articuler l'ensemble des connaissances et compétences de la firme. Dans ce contexte, nous identifions une capacité organisationnelle additionnelle relative à la nature des connaissances. En effet, comme nous l'avons

¹¹Chacune de ces mesures est construite sur la base d'entretiens avec les firmes étudiées (10 grandes firmes pharmaceutiques de nationalité américaine ou européenne), dont les réponses sont classées sur une échelle qualitative de Likert allant de 1 à 5.

souligné précédemment dans ce chapitre, les connaissances sont hétérogènes par nature, les connaissances fondamentales ayant une portée plus large que les connaissances appliquées, ce qui impacte selon nous l'articulation des connaissances au sein de la firme et par la même sa performance. Ainsi, la prise en compte de la dimension verticale de la connaissance constitue une composante essentielle des processus d'intégration des connaissances et plus largement des stratégies technologiques des firmes.

2.3.3 Les connaissances fondamentales comme compétence organisationnelle dans le processus d'intégration technologique

Rosenberg (1990) dans son article "*Why do firms do basic research (with their own money)?*" souligne la difficulté pour les théories économiques traditionnelles de comprendre les raisons pour lesquelles les firmes font de la R&D. L'auteur constate que, historiquement, les firmes ayant investi dans la recherche en interne sont généralement les firmes les mieux positionnées sur le marché. Si l'activité d'invention conduit à des défaillances de marché, pourquoi les grandes firmes investissent-elles dans la recherche? Davantage que la taille de la firme ou son positionnement sur le marché, c'est le caractère hautement incertain de la recherche dont il faut tenir compte pour avoir une meilleure compréhension des raisons qui poussent les firmes à investir dans la recherche. L'incertitude est une caractéristique essentielle des processus de R&D, dont les résultats ne sont pas toujours escomptés là où l'on s'y attendrait. Prenant pour exemple l'histoire de la recherche dans l'industrie américaine, Rosenberg (1990) remarque que de très nombreuses découvertes scientifiques ont émergé de la volonté des firmes de résoudre des problèmes industriels spécifiques. Aussi, l'auteur note-t-il la frontière extrêmement fine qui existe entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée.

Les processus d'innovation sont le résultat d'interactions complexes entre le monde de l'industrie et le monde de la science, où ingénieurs et scientifiques doivent être en mesure de partager leurs connaissances dans le but de créer les opportunités et les conditions nécessaires à l'innovation. Comme le souligne l'auteur, "*high technology industries provide a unique vantage point for the conduct of basic research, but in order for scientists to exploit the potential of the industrial environment it is necessary to create opportunities and incentives for interaction with other components of the industrial world*" (p. 170). Aussi, la recherche fondamentale effectuée au sein des firmes peut-elle être pensée comme un ticket d'entrée dans le réseau de connaissances auquel appartiennent de nombreux et

divers acteurs (*ibid.*, p. 170).

Comme nous l'avons souligné au début de ce chapitre, l'activité d'invention ne peut se résumer à de la production d'informations, mais à de la production de connaissances. Dès lors que l'on opère ce glissement théorique, l'économiste ne peut plus se contenter d'assimiler la connaissance à un simple stock qui soit accessible sans coût quelque soit l'acteur considéré. Les firmes doivent disposer des capacités organisationnelles qui lui permettront d'identifier, d'acquérir et d'intégrer les connaissances produites ailleurs. En conséquence, la R&D interne donne la capacité aux firmes d'évaluer et de déterminer les applications commerciales possibles de la recherche dont elles pourront tirer un avantage concurrentiel. Les capacités en recherche fondamentale sont essentielles dans la mesure où elles contribuent aux décisions stratégiques relevant des lignes de produits futurs de la firme ainsi que de l'ensemble des technologies qui devrait être adopté (*ibid.*). La R&D interne constitue ainsi un déterminant essentiel de la performance des firmes, dans la mesure où elle conditionne les choix technologiques pouvant aboutir à un niveau de rentabilité élevé dans des domaines de recherche plus appliqués. La R&D interne s'inscrit à la fois comme un processus de veille technologique, et comme la capacité de la firme à évaluer et déterminer les choix technologiques qui lui permettront d'innover et de rester compétitives sur le marché. Toutefois, comme le souligne Pavitt (1998), on ne peut identifier dans le contexte industriel actuel le manque d'innovations comme le résultat d'un manque de R&D au sein des firmes (p. 434).

S'intéressant aux grandes firmes des pays de l'OCDE, Pavitt (1998) constate que ces dernières sont de manière générale très performantes dans les activités de R&D, et constituent l'une des principales sources des nouvelles connaissances technologiques dont dépendent l'innovation (par l'emploi de nombreux scientifiques et ingénieurs, par leur stratégie de publication de leurs découvertes, ainsi que par les relations qu'elles construisent avec le monde académique). Les produits développés par les firmes sont de plus en plus complexes, résultant de la combinaison d'une multitude de technologies. Aussi, dans les industries aux opportunités technologiques multiples, les firmes sont-elles devenues multi-technologiques. En cohérence avec ses travaux sur la diversification technologique (Patel & Pavitt 1997), l'auteur constate qu'au sein d'une même industrie, les compositions de portefeuille technologique des grandes firmes sont assez similaires. Dans ce contexte, la compétition entre ces grandes firmes innovantes ne réside pas tant dans la diversité technologique, mais dans leur capacité à utiliser les technologies nouvelles pour améliorer leurs lignes de produits. Aussi est-il nécessaire de distinguer la dynamique des

technologies de la dynamique des produits, toutes deux complémentaires et évoluant simultanément.

En effet, l'auteur constate que "*experimentation and diversity do not take place between different technologies. On the contrary, rich and well-known directions of improvement in underlying technologies create opportunities for diversity and experimentation in product configurations. Technological opportunities create product diversity. There is no convincing evidence that technological diversity creates product opportunities*" (p. 440-441). Les opportunités technologiques permettent aux firmes de diversifier leurs produits ou leurs lignes de produits. Reconnaisant le déterminisme technologique auquel les firmes sont contraintes, Pavitt (1998) nuance les conséquences des discontinuités technologiques dans le processus d'innovation de la firme. Ces discontinuités technologiques ne détruisent pas l'ensemble des connaissances et des actifs de la firme construit par le passé, mais au contraire favorisent les processus d'accumulation des connaissances par les opportunités qu'elles génèrent dans l'amélioration de produits ou de lignes de produits. Le processus de création destructrice est évitable si la firme est capable de restructurer ses activités dans le but de bénéficier des opportunités technologiques. La réussite de la firme est à chercher au niveau de la gestion et de la coordination au sein de la firme des technologies nouvelles qui diffèrent au regard de leurs sources, de leurs caractéristiques et de leurs coûts. Aussi, est-il nécessaire de comprendre plus particulièrement l'évolution du changement technologique. Parce que les processus de production des grandes firmes innovantes reposent sur une multitude de technologies, la compréhension du processus d'intégration des connaissances nécessite de distinguer, d'une part, les technologies et, d'autre part, les sources de connaissances de ces technologies (Pavitt 1998). Cette distinction est nécessaire car elle permet de mettre en évidence que la gestion des connaissances de la firme est une des conditions de sa croissance.

Deux types de sources de connaissances ont été identifiées par Nelson(1998) : "*a body of understanding*" et "*a body of practices*". En raison de la complexité des technologies, de même que de la multitude d'acteurs, producteurs de ces technologies, il est important de distinguer ces deux corps de connaissances afin d'analyser le changement technologique. "*The body of understanding*" caractérise les compétences de la firme dans des domaines technologiques spécifiques, et qui sont identifiées au regard des qualifications du personnel employé, de même que des domaines de connaissances dans lesquels la firme dépose des brevets et publie. Ces connaissances ont donc un caractère général dans la mesure où elles permettent à la firme d'identifier les opportunités technologiques dans les domaines de

connaissances dans lesquels elles se sont spécialisées. “*The body of practices*” correspond aux connaissances spécifiques de la firme issues du processus de production d’un produit ou d’une ligne de produits. Ces connaissances sont développées dans le cadre de la combinaison des processus d’expérimentation, de l’expérience et des informations partagées au sein des différentes unités de la firme. Ces connaissances ont donc un caractère local qui relève de l’expérience des ingénieurs et des pratiques de la firme.

En d’autres termes, les technologies doivent être comprises comme impliquant à la fois un corps de pratiques qui se manifeste dans les artefacts et les techniques qui sont produits et utilisés, et un corps de compréhension qui soutient, entoure et rationalise le premier (Nelson 2004, p. 457). L’identification de ces deux corps de connaissances souligne que l’innovation ne peut être réalisée que si ces deux ensembles évoluent de manière concomitante. La réussite de la firme à produire de nouveaux produits commercialement viables réside dans sa capacité à lier ces deux corps de connaissances. Comme le fait remarquer Pavitt (1998) “*the main challenge is to improve understanding of the organizational processes of coordination and control that make for a successful matching between the development and deployment of bodies of technological knowledge, on the one hand, and commercially successful (or useful) working artefacts, on the other*” (p. 447). Afin de comprendre la dynamique des produits, il est nécessaire de comprendre la dynamique des technologies, les sources de connaissances de ces technologies et d’être capable de faire les liens entre les différents corps de connaissances à l’origine de ces technologies. Les capacités organisationnelles de la firme en matière de gestion et de coordination entre les différentes unités de la firme mobilisées dans la production de ces différents corps de connaissances sont selon Pavitt (1998) décisives dans la capacité de la firme à innover. Si la composante managériale de l’analyse de cet auteur est essentielle, nous souhaitons apporter une dimension additionnelle relative à ces deux corps de connaissances et qui relève de la nature de la connaissance.

Les connaissances sont par nature hétérogènes. En s’appuyant sur les travaux de Popper (1979) et Arora & Gambardella (1994a) nous avons défini la connaissance fondamentale, d’une part, comme la connaissance qui permet une représentation abstraite de phénomènes concrets et, d’autre part, comme la connaissance qui permet de mettre en relation des faits *a priori* distants ou étrangers les uns des autres. La connaissance fondamentale permet ainsi une meilleure compréhension des liens qui unissent divers sous-problèmes les uns aux autres soulignant la dimension verticale de la connaissance. L’intérêt de cette typologie est qu’elle permet de dépasser la vision traditionnelle selon

laquelle la connaissance scientifique serait de la connaissance fondamentale et la connaissance technologique de la connaissance appliquée (Arora & Gambardella 1994a). En retenant la distinction opérée par Pavitt (1998) entre la dynamique de la technologie et la dynamique des produits, dont la jonction par la coordination managériale permet aux firmes d'innover, nous soutenons que la détention par les firmes d'un stock de connaissances fondamentales détermine leurs capacités à identifier les services rendus par les technologies. En d'autres termes, les connaissances fondamentales par la mise en relation de phénomènes *a priori* distants permettent aux firmes d'associer leurs savoirs et savoir-faire accumulés par le passé aux nouvelles opportunités technologiques, contribuant ainsi au développement de nouveaux produits.

La capacité des firmes à investir dans la connaissance fondamentale favorise le processus d'intégration des connaissances. Dans les industries de haute technologie, les firmes disposant d'un stock de connaissances fondamentales sont plus à même de réagir face au changement technologique. Parce que les connaissances fondamentales permettent de mieux comprendre et identifier les divers liens qui unissent différents sous problèmes *a priori* distants, les firmes appartenant à des industries de haute technologie ont tout intérêt à investir dans la connaissance fondamentale afin de mieux orienter leurs stratégies technologiques dans des domaines où elles pourront innover (que ces innovations soient de nature incrémentale ou radicale). Le stock de connaissances fondamentales contribue à l'identification des services rendus par les technologies favorisant ainsi la jonction entre les deux corps de connaissances des technologies et par la même l'innovation. Parce que les firmes sont devenues multi-technologiques, et que ces différentes technologies reposent sur un ensemble de compétences disparates issu de divers domaines de connaissances, la détention d'un stock de connaissances fondamentales favorise d'une part la compréhension des liens qui unissent les divers problèmes et sous-problèmes que la firme se pose et d'autre part les liens entre les savoirs et savoir faire accumulés et les opportunités technologiques.

En d'autres termes, la connaissance fondamentale parce qu'elle est de nature abstraite et générale favorise les complémentarités entre les différentes compétences technologiques détenues par la firme. Nous identifions ainsi la capacité des firmes à investir dans de la connaissance fondamentale comme une capacité organisationnelle additionnelle dans le processus d'intégration des connaissances. Bien que contraintes par un certain déterminisme technologique, les firmes qui disposent au sein de leurs frontières d'un stock de connaissances fondamentales seront plus performantes dans leur capacité à s'adapter au changement technologique et à innover. Si la connaissance fondamentale constitue un

facteur d'intégration de connaissances externes contribuant au processus de veille technologique mené par les firmes, ce type de connaissances favorise également l'intégration de connaissances internes dans la mesure où les firmes seront plus à même de trouver des liens au sein de leurs divers domaines compétences technologiques contribuant au développement de nouveaux produits ou à l'amélioration de leurs lignes de produits.

Au terme de cette section, nous venons de mettre en évidence la dimension verticale des connaissances comme le second volet de l'intégration des compétences technologiques. Ayant identifié précédemment la cohérence technologique comme le premier volet de l'intégration des compétences technologiques, le but de la section qui suit va être de développer des propositions d'analyse nouvelles d'application de ces deux volets de l'intégration des connaissances à la compréhension des activités de recherche menées à la fois au sein d'une organisation et entre les organisations.

2.4 Les deux volets de l'intégration technologique : nouvelles perspectives

Les deux volets de l'intégration technologique que nous venons de mettre en évidence ont pour but commun de souligner que la gestion des connaissances et des compétences de la firme constitue l'une des conditions de sa croissance. La performance des firmes se comprend avant tout dans leur capacité à combiner leurs compétences sur le court terme et à les renouveler dans le long terme. Aussi, l'adaptation des firmes au changement technologique repose-t-elle sur leurs capacités organisationnelles à intégrer les connaissances nécessaires au processus d'innovation et au maintien de leur compétitivité. Si la problématique de l'intégration des connaissances a déjà été maintes fois analysée dans la littérature économique, la question de la nature des connaissances dans le processus d'intégration n'a pas, à notre connaissance, été soulevée. En identifiant les connaissances fondamentales et les connaissances appliquées comme relevant de la distinction entre les connaissances abstraites et générales et les connaissances concrètes et locales, nous dépassons la vision traditionnelle selon laquelle la connaissance fondamentale relèverait de la recherche scientifique et la connaissance appliquée de la recherche industrielle, ne restreignant plus les acteurs de la recherche fondamentale aux seuls acteurs issus des universités ou autres laboratoires de recherche publics.

Par intégration des connaissances, nous entendons l'activité qui consiste à combiner

différentes connaissances dans le but de rendre performante une activité productive. De nombreux auteurs ont souligné que cette activité réside, d'une part, dans la nécessité pour la firme de faire de la R&D au sein de ses frontières et, d'autre part, dans sa capacité à lier ses savoirs et ses savoir-faire passés aux nouvelles opportunités technologiques. Aussi, les travaux portant sur l'intégration et la capacité des firmes à innover adoptent-ils généralement une approche de la gestion des connaissances en termes d'apprentissages externes. En effet, l'angle d'analyse de ces différentes études s'inscrit dans une dynamique d'innovation où les connaissances proviennent de nombreux acteurs décrivant un réseau de connaissances que la firme doit être en mesure d'identifier et d'assimiler pour rester innovante. Si ces analyses sont importantes, il nous semble que l'approche en termes d'apprentissage interne est tout aussi nécessaire.

En effet, au-delà de la nécessité pour les firmes de disposer de capacités organisationnelles contribuant à l'assimilation de connaissances externes, la capacité d'intégration de la firme se situe également dans sa capacité à combiner ses propres compétences. Aussi, situons-nous la capacité des firmes à combiner leurs propres compétences dans leur capacité à investir dans de la connaissance de nature fondamentale. De nombreux auteurs ont par le passé souligné la corrélation positive entre le stock de connaissances et la capacité de la firme à innover (Griliches 1979, Gambardella 1995, Nesta & Saviotti 2005). Toutefois, ces travaux n'effectuent pas de distinction quant à la nature des connaissances composant la base de connaissances de la firme. Or, en raison de sa nature abstraite et générale, la connaissance fondamentale contribue à la compréhension des liens qui unissent divers sous-problèmes par la mise en rapport de faits *a priori* distants ou étrangers les uns des autres. En conséquence, nous faisons la proposition suivante :

Proposition P1 *Dans un processus d'apprentissage interne, le stock de connaissances fondamentales contribue positivement à l'innovation.*

Au-delà de l'enjeu cognitif relatif à la mise en commun de phénomènes *a priori* distants ou étrangers les uns des autres, nous avons également souligné les conséquences de la production de ce type de connaissances pour l'organisation de la recherche. Parce que les connaissances abstraites et générales ont une portée plus large que des connaissances plus concrètes et locales, de nombreux acteurs appartenant aux industries innovantes ont pu se spécialiser dans la production de connaissances fondamentales favorisant ainsi le marché de la connaissance et une division intellectuelle du travail. Les connaissances fondamentales permettent en effet une décontextualisation du processus d'innovation en permettant d'atténuer la contrainte locale liée aux processus d'expérimentations et d'essais-erreurs qui

prévalait jusqu'alors. Dès lors que la contrainte locale s'estompe, le coût lié au transfert de connaissances décroît. Les producteurs de connaissances fondamentales, en raison de leur nature abstraite et générale, détiennent des avantages comparatifs en se spécialisant dans certaines étapes du processus d'innovation incitant par conséquent les acteurs à recourir aux alliances stratégiques. Le recours aux alliances stratégiques lié à la division intellectuelle du travail doit être cependant contraint par un certain déterminisme technologique en raison du caractère cumulatif des connaissances.

Dans ce contexte et parce que nous avons décrit les firmes comme des processeurs de connaissances, nous nous interrogeons sur les déterminants cognitifs de ces collaborations. Car si la production de connaissances abstraites et générales facilite le recours aux alliances stratégiques, cette nouvelle organisation de la recherche suppose néanmoins une certaine redondance des savoirs entre les firmes dans la mesure où les firmes doivent disposer d'une certaine capacité d'absorption afin d'acquérir les connaissances externes. L'un des principaux enjeux des collaborations réside dans la volonté des firmes d'acquérir des connaissances nouvelles dans le but de produire. Or, l'acquisition de connaissances nouvelles n'est pas sans coût pour la firme du fait de la part tacite de la connaissance. De plus, les firmes sont contraintes par un certain déterminisme technologique en raison du caractère cumulatif des connaissances. C'est pourquoi, au-delà de la question de l'acquisition des connaissances, c'est la question de l'intégration des connaissances entre firmes qui nous intéresse. En identifiant la notion de cohérence technologique, Nesta (2001) pose la question de la diversification technologique au regard des relations entre les différentes technologies qui composent le portefeuille technologique de la firme. Appliquant ainsi le concept de cohérence des marchés (Teece et al. 1994) à l'analyse des compétences technologiques de la firme, l'auteur identifie la cohérence non plus comme un processus de combinaison des activités, mais comme le degré de complémentarités des services rendus par les technologies. Cette définition de la cohérence technologique offre l'avantage de distinguer, d'une part, les technologies détenues par les firmes et, d'autre part, les services rendus par ces technologies.

Par la mise en évidence du concept de cohérence technologique, il est ainsi montré que la diversification technologique ne relève pas d'un processus aléatoire mais que les firmes, dans le cadre d'une activité productive, intègrent des connaissances dans le but d'obtenir des synergies productives, autrement dit des complémentarités technologiques. L'intégration des connaissances est donc le processus qui permet une diversification cohérente des connaissances au sein de la firme. Les travaux portant sur la cohérence technologique

montrent que les firmes qui intègrent leurs bases de connaissances de manière cohérente sont plus performantes que des firmes aux bases de connaissances non intégrées (Nesta 2001, Nesta & Saviotti 2005, Nesta 2008). Dès lors qu'au sein de la firme la cohérence technologique oriente les stratégies de diversification technologique, il nous semble que le choix pour deux acteurs d'entrer en collaboration doit être motivé par cette même volonté d'obtenir des synergies productives.

A notre connaissance, les travaux portant sur la cohérence technologique n'ont pour cadre d'analyse que la firme, aucune étude n'ayant été faite sur la question de la cohérence technologique dans le cadre de l'apprentissage externe. Parce que les complémentarités technologiques ont été identifiées comme un facteur discriminant de la performance des firmes, nous faisons l'hypothèse que l'étude de la cohérence technologique commune à deux acteurs peut être un facteur explicatif du choix du partenaire. Autrement dit, deux acteurs décident d'entrer en collaboration si la mise en commun de leurs bases de connaissances favorisent des complémentarités technologiques. L'intégration technologique est alors envisagée sous l'angle de l'apprentissage externe, décrivant ainsi le processus relatif à la mise en cohérence des bases de connaissances de deux acteurs. En conséquence, nous faisons la proposition suivante :

Proposition P2 *Dans le cadre de l'apprentissage externe, la cohérence technologique commune à deux acteurs contribue à la formation d'alliances stratégiques.*

2.5 Conclusion

Au terme de ce chapitre, nous avons identifié deux problématiques nouvelles des processus d'intégration des connaissances. En nous intéressant aux principes d'intégration des connaissances, nous avons cherché à comprendre les logiques inhérentes aux stratégies d'accumulation des compétences technologiques des firmes. Parce que nous avons défini la firme comme un processeur de connaissances, nous situons la source de ses avantages compétitifs dans la gestion de sa base de connaissances. Le but étant alors de définir les modalités de construction des bases de connaissances des firmes qui pour rester compétitives doivent être en capacité de renouveler leurs compétences sur le long terme. La compréhension de la dynamique des technologies ainsi que des sources des connaissances à l'origine de ces technologies est essentielle dès lors que l'on s'intéresse à la capacité des firmes à s'adapter au changement technologique et à innover.

Face à un changement de paradigme technologique, l'émergence et l'introduction d'une nouvelle technologie peut être un facteur de perturbation importante pour les firmes, positive pour les nouveaux entrants, potentiellement menaçante pour les firmes en place. Aussi, les firmes doivent-elles être en mesure d'organiser leurs connaissances en fonction de l'instabilité de leur environnement. Or, en raison de la nature tacite, cumulative, complexe et incertaine des technologies, les firmes suivent une dépendance au sentier qui contraint leurs choix technologiques et organisationnels. Les firmes suivent des routines matérialisées dans des processus d'apprentissages divers qui déterminent ce qu'elles sont capables de bien faire. La construction des bases de connaissances des firmes constitue par conséquent une variable déterminante de leur capacité à réagir au changement technologique. Les travaux portant sur la diversification technologique ont montré que les firmes diversifient leurs compétences de façon à pouvoir saisir les opportunités technologiques mais que cette diversification reste stable dans le temps, les firmes accumulant des connaissances au voisinage de leurs connaissances existantes.

En identifiant les principes d'intégration des connaissances, nous soulignons que la compréhension de l'acquisition de technologies n'est pas suffisante pour expliquer la capacité des firmes à s'adapter au changement technologique et à innover. Au-delà de la question de l'acquisition des connaissances, se pose la question de la capacité des firmes à combiner leurs connaissances de façon à produire de nouveaux produits et de nouveaux procédés qui assurent leur compétitivité sur le long terme. Or, les connaissances à combiner dans le processus d'innovation sont de nature diverses. En nous concentrant sur l'analyse des connaissances fondamentales, nous avons mis en évidence deux principes d'intégration des connaissances : la cohérence technologique et la dimension verticale des connaissances. Si ces deux principes ont déjà fait l'objet de nombreux travaux, l'originalité de notre approche réside dans l'application de ces deux principes à de nouveaux domaines d'analyse.

Les travaux portant sur la détention d'un stock de connaissances fondamentales identifient généralement ce stock comme une capacité organisationnelle permettant aux firmes d'intégrer les connaissances externes. C'est donc sous l'angle de l'apprentissage externe ou encore des relations inter-organisationnelles que ces travaux traitent de la question des connaissances fondamentales. En faisant la proposition **P1**, nous arguons que la détention d'un stock de connaissances fondamentales est tout aussi nécessaire dans le cadre de l'apprentissage interne. Autrement dit, en raison de la dimension verticale des connaissances fondamentales, nous faisons l'hypothèse que la détention d'un stock

de connaissances fondamentales favorise les processus d'intégration des connaissances au sein de la firme. Cette proposition **P1** pose donc la question de l'intégration intra-organisationnelle des connaissances fondamentales.

De la même manière, les travaux portant sur la cohérence technologique sont généralement développés sous l'angle de l'apprentissage interne. En analysant les bases de connaissances des firmes, ces travaux montrent que le degré de cohérence technologique des firmes a un impact sur leur performance. Dans ce contexte, et parce que nous avons montré que la production et l'utilisation des connaissances fondamentales avaient permis une nouvelle division du travail favorisant le recours aux stratégies de collaboration, nous appliquons le concept de cohérence technologique à l'étude des relations inter-firmes. Bien que la production de connaissance fondamentale ait favorisé la décontextualisation des connaissances produites, les firmes recourant aux alliances stratégiques doivent être en capacité d'intégrer les connaissances de leurs partenaires afin d'innover. En faisant notre proposition **P2**, nous appliquons le concept de cohérence technologique à un cadre d'apprentissage externe et faisons l'hypothèse que la cohérence technologique est un facteur déterminant de l'entrée en collaboration de deux acteurs. Cette seconde proposition **P2** pose donc la question de l'intégration inter-organisationnelle des connaissances.

La deuxième partie de la thèse aura pour but d'investir notre première proposition **P1**. Nous appliquons cette proposition à l'étude des connaissances biotechnologiques et de leurs impacts sur l'innovation pharmaceutique. La troisième partie de la thèse aura pour but d'investir la proposition **P2** que nous appliquons à l'étude des alliances stratégiques dans l'industrie pharmaceutique. Chacune de ces parties se décomposera en deux chapitres, le premier d'ordre théorique explicitant plus précisément notre proposition générale et un second chapitre d'ordre empirique destiné à tester nos propositions théoriques.

Partie II

L'intégration intra-organisationnelle des connaissances biotechnologiques et ses conséquences sur l'innovation pharmaceutique

Cette partie a pour but d'analyser les processus d'intégration des connaissances au sein de la firme que nous avons qualifié de processus d'intégration intra-organisationnelle des connaissances. Cette partie correspond au second volet des principes d'intégration des connaissances présentées dans le chapitre précédent concernant la dimension verticale des connaissances fondamentales. En nous concentrant sur la nature fondamentale des connaissances, nous souhaitons mettre en évidence que la détention de ce type de connaissances constitue une capacité organisationnelle qui favorise l'intégration des connaissances au sein de la firme et par conséquent leur capacité à innover.

Afin de mettre en application la proposition générale **P1**, cette partie se décompose en deux chapitres. Dans le premier chapitre, nous étudions l'évolution des compétences technologiques au cœur du processus d'innovation pharmaceutique (chapitre 1). Notre démarche s'inscrit ainsi dans une approche évolutionniste de l'analyse de l'innovation, dans la mesure où nous considérons qu'il est nécessaire de comprendre comment les technologies évoluent au cours du temps et les conséquences de ces changements sur les firmes et les industries. Les technologies, au-delà des artefacts, des *inputs* qu'elles constituent, ne peuvent se comprendre sans l'ensemble des connaissances et des compétences que nécessitent leur utilisation. Les technologies se construisent dans une dynamique procédurale qui implique des procédures de résolutions de problèmes, qui sont déterminées par les capacités organisationnelles des firmes (Dosi & Grazzi 2010, Dosi 1988). Dans ce contexte, l'émergence d'un paradigme scientifique et/ou technologique pose la question de la capacité des firmes à s'adapter et à redéfinir leurs procédures de résolutions de problèmes.

Notre recherche s'inscrit dans la volonté d'appréhender les changements technologiques induits par l'émergence des biotechnologies dans l'industrie pharmaceutique et de leurs conséquences sur la performance innovante des grandes entreprises pharmaceutiques. C'est pourquoi, dans ce premier chapitre, nous mettons en évidence l'évolution progressive des différents domaines de connaissances mobilisées dans le processus d'innovation pharmaceutique pour montrer en quoi, bien que les biotechnologies constituent un nouveau paradigme scientifique et technologique qui bouleverse l'environnement technologique des firmes, elles n'ont pas radicalement transformé l'activité d'innovation (sections 1.1 et 1.2). A partir de cette mise en perspective, nous analysons ensuite comment les biotechnologies, que nous qualifierons de connaissances fondamentales, favorisent les processus d'intégration des connaissances au sein de la firme, nous conduisant à énoncer nos propositions théoriques (section 1.3). Dans le second chapitre de la thèse, nous testons de manière

empirique par le biais de différents modèles économétriques nos différentes propositions (chapitre 2).

Chapitre 3

Biotechnologies et innovations

Ce chapitre a pour objet d'analyser les processus d'intégration intra-organisationnelle des connaissances. En nous concentrant sur l'étude des connaissances et de leur impact sur les activités d'innovation, nous avons identifié les connaissances fondamentales comme des connaissances relevant d'une dimension verticale car elles permettent de lier des éléments *a priori* distants ou étrangers les uns des autres. L'intérêt de notre recherche réside dans la mise en évidence d'une relation entre les connaissances de cette nature et la performance innovante des firmes. Nous supposons en effet que les firmes détenant un stock de connaissances fondamentales sont en meilleure capacité de combiner l'ensemble de leurs savoirs et par conséquent améliore leur capacité à innover. Cette hypothèse correspond au second volet des principes d'intégration des connaissances du chapitre précédent et à notre proposition générale **P1**.

Sur les bases de cette proposition générale, nous cherchons à montrer comment celle-ci s'applique à l'étude de l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement à la performance des grandes entreprises pharmaceutiques. Les grandes entreprises pharmaceutiques constituent historiquement les principaux producteurs de médicaments, qui à la fin des années 1970, ont dû faire face à un nouveau paradigme scientifique et technologique avec l'émergence des biotechnologies de nouvelle génération. Ce changement de paradigme pose alors les questions de la capacité des firmes à s'adapter à leur nouvel environnement technologique et de leur capacité à rester compétitives sur le marché du médicament. Aussi, nous interrogeons-nous sur les caractéristiques des connaissances biotechnologiques et sur leur impact sur le processus d'innovation pharmaceutique. En identifiant les connaissances biotechnologiques comme des connaissances de nature fondamentale (abstraite et générale), nous souhaitons démontrer que la détention par les grandes entreprises d'un stock de connaissances biotechnologiques favorise les processus d'intégration intra-

organisationnelle des connaissances affectant positivement leur performance.

Nous soutenons en effet, qu'en investissant dans la détention d'un stock de connaissances biotechnologiques, les entreprises pharmaceutiques disposent des capacités organisationnelles leur permettant de combiner ces nouvelles connaissances à l'ensemble de leurs savoirs et savoir-faire accumulés par le passé. Dans ce but, nous étudions dans un premier temps l'émergence des biotechnologies de nouvelle génération et montrons en quoi les biotechnologies constituent un nouveau paradigme scientifique et technologique dans les sciences de la vie (section 3.1). Dans un second temps, nous cherchons à montrer comment l'émergence de ce nouveau paradigme, bien qu'il affecte l'activité d'innovation pharmaceutique, constitue un paradigme complémentaire aux trajectoires multiples qui s'inscrit dans la continuité des connaissances mobilisées jusqu'alors dans le processus d'innovation pharmaceutique (section 3.2). Enfin, nous développons notre argumentation sur l'identification des connaissances biotechnologiques comme des connaissances fondamentales qui favorisent les processus d'intégration des connaissances au sein de la firme, donnant lieu à deux propositions théoriques, complémentaires à notre proposition générale **P1** (section 3.3).

3.1 Des biosciences aux biotechnologies

Les historiens des sciences ont daté les premières utilisations des biotechnologies au moment de l'introduction des premières boissons fermentées. La fermentation est le procédé qui, *via* l'utilisation et la sélection de micro-organismes, conduit à la transformation de la matière organique. A cette époque, l'utilisation des micro-organismes était effectuée de manière purement empirique au sens où les mécanismes chimiques et biologiques mobilisés pendant la mise en œuvre du procédé étaient encore scientifiquement inconnus (Douzou et al. 1983, p. 1). Il faudra attendre le milieu du dix-neuvième siècle pour voir naître les prémices de la biologie contemporaine.

3.1.1 De la biochimie traditionnelle à la biologie moléculaire

Les travaux de Gregor Johann Mendel, publiés en 1866, marquent l'origine de la génétique moderne. La formation de Mendel dans les domaines de la botanique et de la physique l'a poussé à étudier la reproduction des plantes et à observer la transmission de caractères simples (traits héréditaires binaires) d'une génération à une autre. A partir de ses

expériences, il proposa deux lois : la loi de ségrégation et la loi d'assortiment indépendant. Ces deux lois impliquent l'existence d'éléments autonomes et reproductibles, qui contrôlent l'hérédité des caractères d'une génération à une autre. Chaque caractère est représenté dans un œuf (élément de la mère) fertilisé par l'élément du père (Bernot & Alibert 1997). L'hérédité de chacun des caractères est déterminée par des "unités" ou des "facteurs", qui se transmettent de manière inchangée à leurs descendants (O'Neil 2009). Bien que Gregor Mendel n'ait pas formellement déterminé et défini où ces unités ou facteurs pouvaient être organiquement localisés ou ce qu'ils étaient précisément, il fut le premier à identifier l'existence de gènes dans les mécanismes de transmission de la vie. Les lois de Mendel marquent la naissance de la théorie de l'hérédité fondée sur la reconnaissance, dans la composition des gènes, d'un caractère dominant et d'un caractère récessif.

A cette époque, le livre publié en 1859 par Charles Darwin *On the Origin of Species by Natural Selection*, révolutionne la pensée scientifique en matière d'explication de la variété des espèces vivantes. Darwin développe une théorie de la sélection naturelle, fondée sur la collecte de nombreuses observations réalisées à l'occasion de l'expédition du *Beagle*. Sa théorie repose sur l'idée que les espèces ne disparaissent pas mais évoluent au cours du temps à travers un processus de sélection naturelle en fonction de l'environnement dans lequel elles vivent. L'une des conclusions majeures de Charles Darwin est que toutes les espèces vivantes sont liées les unes aux autres par des ancêtres communs et que cette évolution est mémorisée en chacun des organismes vivants. Le milieu du dix-neuvième siècle marque ainsi une rupture idéologique dans les croyances ancestrales sur l'origine de la vie. Si la théorie de Charles Darwin reçut un écho considérable dans le monde, il n'en fut pas de même pour celle de Gregor Mendel qui sera redécouverte en 1900 par Hugo de Vries. Néanmoins, Charles Darwin et Gregor Mendel sont tous deux à l'origine de deux idées : évolution et hérédité, posant ainsi la question du support biologique de l'hérédité et des modalités de sa transmission (Grace 1997, Nesta 2001).

Suite aux travaux de Gregor Mendel, Thomas Morgan publie en 1915 avec d'autres scientifiques de l'époque un ouvrage intitulé *Le mécanisme de l'hérédité mendélienne* dans lequel, grâce à ses expériences sur la mouche drosophile, il propose la théorie chromosomique de l'hérédité. Thomas Morgan prouva que les facteurs de Mendel - les gènes - se situent sur les chromosomes et sont le support matériel de l'hérédité. Les gènes sont organisés en série linéaire le long du chromosome, eux-mêmes localisés dans le noyau de chaque cellule. Si la présence des gènes sur les chromosomes est alors établie, rien n'est cependant encore dit ou connu quant à la nature biochimique des gènes ou leur mode

d'action. La relation entre les gènes et les modes de transmission des caractères restait encore incomprise. Ce sont les travaux d'Archibald Garrod, de George Wells Beadle et d'Edward Tatum qui mirent en lumière la relation entre les gènes et les protéines. Les réactions biochimiques à l'œuvre dans les micro-organismes sont le résultat d'une chaîne de réactions dont chaque étape est contrôlée par une enzyme, chacune de ces enzymes étant elle-même le produit de l'activité d'un gène. Après de nombreuses expériences, ils tirèrent la conclusion que les gènes contrôlent la synthèse des enzymes et que chaque protéine est codée par un gène différent.

Ces travaux sont intéressants pour notre analyse puisqu'ils concrétisent la rencontre de la biochimie et de la génétique : la protéine vient combler la lacune qui existait entre le gène et le caractère (Bernot & Alibert 1997). Si les réactions métaboliques des micro-organismes sont mieux identifiées, la nature du support de la transmission de l'hérédité reste cependant incomprise. Ce sont les travaux d'Oswald Avery (suite à ceux de Fred Griffith) qui élucidèrent cette dernière question en démontrant que le support de l'information génétique résidait dans l'ADN (la substance qui compose les chromosomes). Malgré leurs nombreuses expériences et observations, Avery et ses collègues eurent du mal à faire accepter leur découverte par la communauté scientifique. A cette époque, les scientifiques avaient en effet déjà perçu la grande diversité et la complexité des protéines et avaient fait de ces dernières les candidates les plus convaincantes pour devenir le support de l'information génétique, l'ADN apparaissant comme une molécule trop simple, incapable de véhiculer une information aussi complexe (*ibid*).

3.1.2 La naissance de la biologie moléculaire

Suite aux travaux publiés en 1950 par Erwin Chargaff (qui saisit toute la portée des travaux d'Oswald Avery), l'idée que l'ADN constitue le support de l'information génétique convainc un nombre croissant de scientifiques. Plusieurs chercheurs s'attachèrent ainsi à identifier la composition chimique de l'ADN. Plusieurs modèles de la structure de l'ADN furent formulés (notamment par Linus Pauling et Rosalind Franklin), mais ces modèles ne permirent pas d'expliquer le mécanisme de réplication de la molécule d'ADN. Ce sont les travaux de James Watson et Francis Crick en 1953, publiés dans la revue *Nature*, qui proposèrent un modèle pertinent et satisfaisant de la structure de l'ADN : la structure en double hélice. Les deux brins complémentaires sont liés par des liaisons chimiques entre deux nucléotides : A (Adénine) couplée à T (Thymidine) et C (Cytosine) couplée à G (Guanine). Tout le pouvoir de transmission des caractères que détiennent les chromo-

somes et les gènes tient dans ce double brin. Au moment de la division d'une cellule, la molécule d'ADN se sépare en deux. Puis, chaque moitié d'ADN ou de chromosome qui se retrouve dans une cellule fille reproduit à l'identique la partie perdue. Le génome tout entier se retrouve dans les nouvelles cellules, assurant la transmission des caractères héréditaires et la stabilité d'une génération à une autre ¹.

Toutes les cellules vivantes contiennent de l'ADN, dont le code génétique suit toujours le même ordre déterminé : trois bases de nucléotides correspondent à un acide aminé d'une protéine. La découverte de la structure en double hélice de l'ADN marque le début de la biologie moléculaire. "Plus qu'une méthode, la biologie moléculaire relève d'un état d'esprit, d'un *credo* a-finaliste posant en principe que les phénomènes biologiques doivent finir par s'expliquer en termes de molécules et d'interactions entre molécules, selon les lois habituelles de la physique et de la chimie" (Douzou et al. 1983, p. 20). L'identification de l'ADN comme support de l'information génétique constitue une révolution scientifique d'une ampleur considérable dans la mesure où cela fut le point de départ de la compréhension du code du langage dans lequel l'humain est construit. Si le secret de la vie fut percé, les mécanismes à l'oeuvre au sein des cellules vivantes restaient et restent encore un phénomène complexe. De nombreux travaux menés après la découverte de Watson et Crick allèrent dans ce sens : déchiffrer le code et comprendre la mécanique à l'oeuvre dans le fonctionnement des protéines qui sont les éléments constitutifs de la cellule vivante.

C'est ainsi que suite aux travaux de Geroge Gamow (1954), il fut établi que chaque trio de nucléotides correspond à un acide aminé contenant des redondances, et que ces acides aminés constituent les briques de base des protéines. L'architecture des molécules se précisait mais il restait à découvrir les mécanismes intermédiaires qui permettaient de faire le lien entre le gène et les protéines. Ce sont les travaux de François Jacob et Jacques Monod (1961) qui constituèrent une avancée majeure dans la compréhension de la synthèse des protéines en mettant en évidence l'existence de l'acide ribonucléique messager (ARN messenger). Parce que la synthèse des protéines ne s'effectue pas au contact de la double hélice, mais qu'elle s'effectue dans le cytoplasme de la cellule, l'ARN messenger va permettre de reproduire une séquence d'ADN de telle façon que l'information pourra être transmise hors du noyau de la cellule où elle servira à synthétiser la protéine. Le lien gène - protéine est désormais établi : le gène est transcrit en ARN messenger et l'ARN

¹ Cf. site internet : <http://www.radio-canada.ca/actualite/decouverte/dossiers/revolutions/dossiers/genetique/3a.html>

messenger est traduit en protéine. Cette meilleure compréhension du fonctionnement de la synthèse des protéines a été déterminante dans les sciences du vivant dans la mesure où les protéines assurent l'immense majorité des fonctions cellulaires.

L'avènement de la biologie moléculaire a permis de mettre en évidence le caractère universel du fonctionnement de toute cellule vivante. L'ADN est présent dans toutes les cellules vivantes et le code génétique qui associe trois bases (les nucléotides) de l'ADN dans un ordre déterminé à un acide aminé d'une protéine est universel (Douzou et al. 1983). Cent ans après les premiers travaux de Mendel et Darwin, les questions liées à l'hérédité et à l'évolution des espèces ont trouvé en partie leur réponse. Si ces premiers travaux reposaient sur la simple observation de la transmission des caractères (phénotype) entre espèces animales et végétales, les travaux des années 1950 ont permis d'en établir les origines avec la mise en évidence du rôle des gènes et de l'ADN comme support de l'information génétique (génotype). La transmission des traits individuels de génération en génération réside dans l'ADN commun à toute matière vivante. La biologie moléculaire propose alors un cadre d'analyse nouveau, à partir duquel tout un ensemble de technologies va émerger à partir des années 1970².

3.1.3 Un nouveau paradigme scientifique?

Parce que la biologie et la génétique moléculaire ont profondément bouleversé la compréhension des mécanismes vivants, ce nouveau cadre d'analyse de la science s'inscrit comme un changement de paradigme scientifique dans les sciences du vivant (Balmer & Sharp 1993). La notion de "paradigme scientifique" est due à Kuhn (1970), qui remet en cause la vision traditionnelle de l'histoire des sciences selon laquelle le progrès scientifique résulterait d'une accumulation linéaire des connaissances. Selon cette théorie traditionnelle, les progrès scientifiques au cours des siècles, par le biais de découvertes successives, ajoutent des éléments aux théories qui se rapprocheraient ainsi toujours plus de la "vérité". Selon Kuhn, les progrès scientifiques ne suivent pas un processus linéaire mais au contraire une évolution cyclique.

L'auteur définit l'évolution de la science selon quatre phases successives: "pré-science"; "science normale"; "crise"; "révolution". La période de pré-science est la période durant laquelle il n'existe pas réellement de modèles sur lesquels peuvent s'appuyer les chercheurs et chaque scientifique regroupe un ensemble de connaissances collectées de

²Nous consacrerons la section 3.1.4 à l'étude de ces nouvelles technologies.

manière factuelle. Durant cette période, la science se développe selon des concepts et des méthodes en concurrence. Suite à cette période de pré-science, va commencer une période de science normale qui fait suite à l'émergence d'un paradigme scientifique. Selon Kuhn (1970), cette période émerge "lorsque, au cours du développement d'une science de la nature, un individu ou un groupe produit pour la première fois une synthèse capable d'attirer la plupart des spécialistes de la génération suivante [...]. Le nouveau paradigme implique une définition nouvelle et plus stricte du domaine de recherche" (*ibid*, p. 40). Un paradigme scientifique consiste en un ensemble d'hypothèses théoriques générales, de lois, de langages et de techniques, accepté universellement par les membres d'une communauté scientifique.

Néanmoins, l'acceptation d'un paradigme scientifique ne signifie pas qu'il n'y a plus de progrès à venir, bien au contraire, d'où cette période de science normale, pendant laquelle les chercheurs tendent à résoudre les énigmes que leur posent leurs disciplines. "Le succès d'un paradigme scientifique est en grande partie au départ une promesse de succès, révélée par des exemples choisis et encore incomplets. La science normale consiste donc à réaliser cette promesse, en étendant la connaissance des faits que le paradigme indique comme particulièrement révélateurs, en augmentant la corrélation entre ces faits et les prédictions du paradigme, et en ajustant davantage le paradigme lui-même" (*ibid*, p. 46). Durant cette période de science normale, des anomalies apparaissent, c'est-à-dire "l'impression que la nature, d'une manière ou d'une autre, contredit les résultats attendus dans le cadre du paradigme qui gouverne la science normale" (*ibid*, p. 83). Les anomalies à résoudre peuvent donner lieu, en fonction de leurs caractéristiques et des changements nécessaires, à une crise au sein de la communauté de chercheurs.

La période de la crise résulte du fait que l'ampleur de l'anomalie est telle que l'ensemble de la communauté scientifique s'attache à la comprendre et à la résoudre en développant de nouveaux outils. L'apparition de cette crise donne lieu à une révolution scientifique lorsqu'un nouveau paradigme émerge et prend place, conduisant les chercheurs à transformer radicalement les théories et méthodes qu'ils employaient jusqu'alors. Le changement de paradigme ne se fait pas sans heurt en ce sens que de fortes réticences sont émises par ceux attachés à l'ancien paradigme, d'où la qualification par Kuhn de révolution scientifique. La révolution scientifique est le fait de l'abandon d'un paradigme suivi par l'adoption rapide d'un nouveau. L'un des apports de cet auteur à l'histoire des sciences est d'avoir démontré que l'environnement politique, économique et social (les facteurs externes) faisait partie du processus cyclique de l'évolution et était déterminant dans

l'acceptation rapide du nouveau paradigme scientifique.

En suivant cette évolution cyclique de la science, peut-on identifier l'avènement de la biologie et de la génétique moléculaire comme un nouveau paradigme scientifique? Il semble à bien des égards que les fondements de la biologie moléculaire et de la génétique s'inscrivent dans ce schéma de l'évolution des sciences (Balmer & Sharp 1993). La molécule d'ADN, avant l'élucidation de sa structure en double hélice, ne pouvait en raison de sa simplicité véhiculer les informations aussi complexes que la transmission des caractères entre les générations. Aussi les travaux d'Oswald Avery furent-ils acceptés avec scepticisme par la communauté scientifique. La parution de la structure en double hélice dans la revue *Nature* constitue ainsi un tournant dans les sciences du vivant, car les recherches se concentrent désormais sur l'étude de la molécule et le développement de méthodes nouvelles de recherche, qui n'existaient pas dans l'ancien paradigme scientifique. Néanmoins peut-on réellement parler de crise et de révolution quant à l'avènement de la biologie et de la génétique moléculaire?

Le passage à un nouveau paradigme scientifique est le fruit d'une crise et d'une révolution idéologique douloureuse pour les tenants de l'ancien paradigme. Or, l'article en 1953 de James Watson et Francis Crick a été facilement et rapidement accepté par l'ensemble de la communauté scientifique. La transition s'est faite sans heurt, contrairement à la théorie kuhnienne. Dans sa postface publiée en 1969 lors d'une réédition de son ouvrage, Kuhn tempère ses propos en raison des nombreuses critiques qui lui ont été faites. Il précise ainsi: "Un certain nombre de critiques a mis en doute le fait que la crise, l'impression générale que quelque chose ne va plus, précède les révolutions aussi invariablement que je l'ai donné à penser dans mon texte original. Il n'est cependant pas important pour mon argumentation que les crises soient des conditions préalables indispensables aux révolutions. Il suffit qu'elles en soient le prélude habituel, et fournissent, pour ainsi dire, un mécanisme autocorrecteur permettant que la rigidité de la science normale ne persiste indéfiniment sans opposition. Il est également possible que les révolutions se produisent différemment, mais je pense que cela est rare" (*ibid*, p. 246-247). Ainsi, la nuance apportée par Kuhn lui-même nous incite à considérer l'avènement de la biologie et de la génétique moléculaire comme un nouveau paradigme scientifique, engendrant un nouveau cycle de science normale.

La molécule et le gène deviennent au milieu du vingtième siècle le point de départ d'une nouvelle façon pour les scientifiques de concevoir les organismes vivants et leurs

fonctionnements. Cette meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux de la vie a conduit les scientifiques à développer de nouvelles méthodes leur permettant une meilleure manipulation des organismes vivants. Comme le soulignent Douzou et al. (1983) “L’avancée du front mouvant du savoir scientifique est toujours la résultante d’interactions entre progrès des méthodes et progrès des connaissances. Les avancées méthodologiques permettent de reculer les barrières opérationnelles qui limitent les explorations des chercheurs. Et c’est du résultat de ces dernières que dépend évidemment la conception de méthodes et de techniques nouvelles” (p.19). La meilleure compréhension du métabolisme des cellules vivantes a ainsi donné lieu à tout un ensemble de technologies et de techniques nouvelles, au début des années 1970, regroupées sous le dénominateur de “*biotechnologies de nouvelle génération*” ou encore de “*biotechnologies de troisième génération*”. Ces biotechnologies de nouvelle génération peuvent se concevoir comme une boîte à outils permettant dorénavant aux scientifiques d’isoler (*i.e.* identifier) et cloner (couper, coller, transférer) les séquences d’ADN désirées (Nesta 2001, p. 144-145).

3.1.4 Une nouvelle boîte à outils pour les scientifiques : les biotechnologies de nouvelle génération

Les progrès de la science et les outils développés se situent à deux niveaux : d’une part, le patrimoine génétique de toute cellule vivante et, d’autre part, les catalyseurs ou enzymes biochimiques qui assurent les réactions vitales, avec la vitesse, la régulation et la spécificité requises (Douzou et al. 1983, p. 12). Plusieurs sous-disciplines de la biologie sont mobilisées et constituent de manière plus large les biotechnologies de nouvelle génération. Nous reprendrons la catégorisation de Douzou et al. (1983, p. 9), qui définissent les biotechnologies de nouvelles générations comme les techniques associées au génie génétique, à la culture et la fusion des cellules, au génie des fermentations (ou génie microbiologique) et au génie enzymatique. Nous ne prétendons pas que ce soient les seules disciplines citées dans la littérature, car le champ scientifique et technologique lié aux biotechnologies est vaste. Néanmoins, cette catégorisation nous a paru la plus adéquate pour la suite de l’exposé. Plutôt que de présenter chacune de ces disciplines, il nous a paru préférable et plus intéressant au vu de notre problématique de nous concentrer sur les progrès méthodologiques majeurs de ces dernières décennies, qui se situent au sein de ces quatre sous-disciplines.

L’émergence des biotechnologies de nouvelle génération constitue un tournant dans les sciences de la vie, car on est passé de la compréhension du vivant à sa manipula-

tion grâce aux techniques de séquençage et de clonage des gènes. Pendant longtemps, les scientifiques se sont concentrés sur l'étude des micro-organismes. Aussi, la maîtrise de la culture des cellules vivantes est-elle l'une des bases méthodologiques essentielles de la recherche biologique moderne. "La cellule vivante est l'unité du monde vivant comme l'atome est l'unité de la matière" (Douzou et al. 1983, p. 9). De même que pour les micro-organismes, les cellules vivantes présentent deux propriétés essentielles : la capacité de mener une vie autonome et la capacité de se reproduire. "Toute cellule synthétise pour son propre compte des "molécules géantes" (macromolécules) qui assurent ses fonctions vitales au sein d'une "machinerie" complexe : des acides nucléiques transfèrent l'information de génération en génération et des gènes aux protéines. Les protéines sont souvent des catalyseurs (enzymes) impliqués dans le métabolisme cellulaire. Enfin, d'autres protéines complexes jouent un rôle structural dans la constitution des cellules" (*ibid*, p.13).

L'obtention de clones, assez facile dans le cas des bactéries et des micro-organismes, est une opération bien plus difficile dans le cas de cellules complexes. L'activité de clonage des gènes fut une étape décisive dans la recherche scientifique car elle permet la production d'ensembles homogènes d'individus. Ceci a deux effets : d'une part, de faciliter la capacité d'interprétation des phénomènes à étudier et, d'autre part, de disposer de matière en très grande quantité pour les travaux d'expérimentation. Le clonage repose sur un moyen de purification des cellules : la purification par voie génétique qui permet d'isoler les cellules nécessaires aux expérimentations. Considéré comme impossible jusqu'au début des années 1970, le clonage des gènes va devenir possible grâce à un ensemble de découvertes et de techniques nouvelles que nous allons évoquer.

3.1.4.1 Les enzymes de restriction et l'ADN ligase

Les travaux sur l'isolement du gène constituent l'une des premières avancées significatives rendues possibles grâce aux progrès accomplis dans le domaine de l'enzymologie. L'identification en 1970 des enzymes de restriction par Werner Arber et confirmée par la suite par Hamilton O. Smith, constitue l'une des étapes majeures et un outil indispensable du génie génétique. Les enzymes de restriction, appelées également "les ciseaux à ADN" sont des protéines qui coupent l'ADN en des sites spécifiques. Elles reconnaissent dans l'ADN de courtes séquences sur lesquelles elles se fixent et coupent l'ADN en ces séquences. Ces enzymes de restriction assurent des fonctions essentielles, notamment en matière de défense contre l'intrusion d'ADN étranger (ce qui leur a valu leur nom).

La découverte de ces enzymes de restriction marque l'émergence du génie génétique car elles permettent de couper de manière systématique des macromolécules complexes. Ces coupures sont si spécifiques et si reproductibles que les scientifiques ont pu établir une cartographie (carte de restriction) sur laquelle figurent les sites dits de restriction, identifiant les éléments de la séquence. Une seconde enzyme fut découverte permettant la manipulation des cellules vivantes : l'ADN ligase. Cette enzyme intervient dans la réparation des coupures et assure le couplage de la séquence d'ADN. Une fois que les enzymes capables de couper et de coller les séquences d'ADN entre elles ont été découvertes, les possibilités de manipulation des gènes devenaient immenses avec principalement la mise au point d'une technique essentielle du génie génétique : l'ADN recombinant.

3.1.4.2 ADN recombinant et anticorps monoclonaux

C'est Paul Berg, en 1972, qui fabriqua pour la première fois de l'ADN recombinant en utilisant différents fragments d'ADN d'origines différentes. Il réussit ainsi à combiner l'ADN d'une bactérie avec l'ADN d'un virus. Par la suite, en 1973, Stanley Cohen et Herbert Boyer marquent l'histoire de la biologie avec la création du premier organisme génétiquement modifié (OGM) en laboratoire. En utilisant la bactérie *Escherichia coli*, dans laquelle ils introduisirent un gène de résistance, ils réussirent le premier transfert de gènes d'un organisme à un autre. La technique de l'ADN recombinant devient alors un outil indispensable du génie génétique, car elle permet de produire des macromolécules qui jusqu'à présent ne pouvaient l'être en raison de leur grosseur. Les techniques traditionnelles de chimie de synthèse ne pouvaient produire que des molécules allant jusqu'à une taille avoisinant les 500 daltons³. Les progrès de l'ADN recombinant ont conduit au développement en 1975 d'une autre technologie fondamentale du génie génétique : la technique dite de l'hybridome. Celle-ci fut mise au point par Georges Köhler et César Milstein et permet de produire des anticorps monoclonaux.

Un anticorps est une protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les antigènes (sites contenus dans la couche superficielle du microbe envahisseur) de manière spécifique. Les anticorps sont sécrétés par les plasmocytes qui constituent la dernière étape de différenciation des lymphocytes B. La production d'anticorps, jusqu'à l'invention de cette technique, était telle que les anticorps réagissaient aux différents éléments de l'antigène (les épitopes) qu'ils attaquaient. Appelés

³Le dalton est l'unité de mesure standard permettant de mesurer la masse des atomes et celle des molécules.

“anticorps polyclonaux” (de multiples anticorps), ils limitaient de ce fait le résultat et l’efficacité désirée dans la lutte contre l’élément pathogène. Les anticorps monoclonaux, par définition tous identiques et produits par un seul clone de plasmocyte, ne reconnaissent qu’un seul épitope de l’antigène. La production à grande échelle de ces anticorps ne peut s’effectuer qu’à partir de cellules rendues immortelles, *i.e.* tumorales. Millstein et Kohler montrèrent que la fusion des lymphocytes B (producteurs d’anticorps) avec des myélomes (cellules tumorales ayant la propriété de se multiplier indéfiniment) conduisait à la multiplication de cellules tumorales elles-mêmes productrices d’un seul type d’anticorps monoclonaux : les hybridomes. Cette technique, par l’utilisation de cellules immortelles, pouvait être produite en milieu “*in vitro*” permettant la production d’anticorps monoclonaux à très grande échelle.

3.1.4.3 Génétique *in vitro*, séquençage et PCR

Le procédé d’expérimentation “*in vitro*” constitue également l’une des techniques constitutive et essentielle du génie génétique⁴. Jusque là confinés à la méthode *in vivo* en raison du caractère profondément aléatoire et incertain de la recherche, les chercheurs ne pouvaient faire leur travaux d’expérimentation que sur des organismes suffisamment connus d’eux. L’avènement de l’ère moléculaire change profondément la façon de faire de la recherche, dans le sens où une meilleure caractérisation des gènes permettait de reproduire en laboratoire l’environnement artificiel similaire à l’environnement naturel dans lequel évoluent les organismes vivants. Une autre étape fut décisive dans l’histoire de la génétique moderne avec, au milieu des années 1970, la mise au point par deux laboratoires de deux techniques permettant de séquencer, de manière répétitive, l’ADN, *i.e.* de trouver l’ordre des éléments A, C, G et T sur un simple brin d’ADN. En effet, les nucléotides constitutifs de l’ADN étaient connus, mais l’enchaînement de l’ordre de ces nucléotides pour chaque organisme vivant restait à faire.

L’équipe de Walter Gilbert, aux États-Unis, mit au point une méthode par dégradation chimique sélective, tandis que l’équipe de Frederick Sanger, en Grande-Bretagne, développa une méthode par synthèse enzymatique sélective. C’est ainsi qu’en 1977 est réalisé le premier séquençage d’un organisme biologique (le virus *bactériophage*). La méthode Sanger fut privilégiée en raison de sa capacité à séquencer des fragments d’ADN de grosse taille, contrairement à celle de Gilbert, qui par ailleurs nécessitait l’utilisation de réactifs

⁴Le principe de la méthode *in vitro* repose sur la capacité des chercheurs à recréer en laboratoire un environnement artificiel similaire à ce qui devrait se passer *via* la méthode *in vivo*, *i.e.* au sein de l’organisme vivant.

chimiques toxiques. De plus, les progrès scientifiques ont permis la robotisation de la méthode Sanger la rendant, de ce fait, plus efficace. Tout un ensemble de progrès technologiques ont été faits dans les années 1980 permettant un séquençage automatique de l'ADN à plus grande échelle et sur des séquences d'ADN de plus en plus longues. L'une des ces innovations majeures fut, au milieu des années 1980, la mise au point de la technique d'amplification génétique appelée plus communément "*polymerase chain reaction*" (PCR). La PCR repose sur l'utilisation de l'enzyme polymérase dont l'utilisation permet, à partir de la double hélice d'un fragment d'ADN, de reconstruire à partir de chaque brin un nouveau fragment d'ADN composé de ses deux brins. Ainsi, un fragment d'ADN donne naissance à deux fragments d'ADN identiques et la force de la PCR est de pouvoir multiplier ce processus indéfiniment, permettant aux chercheurs de bénéficier en quelques heures de milliers de fragments d'ADN identiques.

Pour résumer, grâce aux nouvelles techniques de séquençage et de clonage des gènes, "n'importe quel gène peut être isolé et sa séquence déterminée, puis raboutée à d'autres gènes et modifié à volonté, non plus par l'exploitation d'évènements aléatoires rares mais selon des protocoles entièrement déterminés" (Douzou et al. 1983, p. 34). Depuis les années 1970, les technologies et techniques développées de façon méthodique et rigoureuse dans la manipulation des gènes ont permis aux chercheurs de s'écarter de l'aléa biologique. Le passage de la biologie traditionnelle à la biologie moderne s'inscrit comme le passage d'une science de l'observation et de l'expérimentation à une science de la compréhension et de la manipulation. Ce changement offre aux scientifiques la possibilité d'analyser la nature sous un angle nouveau, de définir des problématiques nouvelles sur des phénomènes encore inexplorés (ou connus mais incompris), et dont la recherche de solutions suit un processus rationnel et déductif plutôt qu'un processus empirique et aléatoire. Le passage à la biologie moléculaire et à la génétique a eu un impact considérable sur un grand nombre d'activités scientifiques et dans de nombreux secteurs économiques, au centre desquels se trouve l'activité de production de médicaments. Aussi, la prochaine section a-t-elle pour but d'étudier l'évolution des savoirs mobilisés dans le domaine de la recherche médicale et de montrer que l'activité de production de médicaments résulte aujourd'hui de disciplines multiples et complémentaires.

3.2 Des savoirs et des technologies transdisciplinaires et complémentaires

La fabrication des médicaments telle que nous la connaissons aujourd'hui relève de mécanismes datant du début du dix-neuvième siècle grâce aux progrès de la chimie. Le but de la prochaine sous-section est de montrer comment la chimie constitue un paradigme scientifique majeur de l'histoire des médicaments, pour ensuite souligner l'apport successif et complémentaire que représente le paradigme de la biologie moléculaire et de la génétique dans la fabrication des médicaments du vingt et unième siècle. En raison de l'aspect radical des innovations liées à la génétique, les chercheurs ont cru que les procédés traditionnels tendraient à disparaître. Or, il semble aujourd'hui que loin de remplacer la chimie, qui constitue le cœur de compétences dans la production de médicaments, les biotechnologies viennent s'accumuler au stock de connaissances et sont davantage une source de connaissances complémentaire au paradigme chimique traditionnel.

3.2.1 Paradigme chimique et paradigme biotechnologique : succession, complémentarité et accumulation des connaissances

La chimie est la science des caractères et des propriétés des corps, de leurs actions mutuelles et des transformations qu'ils peuvent subir. On distingue plusieurs sous-disciplines scientifiques, dont voici les principales : *la chimie générale* étudie les lois fondamentales, *la chimie minérale* décrit les propriétés des corps métalliques, non métalliques et de leurs composés, à l'exception des composés du carbone qui fait l'objet de *la chimie organique*. La chimie organique se prolonge par l'étude des corps présents dans les tissus vivants avec *la biochimie*.

3.2.1.1 Les origines de la chimie

Avant que la chimie ne devienne une science à part entière, les hommes utilisaient les matières premières d'origine minérale, végétale ou animale comme remèdes thérapeutiques, dont les effets pouvaient être aussi néfastes que bénéfiques. Comme le précise Achilladelis (1999, p. 28), "*Not only were medecines unapalatable, but because they were dispensed as powdered dried leaves, syrups, and other concoctions, the concentrations of active ingredients varied from dosage to dosage, making their therapeutic effects difficult to predict. Moreover, many of these medecines were toxic when taken in stronger doses, while some,*

such as digitalis, were effective only at near-fatal doses". L'histoire des médicaments est intrinsèquement liée à l'histoire de la chimie, dont les découvertes faites notamment par Lavoisier, Berthollet, Fourcroy et Guyton de Morveau à la fin du dix-huitième siècle, peuvent être considérées comme marquant l'émergence du paradigme chimique, avec les publications de *La Méthode de Nomenclature chimique* en 1787⁵ et du *Traité élémentaire de chimie*⁶ en 1789. Grâce à leurs travaux, les chimistes disposaient désormais d'un langage universel et rationnel *via* une nomenclature chimique, *i.e.* la possibilité de nommer un composé chimique de manière rationnelle, de façon à ce que quiconque puisse parler du même produit dans tous les pays et se comprendre (Meunier 2006).

Le début du dix-neuvième siècle marque la naissance de la chimie des produits naturels. Les chimistes se concentrent sur la caractérisation et l'isolement des substances pures présentes dans les produits naturels. Cette technique, plus communément appelée *principe d'extraction*, consiste à isoler, identifier et purifier les principes actifs de minéraux, végétaux ou animaux. Ainsi, l'utilisation des plantes ne repose plus sur des phénomènes empiriques et aléatoires mais sur le développement de méthodes expérimentales rigoureuses permettant de caractériser les substances pures responsables des effets thérapeutiques des plantes. Grâce au principe d'extraction, les chimistes vont pouvoir désormais manipuler la matière donnant lieu à la *chimie de synthèse* des produits naturels. Celle-ci correspond à la transformation chimique, au cours de laquelle l'utilisation de réactifs, permettent dans des conditions bien particulières, l'obtention d'un produit qui est l'espèce chimique recherchée.

Jusqu'à l'avènement du principe d'extraction et de la chimie de synthèse des produits naturels, il semblait impossible jusqu'au début du dix-neuvième siècle de pouvoir synthétiser (fabriquer) en laboratoire des substances organiques à partir de substances minérales. Les chimistes pensaient que l'intervention d'une "force vitale" propre aux organismes vivants était nécessaire à ces synthèses. A ces pratiques fondatrices, vient s'ajouter à partir des années 1830 l'utilisation de substances hydrocarbonées, liée au développement de la pétrochimie. En développant les dérivés du pétrole, la chimie organique de synthèse (à laquelle vient s'ajouter au milieu du dix-neuvième siècle la chimie des colorants) devient "le chemin incontournable de la créativité pharmaceutique" (Chast 1995, p. 12). Il était devenu possible de "contourner [la nature] en opérant des synthèses, c'est-à-dire créer des espèces chimiques inédites, parmi lesquelles se trouvaient

⁵Publié par Guyton de Morveau, Lavoisier, Berthollet et Fourcroy.

⁶Publié par Lavoisier.

des substances médicamenteuses” (*ibid*, p. 12). Les chimistes pouvaient désormais copier ou modifier les principes naturels pour les rendre plus efficaces ou mieux tolérés.

Les historiens datent à 1803 la première extraction avec l’isolement de la morphine tirée de l’opium par Friedrich Wilhelm Sertürner. Par la suite, les chimistes se concentreront sur l’extraction de toute une série d’alcaloïdes (dont la morphine fait partie) entre 1820 et 1840. C’est la naissance de la pharmacologie⁷ sous l’impulsion de François Magendie, professeur en physiologie (puis de son élève Claude Bernard), qui fut le premier à utiliser les alcaloïdes comme traitement thérapeutique. Le développement de la microbiologie à la fin du dix-neuvième siècle va permettre, notamment grâce aux travaux de Louis Pasteur en France et de Robert Koch en Allemagne, de découvrir de nombreux agents pathogènes, de virus et de bactéries responsables de nombreuses maladies (rage, peste, choléra, tuberculose, tétanos ...). La combinaison de la microbiologie et de la chimie va ainsi permettre la mise en place de règles d’hygiène rationnelles et de nouveaux médicaments (vaccins antibactériens et antiviraux) réduisant considérablement la mortalité.

3.2.1.2 L’essor de la pharmacologie moderne

La production de médicaments va connaître un tournant décisif, marquant le début de la pharmacologie moderne, avec la découverte des chimiorécepteurs en 1872 par Paul Erlich. Ce dernier prit conscience que les pharmacologues se concentraient essentiellement sur l’étude de la toxicité des médicaments en les expérimentant sur des hommes malades ou des animaux. Ce procédé ne permettait pas de comprendre quels médicaments traitaient quelles maladies. Erlich mit en place ce qu’il appela la *thérapie expérimentale*, selon laquelle on injectait aux animaux de laboratoire un élément pathogène afin de pouvoir tester différentes substances chimiques et ainsi trouver la substance médicamenteuse adéquate.

En observant l’utilisation de colorants sur les tissus biologiques, il mit en évidence l’existence de molécules - les chimiorécepteurs - qui s’attaquent de manière sélective aux fibres nerveuses. De ces observations, il émit l’hypothèse que les chimiorécepteurs des micro-organismes pathogènes étaient différents de ceux des cellules hôtes et que pour cette raison il était possible de développer des substances chimiques, qui de manière sélective, s’attaqueraient et/ou détruiraient les micro-organismes pathogènes sans toucher aux cel-

⁷“Description des agents dont la médecine se sert avec l’indication de leurs propriétés et de leurs usages”, cette définition est citée par Chast (1995, p. 27) qu’il tire du *Dictionnaire universel de matière médicale et de thérapeutique générale*, Paris, 1982.

lules saines du malade. C'est la naissance de la chimiothérapie. Par la suite, les travaux de John Langley en 1905 mettent en évidence que des récepteurs à la surface des cellules agissaient comme des "cellules communicantes" qui permettaient d'envoyer ou de recevoir les signaux biochimiques nécessaires au fonctionnement de l'organisme. De cette observation, il émit l'hypothèse que des substances chimiques adéquates pourraient alors bloquer ou activer ces cellules communicantes.

Les travaux d'Elrich et Langley fondent le processus de création de médicaments, tel qu'il existe encore aujourd'hui, à savoir trouver une molécule (un médicament) qui s'attache de manière sélective à une cible biologique (récepteur, enzyme ...) provoquant les effets thérapeutiques désirés (Pisano 2006, p. 23). C'est ainsi qu'Elrich s'intéressant à la bactérie responsable de la syphilis (le *Trepanema pallidum*) identifia au terme de 606 synthèses de molécules à base d'arsenic et de centaines d'expérience, le Salvaran, comme remède à cette maladie. Suite à cette innovation pharmaceutique, et à partir des années 1930, de nombreux laboratoires vont commencer à isoler de manière systématique des principes actifs de produits naturels afin de tester leurs effets thérapeutiques. Cette méthode plus communément appelée "*mass random screening*" (criblage aléatoire de masse) décrit des opérations systématiques et sans idée préconçue de tests de toutes les molécules chimiques dont on dispose sur une cible biologique. A travers le criblage des espèces micro-biologiques, les laboratoires vont disposer d'une large bibliothèque de molécules. Cette méthode donna lieu, jusqu'au début des années 1980, à toute une série de médicaments produits en masse, dont notamment ceux de la famille des sulfamides (antibiotiques utilisés dans des pathologies aussi diverses que le diabète, l'hypertension, la lèpre ...) et la pénicilline déterminante dans le traitement des malades de la Seconde Guerre Mondiale.

Les progrès de la chimie sont fondamentaux dans le développement des innovations pharmaceutiques. Mais si l'exploitation de la chimie organique de synthèse permet de faire face aux contraintes et limites qu'impliquent les objets de la nature (Chesnais 1981), elle repose sur l'exploitation d'organismes micro-biologiques, selon une méthode de criblage aléatoire des molécules, dont on ne connaît pas *a priori* le potentiel (positif ou négatif) dans le traitement des maladies. C'est une méthode d'essais-erreurs qui est longue et coûteuse. Les scientifiques de cette époque n'ont pas conscience et connaissance des mécanismes biologiques et chimiques à l'œuvre dans le développement des maladies. Aussi, les progrès de la pharmacologie sont-ils le plus souvent le fruit du hasard (Pignarre 2004). C'est dans ce contexte que l'essor de la biologie moléculaire et de la génétique vont

constituer un tremplin pour la recherche médicale, qui peut désormais explorer au niveau cellulaire les phénomènes biologiques. L'utilisation des biotechnologies va ainsi accroître la connaissance des scientifiques des mécanismes biologiques à l'origine des maladies, de mieux comprendre et identifier les cibles thérapeutiques potentielles et par conséquent, en théorie, de s'écarter de l'aléa expérimental.

La purification des gènes et la connaissance des séquences d'ADN constitutifs de ces gènes ont donné lieu à de vastes programmes de recherche de séquençage des gènes, destinés à identifier et à décrire la structure et les fonctions du génome d'organismes vivants : c'est le début de *la génomique*. C'est ainsi, que depuis les années 1970, les travaux de séquençage se multiplient, devenant de plus en plus automatisés et portent sur l'analyse d'organismes modèles appartenant au monde des bactéries, des levures, des insectes, des animaux et des végétaux (Douzou et al. 1983, p. 31). En 1990, a été lancé le projet Génome humain, destiné à déterminer le code génétique de l'être humain, qui s'est achevé en 2003 et qui a permis d'identifier 25 000 gènes humains. L'un des résultats de ces séquençages est d'avoir mis en lumière l'existence de gènes communs aux micro-organismes et à l'être humain. Les projets de recherche en génomique ont permis la constitution de nombreuses bases de données, véritables banques de gènes, facilitant la recherche des scientifiques dans la compréhension des mécanismes biologiques.

3.2.1.3 Génie génétique et médicaments

L'identification du catalogue de gènes dont l'organisme dispose pour faire fonctionner ses cellules est devenu un outil essentiel de la recherche médicale. En effet, une fois établie la description de la séquence d'ADN constitutive du gène (*i.e.* la manière dont les cellules interagissent et/ou s'assemblent), il devient plus facile de comprendre les fonctions biologiques des gènes. L'ADN est identique dans toutes les cellules des êtres vivants d'une espèce. La différenciation entre les cellules se fait au regard de l'expression ou non de certains gènes. L'utilisation de *polymorphismes nucléotidiques simples*⁸ est fréquente car elle permet de mettre en évidence les différences de structure d'ADN entre différents êtres humains et par conséquent de déterminer plus précisément les causes de la maladie. On parle dans ce cas de *génomique structurelle*. Depuis l'essor de la génomique, de nombreuses cibles thérapeutiques ont été identifiées. Le but des chercheurs de nos jours est de démontrer que ces cibles ont les effets thérapeutiques désirés (Pisano 2006, p. 34), ce qui constitue un enjeu pour les années à venir dans la création de nouveaux médicaments.

⁸Les SNPs constituent les variations d'une lettre d'une séquence d'ADN en un lieu de l'organisme entre différents types d'individus.

Si la génomique permet le décryptage des gènes d'organismes vivants, leurs propriétés constituent un autre terrain de recherche pour les scientifiques. Comme le souligne Douzou et al. (1983, p. 32), "la connaissance intégrale du génome d'un organisme donné ne donne pas *ipso facto* celle des propriétés d'ensemble qui le caractérisent au plan physiologique". C'est ainsi que la "*protéonomique*" qui consiste en l'étude de la fonction et de la structure des protéines (chaînes d'acides aminés codées par le gène disposant d'une structure tridimensionnelle) est un terrain fructueux pour la recherche médicale et la mise au point de nouveaux médicaments. Les protéines, dont les fonctions sont essentielles au fonctionnement des organismes vivants, sont des structures bien plus complexes que celle de l'ADN, avec dans de nombreux cas des gènes pouvant coder des protéines similaires, ainsi que des protéines sujettes à de nombreuses modifications avant d'obtenir leur fonction biologique finale. Leurs nombres varient de un à vingt millions selon les organismes vivants. Dans le cas de la recherche médicale, la protéonomique permet de comprendre les différences entre les protéines présentes dans des corps sains et celles présentes dans des corps malades, en comparant la présence, l'absence et l'abondance des protéines étudiées au sein de l'organisme vivant. Les chercheurs ont par exemple déterminé que la maladie d'Alzheimer est due à la présence de deux protéines anormales du cerveau (le *peptide bêta-amyloïde* et la protéine *tau*). Ainsi, grâce à la connaissance de ces deux protéines et de leur fonctionnement, les scientifiques tentent de développer des médicaments capables de prévenir et d'agir directement sur elles.

Les progrès de la génomique et de la protéonomique permettant d'identifier les origines des dérèglements moléculaires et cellulaires ont ouvert la voie aux thérapies géniques et aux thérapies cellulaires. La thérapie génique a pour vocation de s'attaquer directement à la cause de la maladie elle-même et non plus aux manifestations de la maladie en agissant sur les gènes défectueux responsables de la maladie. Cette méthode consiste à introduire (*in vivo* ou *ex vivo*), grâce à un vecteur biologique, un gène étranger (appelé transgène) dans les cellules humaines de façon à corriger ou remplacer le gène défectueux responsable de la maladie. La thérapie cellulaire intervient, quant à elle, dans la réparation des cellules grâce au concept d'ingénierie cellulaire qui vise la production de tissus biologiques (nouveau né de la culture traditionnelle des cellules)⁹. Il est à noter que ces thérapies comme nouvelle voie de recherche restent récentes et doivent encore faire leurs preuves.

⁹La thérapie cellulaire est au centre des problèmes d'éthique liés à l'utilisation des cellules souches embryonnaires.

L'émergence de la biologie moléculaire et de la génétique ont donc permis de mieux comprendre et déterminer les molécules cibles (enzymes, récepteurs, éléments de régulation génique). Cette connaissance accrue des cibles causant les dysfonctionnement biologiques a ainsi permis aux scientifiques de créer, d'améliorer et de produire à plus grande échelle des substances médicamenteuses. La technique de l'ADN recombinant a permis de mettre au point des *protéines thérapeutiques* (protéines permettant de combler l'absence de la protéine ou bien de provoquer chez le patient l'effet thérapeutique désiré). Les premières protéines recombinantes furent l'insuline dans le traitement du diabète (1982), l'hormone de croissance humaine (1985) et le Facteur VIII (1992) dans le traitement de l'hémophilie. Ces remèdes produits par le passé au moyen des ressources naturelles pouvaient désormais être fabriqués en laboratoire en de très grandes quantités. A partir du milieu des années 1980, toute une série de vaccins antiviraux et antibactériens ont vu le jour, car il était désormais possible de déterminer quel était l'agent pathogène protecteur à inclure dans le vaccin.

Dans le domaine du diagnostic, toute une série de réactifs plus précis et plus sensibles à base d'enzyme et d'anticorps monoclonaux ont vu le jour. Les anticorps monoclonaux évoqués précédemment étaient initialement utilisés comme vecteurs de substances médicamenteuses extrêmement toxiques sélectionnant les cellules malades à détruire. Par la suite, les anticorps monoclonaux ont été produits à des fins thérapeutiques avec la mise au point d'anticorps immunosuppresseurs et d'anticorps anti-tumoraux. Ces *anticorps monoclonaux humanisés* peuvent être introduits dans le corps humain sans provoquer de réaction immunitaire, et se lier aux molécules actives sur le site même de la tumeur à traiter (Pisano 2006, Douzou et al. 1983).

La mise en perspective historique des progrès de la chimie et de la génétique est destinée à mettre en évidence l'évolution successive et complémentaire des connaissances mobilisées dans le processus de production des médicaments, soulignant par-là même la complexité du système de production de connaissances. L'utilisation du terme de paradigme dans l'intitulé de cette section est liée au fait que nous assimilons les progrès dans les domaines de la chimie et de la génétique à des paradigmes technologiques. La notion de paradigme technologique (Dosi 1982) est née de la volonté d'appréhender l'évolution du changement technologique à travers l'histoire et les propriétés intrinsèques de toute technologie, contrairement à la théorie néoclassique qui considère les technologies comme un ensemble défini de techniques exogènes.

3.2.1.4 Des trajectoires technologiques multiples et articulables

Nous reprenons ici la définition de Dosi (1982) qui définit un paradigme technologique comme : “*a set of procedures, a definition of the relevant problems and of the specific knowledge related to their solution. [...] each technological paradigm defines its own concept of progress based on its specific technological and economic trade-offs.*” (p. 148). Par analogie au paradigme scientifique de Kuhn (1970), le paradigme technologique repose sur des modèles, des heuristiques spécifiques de résolution de problèmes (les routines), qui sont le résultat d’une part d’un ensemble de principes dérivés des sciences, mais aussi d’un ensemble de règles spécifiques destinées à acquérir de nouvelles connaissances. Ainsi, tout paradigme technologique repose sur un cadre cognitif, une base de connaissances qui permet la résolution des problèmes sélectionnés. Cette base de connaissances se construit tout au long du processus d’évolution des technologies.

L’ensemble d’artefacts et d’heuristiques au sein du paradigme détermine les opportunités technologiques pour les innovations futures et les procédures de recherche permettant d’exploiter ces opportunités technologiques. C’est ainsi qu’au sein du paradigme, existent des *trajectoires technologiques* définies comme “*the direction of advance within a technological paradigm*” (Dosi 1982, p. 148). Les trajectoires technologiques déterminent la direction dans laquelle les efforts de recherche destinés à résoudre les problèmes sélectionnés doivent être poursuivis. Comme le précisent Dosi & Nelson (2009, p. 15) “*As paradigms embody the identification of the needs and technical requirements of the users, trajectories may be understood in terms of the progressive refinement and improvement in the supply responses to such potential demand requirements*”. L’émergence d’un nouveau paradigme apparaît lorsque surviennent des discontinuités technologiques, qui remettent en cause les heuristiques, les artefacts et les règles spécifiques qui prédominaient au sein du paradigme précédent. Le changement de paradigme implique généralement un changement de trajectoires technologiques, parmi lesquelles de nouvelles caractéristiques peuvent émerger, certaines devenant plus faciles à résoudre et d’autres perdant de leur importance (*ibid*, p. 17).

La chimie constitue, au début du dix-neuvième siècle, un nouveau paradigme technologique avec l’établissement de modèles et d’heuristiques spécifiques ayant pour but de comprendre et de déterminer la composition de la matière et des interactions entre les différents composants qui forment la matière. Ce paradigme donnera lieu à l’émergence de l’industrie chimique dont les trajectoires technologiques sont multiples (chimie lourde,

chimie fine, pharmacie ...). Par la suite, l'émergence de la biologie moléculaire et de la génétique au milieu du vingtième siècle donne lieu à la naissance d'un nouveau paradigme technologique puisque la recherche dérivée de la science conduit à tout un ensemble de connaissances, d'heuristiques, d'artefacts et de règles spécifiques nouveaux, orientant la recherche vers de nouvelles trajectoires technologiques aux nombreuses applications industrielles (pharmacie, chimie, agroalimentaire ...). Dans le cas qui nous intéresse, le paradigme génétique détermine les artefacts, règles et heuristiques spécifiques destinés à comprendre les mécanismes permettant l'interaction des molécules cibles avec les substances médicamenteuses adéquates en vue de combattre les maladies.

Les trajectoires technologiques sont multiples en raison de la complexité du système biologique. De nombreuses directions peuvent être suivies par les chercheurs puisque la production d'un médicament peut répondre à de nombreux besoins. Afin d'éclairer notre propos, il est intéressant de mentionner à nouveau l'analogie de "la clé et de la serrure" en terme de "médicament et de molécule cible" (Pisano 2006, p. 23). En effet, les molécules cibles (enzymes, récepteurs, hormones ...) peuvent se concevoir comme des serrures qui gèrent le fonctionnement biologique de tout être vivant. Les maladies surviennent lorsque ces serrures fonctionnent anormalement. Or, chaque type de serrure fonctionnant mal correspond à un type de problème (cellules qui ne fonctionnent pas, absence, insuffisance ou excès de telle ou telle protéine ...). Les médicaments vont être les clés qui permettront de réparer ces serrures et donc de résoudre les problèmes. Nightingale & Mahdi (2006, p. 77) distinguent ainsi trois principaux moyens de stopper les maladies (*cf.* le tableau 3.1) mettant en évidence les différents choix de résolutions de problèmes auxquelles sont confrontées les producteurs de médicaments.

Selon Meunier (2006) "Les raisonnements en termes moléculaires font tomber les barrières de spécialités mais le champ des connaissances nécessaires pour aller d'un domaine à l'autre dépasse souvent les capacités individuelles. Le chimiste moderne doit maîtriser la chimie de base et plusieurs domaines de la biologie. La biochimie est devenue une partie intégrante de la chimie, de même que l'enzymologie moléculaire. Les biologistes et les médecins doivent également avoir des bases élémentaires solides en chimie thérapeutique et en pharmacologie". Les modèles de système biologique en sont un exemple, dans le sens où les connaissances mobilisées pour résoudre des problèmes relèvent de disciplines variées : génomique, protéomique, biologie cellulaire, chimie, ingénierie, physiques, mathématiques, informatique (Pisano 2006, p. 36). Parce que le fonctionnement biologique de l'être humain dépend de nombreux facteurs (son patrimoine

Stop Disease					
	Stop pathogen		Modify Biochemistry		Repair gene
Main operational principles	Use immune systems	Poison directly	Modify proteins actions	Adjust protein levels	Change expression
Method Sub-type	Vaccine Natural modified, synthetic	Antibody Mab, chimeric transgenic	Small molecule Small molecules rDNA proteins	Protein therapeutic Natural occurring directed killing, anti-sense Small molecule protein mimics	Gene therapy Gene augmentation targeted expression immune assisted killing

Source : Nightingale & Mahdi (2006)

Tableau 3.1: Principes opérationnels et sous-structures industrielles

génétique, au sein duquel les interactions biologiques sont multiples, son environnement, son mode de vie ...), les chercheurs se concentrent sur la construction de tels modèles dans le but de comprendre et d'expliquer l'ensemble des variables qui permettront de combattre la maladie. Afin d'avoir une vision générale de l'évolution de l'activité de production de médicaments, il est nécessaire de tenir compte de l'évolution concomitante des technologies de l'information et de la communication (TIC) qui ont contribué au développement des technologies présentées ci-dessus.

3.2.2 Biosciences et TIC : une complémentarité féconde

Les TIC ont été un élément fondateur du développement de toutes les technologies et techniques développées depuis quarante ans dans les sciences du vivant. Dans un premier temps, nous reviendrons sur les nouvelles techniques liées au progrès de la robotique, permettant un processus de découverte désormais automatisé et donc plus performant des molécules susceptibles de devenir des substances médicamenteuses, pour dans un second temps, insister sur les apports de l'informatique dans le processus de découverte et de production des médicaments.

3.2.2.1 Chimie combinatoire, criblage à haut débit et *Rational Drug Design*

La génomique et la protéomique ont accru la connaissance des chercheurs quant aux protéines susceptibles d'être des molécules cibles. La connaissance théorique s'est enrichie des progrès de la robotique avec la mise au point de la chimie combinatoire (*combinatorial chemistry*), dont on date les prémices au début des années 1960 avec les travaux de Bruce Merrifield sur l'assemblage automatique d'une chaîne de peptides. Cette technique de chimie combinatoire révolutionne les pratiques de synthèse traditionnelle grâce à un processus automatisé de fabrication des molécules. Elle consiste à synthétiser en parallèle et systématiquement un très grand nombre de molécules chimiques grâce à la construction, par le biais de réactifs chimiques, de toutes les combinaisons possibles des différents composants des molécules de bases.

Supposons une molécule composée de 4 acides aminés formés chacun de 20 bases. La technique de chimie combinatoire consistera alors, par le biais d'un robot synthétiseur, à combiner systématiquement et en parallèle chacun des ces acides aminés avec chacune des 20 bases obtenant des possibilités de combinaison égales à 20^3 nouvelles molécules. Il est donc devenu possible en quelques heures de synthétiser un très grand nombre de molécules. Cette technique robotisée améliore considérablement les techniques de synthèse tradition-

nelle¹⁰, qui nécessitait un travail méticuleux, long et coûteux d'assemblage des différents composés chimiques en vue d'obtenir une synthèse chimique viable. Les molécules synthétisées sont ensuite conservées dans des chimiothèques (bibliothèques de molécules chimiques). La constitution de ces milliers de synthèses chimiques doit ensuite faire l'objet d'une recherche pour déterminer celles susceptibles d'avoir un effet thérapeutique sur la molécule cible que l'on souhaite modifier.

Le développement des techniques de criblage à haut débit, appelées *high throughput screening* (HTS) (accélération des tâches répétitives), a été fondamental. Grâce au HTS, l'ordinateur passe au crible toutes les combinaisons possibles pour tester les synthèses obtenues par chimie combinatoire sur plusieurs molécules cibles ayant des fonctionnalités biologiques différentes. Comme le souligne Sérusclat (1999-2000), sans les progrès des techniques de criblage, les gains de productivité associés à la chimie combinatoire auraient été vains. Cette technique repose sur l'utilisation de robots capables de sélectionner dans des microplaques standards les composés et les réactifs nécessaires, d'attendre le temps de réaction nécessaire et de transmettre les résultats à un lecteur informatique capable de stocker et d'analyser les données. Aucune intervention humaine n'est nécessaire dans ce processus entièrement miniaturisé et robotisé jusqu'à la lecture des résultats obtenus. La combinaison des techniques de chimie combinatoire et d'HTS ont décuplé les capacités de recherche et de traitement des molécules avec une production d'un million de nouvelles molécules par semaine, contrairement à une production de vingt molécules il y a vingt ans (Pisano 2006, p. 38). Une fois les molécules les plus intéressantes déterminées, celles-ci feront l'objet de nombreux autres tests pour déterminer leur efficacité thérapeutique.

Les recherches en biochimie théorique sont essentielles, car les molécules cibles testées sont celles pour lesquelles les chercheurs pensent qu'il existe un intérêt médical. Comme le souligne Pisano (2006, p. 29), la découverte de nouvelles molécules repose sur deux disciplines : la chimie qui consiste à définir la composition de la matière et à comprendre les interactions et les réactions des différents composants entre eux, et la médecine qui étudie les réactions biologiques au sein de corps vivants. Le but, lors du processus de découverte d'un médicament, est d'arriver à faire correspondre une molécule cible ayant un effet thérapeutique potentiel avec un candidat-médicament. Ainsi, les hypothèses formulées *a posteriori* sont un préalable indispensable à l'expérimentation : "si les opérations répétitives ont été automatisées, l'inventivité de l'esprit humain intervient donc toujours

¹⁰Celle-ci reposait sur l'identification d'un composé "tête de série" (*lead*) dont on avait identifié les effets thérapeutiques, puis la création de composés analogues.

dans les choix des hypothèses, des tests et *in fine* des molécules” (Sérusclat 1999-2000).

Grâce aux progrès de la génétique et de l’informatique, le processus de “*matching*” entre les clés et les serrures biologiques des pathologies s’est enrichi par le développement de la méthode appelée “*rational drug design*”. Cette approche consiste à concevoir, dessiner la molécule “idéale” susceptible d’être médicament. Cette technique est considérée comme rationnelle, car elle repose sur la connaissance des causes biologiques, chimiques, physiques et thérapeutiques des molécules employées comme cible ou médicament. Cette démarche pluridisciplinaire correspond à une logique de longue date pour les chercheurs, mais les techniques analytiques de décryptage et de sélection des molécules étaient jusqu’au début des années 1980 inexistantes (Pisano 2006, p. 37). Cette approche a donc pu être améliorée par l’ensemble des disciplines que nous avons précédemment présentées mais aussi grâce à l’amélioration des techniques informatiques.

3.2.2.2 L’informatique : outil indispensable du développement des biotechnologies

L’approche de *rational drug design* implique la compréhension *a priori* des mécanismes chimiques, physiques et biologiques qui engendrent des interactions positives entre les molécules cibles et les candidats-médicaments. Les progrès théoriques dans ce domaine n’auraient pu être possible dans un premier temps sans les progrès de la cristallographie et de la résonance magnétique nucléaire (RMN). Ces techniques ont permis l’observation des structures moléculaires jusqu’alors invisibles à l’œil nu ainsi qu’au microscope. C’est une photographie prise selon les techniques cristallographiques qui ont permis à Watson et Crick en 1953 d’élucider le mystère de l’ADN. Ces techniques permettent d’analyser la distribution des électrons par diffraction des rayons X et de localiser les atomes le long des molécules. La technique de RMN repose sur l’exposition des molécules à des ondes radios magnétiques, au sein desquelles les atomes répondent en émettant leurs propres ondes radios. Cette technique, associée à la connaissance de la composition chimique des molécules, permet de déterminer les distances entre les atomes constitutifs des molécules (Gambardella 1995, p. 32).

Ces technologies se sont enrichies en parallèle des progrès de l’informatique qui ont permis aux scientifiques de visualiser et de modéliser les molécules complexes de l’ADN. En effet, l’outil informatique permet de faciliter l’approche mathématique¹¹ nécessaire

¹¹Formulation d’équations basées sur les principes de la chimie quantique traitant de la densité des atomes et de la localisation des atomes.

à l'élucidation des molécules complexes qui sont photographiées par les techniques de cristallographie et de résonance magnétique nucléaire. L'outil informatique permet de collecter des données en grand nombre, mais aussi de visualiser sur écran la structure tridimensionnelle des protéines. La possibilité de visualiser la structure complexe des molécules sous des angles différents fut déterminante dans la compréhension des fonctions biologiques des molécules puisque jusqu'alors, les recherches s'effectuaient à travers la manipulation d'objets plastiques volumineux recomposant la structure des molécules. De plus, la visualisation en trois dimensions des molécules peut permettre aux chercheurs de discerner les régions des molécules cibles dans lesquelles peuvent se loger les substances médicamenteuses.

La combinaison de l'informatique et de la biologie ont donné lieu à la *bio-informatique*. La bio-informatique désigne l'ensemble des concepts et des techniques nécessaires à l'acquisition et à l'interprétation de l'information génétique. L'essor de la génomique et de la protéomique n'auraient pu se faire sans l'outil informatique, dont les capacités de stockage et de traitement de l'information sont indispensables en raison de la masse d'informations, qui découle du séquençage des gènes. Comme le précise Sérusclat (1999-2000), la bio-informatique permet "à partir d'une séquence d'ADN nouvellement identifiée, [...] de retrouver les séquences similaires déjà décrites dans des banques de données, construire des séquences virtuelles" issues de leur assemblage, déduire quels sont les gènes associés et leur distribution au niveau d'un organe ou d'un tissu, établir un lien entre des gènes exprimés dans une pathologie et la présence en surabondance d'une certaine protéine *in situ*, prédire la structure, et même la fonction de cette protéine, cible potentielle pour un futur médicament." La bio-informatique permet donc à la fois, par le biais de supercalculateurs et une conception algorithmique du génome, d'analyser et de traiter l'information génétique, mais aussi de pouvoir conserver de manière systématique dans des bases de données les molécules et de les organiser en les mettant continuellement à jour au fil des découvertes. L'informatique constitue aujourd'hui un outil indispensable dans la formulation d'hypothèses théoriques de la structure des molécules et contribue à faciliter le travail d'expérimentation des chercheurs.

Avant de terminer cette section, il nous semble pertinent d'évoquer un dernier exemple, révélateur de la complémentarité entre l'informatique et la biologie moléculaire : les *biopuces à ADN*. Ces dernières, qui datent du début des années 1990, combinent les procédés de micro-électronique et de biotechnologies pour étudier les mutations et les expressions des gènes. Ces biopuces ou puces à gènes sont constituées d'un sup-

port en verre ou en silicium d'environ 1cm^2 sur lequel sont fixés plusieurs milliers de séquences et jouent le rôle de sondes moléculaires (Douzou et al. 1983, p. 107). Grâce à cet outil, les chercheurs peuvent en quelques heures détecter les éléments pathogènes à l'origine des maladies, sélectionner les principes actifs dans la recherche de substances médicamenteuses et traiter l'ensemble de ces informations sur ordinateur.

Cette section a permis de soulever le caractère multidisciplinaire des biotechnologies, bien que notre exposé de l'évolution de la biologie moderne reste partiel en raison de la complexité du domaine d'étude. L'ensemble des savoirs développés depuis le début des années 1970, améliorés par tout un ensemble de technologies et de techniques, font de la découverte de médicaments un processus extrêmement complexe.

3.2.3 Un système complexe de création des connaissances

Cette sous-section a pour but de mettre en évidence la complexité du système de création des connaissances dans le cas de la production de médicaments. Contrairement à d'autres secteurs, la pharmacie présente des contraintes institutionnelles très fortes, puisque cette activité concerne le domaine de la santé. L'objet même de la production des médicaments en fait, par conséquent, un secteur "à part". C'est au milieu du vingtième siècle que les contraintes institutionnelles se sont renforcées, en raison notamment du scandale de la thalidomide en 1961. Il fut estimé que ce sédatif et antiémétique prescrit entre autres à des milliers de femmes enceintes, provoqua la malformation de près de 12 000 nourrissons dès leur naissance (Pignarre 2004). Ceci provoqua un changement radical dans le processus de production de médicaments, pour lequel les essais cliniques jugeant de l'efficacité thérapeutique étaient jusqu'alors "ouverts". En effet, les chimistes pouvaient laisser libre court à leur créativité, testant les molécules comme ils l'entendaient au sein des milieux hospitaliers, *i.e.* sans procédure particulière de contrôle et sans méthodologie, d'où la qualification d'études dites ouvertes. Alors "qu'il fallait deux à trois ans dans les années 1960 pour passer du laboratoire à la clinique, un médicament comme le Prozac, étudié pour la première fois en laboratoire en 1974, n'a un usage clinique qu'en 1987" (*ibid*).

Le médicament est un produit complexe, dont la formulation et la prescription requièrent un long processus de recherche. Pisano décrit de manière assez simple mais rigoureuse l'ensemble des problèmes soulevés par l'absorption d'un médicament (Pisano 2006, p. 42-43). Rappelons brièvement qu'un médicament est une molécule (un principe actif) destinée à interagir dans l'organisme vivant sur une cible (cellules réceptrices, en-

zymes ...) sur laquelle il peut se lier et agir, afin de produire l'effet thérapeutique désiré. Une fois la cible et l'ingrédient actif déterminés, l'effet thérapeutique escompté peut échouer pour de nombreuses raisons. Il se peut que le médicament n'ait pas le rôle biologique escompté dans l'organisme, la cible ayant été mal choisie. L'ingrédient actif peut également avoir été mal déterminé, n'atteignant pas la cible comme prévu, ou bien atteignant plusieurs cibles simultanément pouvant ainsi provoquer des effets secondaires graves. L'absorption trop lente ou trop rapide de la molécule dans l'organisme vivant peut également être un facteur d'échec, de même qu'un mauvais dosage. L'énoncé de ces difficultés à produire un médicament viable, bien qu'incomplet, permet de souligner la complexité du processus de fabrication d'une cible thérapeutique, avant que toute commercialisation soit possible. La phase de recherche et de développement d'un médicament tente alors de répondre à chacun des problèmes évoqués (*ibid*, p. 44). Aussi, cette phase de recherche et développement se découpe-t-elle en quatre étapes successives décrites ci-dessous.

3.2.3.1 Les différentes phases du processus de création des connaissances

1. La recherche fondamentale

Comme l'indique son nom, cette étape est destinée à chercher dans un premier temps (dans le cas d'une pathologie déterminée) des molécules cibles, pour dans un second temps, déterminer des principes actifs qui pourront se lier et agir sur ces molécules cibles. Cette étape repose à la fois sur la connaissance accumulée des chercheurs et sur les nombreuses bases de données disponibles sur les gènes et les protéines. Une fois la structure de la molécule cible déterminée, les chercheurs identifient au moyen des méthodes de *screening* (criblage) des principes actifs qui seront susceptibles d'en modifier la structure. Grâce aux nouvelles méthodes de chimie combinatoire, de criblage à haut débit, les chercheurs sont capables de tester des milliers de molécules ayant un effet probable sur la molécule cible et de disposer à terme de quelques dizaines de molécules. Les chercheurs, par le biais de la chimie de synthèse, créent également des molécules analogues ou bien des dérivés de ces molécules afin de les doter de meilleures propriétés. Ici, le choix sera fait notamment en fonction des caractéristiques des molécules qu'il sera possible de transformer en médicaments *i.e* facilement assimilables par le corps humain.

2. Le développement pré-clinique

Au cours de cette deuxième étape, les quelques principes actifs mis en évidence vont subir des expérimentations en laboratoire pour déterminer si les composants chimiques

pourront être viables sur l'être humain. Jusqu'alors, les chercheurs disposent de molécules dont ils ont fait l'hypothèse qu'elles pourraient avoir un effet thérapeutique, mais il existe une chance sur cinq mille que le composant testé soit un "gagnant" (Pisano 2006, p. 48) Les expérimentations seront faites à la fois *via* des méthodes *in vitro* et *in vivo*. Le but est de déterminer les éventuels effets toxiques que peut produire l'absorption du principe actif par un organisme vivant, ainsi que l'efficacité du principe actif. La réussite de ces essais pré-cliniques est incertaine, car ce qui peut se révéler efficace pour des animaux de laboratoire ne l'est pas forcément dans le cas d'êtres humains.

Néanmoins, ils sont de bons indicateurs de l'efficacité et de la toxicité potentielles d'un médicament (effets d'une administration prolongée, effets secondaires). Dans le cas où des effets toxiques sont décelés, les chercheurs doivent revenir sur la structure de la molécule afin de la modifier et de la rendre plus efficace. Cette étape peut se répéter plusieurs fois afin de déterminer la molécule susceptible d'avoir un effet thérapeutique. Une fois que les tests se révèlent assez prometteurs, une application est soumise aux instances publiques chargées de réguler la mise sur le marché des médicaments et qui peuvent rejeter la demande dans le cas d'un manque de preuves quant à l'efficacité et la non toxicité des principes actifs susceptibles d'être réalisés sur les êtres humains (Gambardella 1995).

3. *Les essais cliniques chez l'homme*

Une fois l'application validée, les tests sur l'homme peuvent commencer. Les tests réalisés sur des animaux de laboratoire n'étant que des indicateurs, il est nécessaire d'être prudent dans l'administration de nouvelles substances encore jamais prises par l'homme. Aussi, les essais cliniques sur l'homme se décomposent-ils en trois phases successives destinées à agrandir progressivement la taille de l'échantillon et recueillir des données sur l'efficacité, la tolérance, la sécurité de l'absorption du principe actif. Le contrôle de ces essais repose sur la prescription de médicaments placebo. On répartit la population de patients en deux groupes, l'un recevant le placebo, l'autre le candidat-médicament et ceci dans l'ignorance des patients et des médecins investigateurs, d'où l'appellation de ces tests en "double aveugle".

Durant la phase n°1, ce sont davantage les effets toxiques ainsi que la tolérance de la substance qui sont testés. Ces tests se font sur la base du volontariat sur des hommes en bonne santé ou bien, dans le cas de maladie comme le cancer, sur des personnes malades. La substance thérapeutique est prodiguée à petite dose, pour être ensuite augmentée progressivement, afin de mesurer la réponse du patient au traitement, le temps d'absorption

dans l'organisme, ainsi que le niveau de dosage toléré. L'échantillon varie d'une dizaine à une centaine de personnes.

Durant la phase n°2, les effets thérapeutiques de la substance sont testés dans le traitement de la maladie. L'échantillon varie d'une centaine à un millier de patients qui présentent les conditions cliniques, *i.e.* qui présentent la molécule cible sur laquelle le candidat-médicament doit agir. Les chercheurs tentent, durant cette seconde phase, de déterminer les niveaux de dosage et les moyens de délivrance de la substance (pilule, injection, infusion ...) les plus appropriés. La phase n°3 donne lieu à des essais cliniques sur une population variant d'un à cinq milliers de personnes sur différents sites cliniques. La taille plus large et internationalisée de l'échantillon de patients permet de mesurer l'innocuité de la prescription de la substance et de vérifier l'efficacité thérapeutique. Ceci permet ainsi de donner les premiers résultats convaincants des risques et des bénéfices que procure la nouvelle substance dans le traitement de la maladie.

4. La demande d'autorisation de mise sur le marché

Une fois cette série de tests réalisée, les laboratoires demandent aux différentes autorités en matière de santé l'autorisation de pouvoir mettre sur le marché le candidat-médicament. Dans le cas des États-Unis, les chercheurs remplissent une *New Drug Application* (NDA) destinée à la *Federal Drug Administration* (FDA). Dans le cas de l'Europe, c'est un formulaire de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) destiné à l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMA). Dans ces formulaires, le procédé de fabrication de la nouvelle substance, ainsi que les données recueillies durant les phases d'essais cliniques afin de prouver le non danger et l'efficacité thérapeutique de la nouvelle substance sont requis. Si la demande d'autorisation sur le marché est accordée par les autorités en matière de santé, une phase n°4 d'essais est conduite, appelée surveillance post-marketing, afin de récolter des données supplémentaires sur les risques de long-terme, les bénéfices et l'utilisation optimale du médicament. Cette phase repose sur un échantillon de plus d'une dizaine de milliers de patients.

3.2.3.2 Un processus de création de connaissances long et coûteux

L'énoncé des différentes phases de R&D, auxquelles sont soumis les médicaments, a été fait afin d'explicitier la spécificité du secteur de la santé. Le processus de création de connaissances est long et coûteux. De l'étape de la recherche fondamentale à l'étape d'autorisation par les autorités de mise sur le marché, l'élaboration d'un médicament

peut durer de dix à quinze ans. Plus précisément, la période de recherche fondamentale et d'études pré-cliniques est de trois à six ans, celle des essais cliniques sur l'homme de six à sept ans et la période d'autorisation de mise sur le marché de six mois à deux ans (PHRMA 2009, p. 36). Par ailleurs, le nombre de molécules testées décroît tout au long du processus d'innovation, qui met en évidence la forte incertitude relevant de l'environnement technologique des chercheurs.

Ainsi, sur dix mille molécules évaluées lors de la recherche fondamentale, seules deux cent cinquante feront l'objet de tests cliniques. Sur ces deux cent cinquante molécules, il n'en restera plus que cinq destinées à être testées cliniquement sur l'homme. Sur ces cinq molécules, une seule fera l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (*ibid*, p.36). Ng (2004, p. 5) cite des chiffres de 2002 donnés par l'association *Pharmaceutical Research and Industrial of America* (PHRMA), qui montrent que le temps de production d'un médicament est passé en moyenne de 8,1 ans dans les années 1960 à 11,6 ans dans les années 1970, 14,2 ans en moyenne dans les années 1980 à 15,3 ans dans les années 1990. Selon l'étude de PHRMA publiée en 2009, les coûts de développement d'un médicament sont passés de 138 millions de dollars en 1975 à 318 millions en 1987, 802 millions en 2001, 1,318 milliard en 2006. Le rapport souligne que ce sont les essais cliniques qui représentent les plus gros coûts des laboratoires.

Si les laboratoires, malgré ces coûts, investissent toujours davantage, c'est dans le but de trouver des candidats médicaments qui pourront faire l'objet de *blockbusters*, à savoir des médicaments rapportant au-delà du milliard de dollars. Néanmoins, comme le souligne Pisano (2006, p. 52), le processus de réussite de création d'un médicament tel que nous l'avons développé à travers les différentes étapes du processus d'innovation est davantage l'exception que la norme. La majorité des candidats-médicaments ne parviennent pas jusqu'aux étapes d'essais cliniques sur les hommes, et ceux qui arrivent à ce stade ne prouvent souvent aucun effet thérapeutique nouveau, ou encore présentent des risques sanitaires potentiels pour l'homme. Ces échecs fréquents dans l'identification d'un candidat-médicament nécessitent alors des retours en arrière dans le processus d'innovation.

Théorie et expérimentation se complètent l'une l'autre dans le but d'obtenir une meilleure compréhension des mécanismes biologiques à l'œuvre dans l'étude d'une maladie. L'un des apports de la biologie moléculaire et du génie génétique, en favorisant les techniques de *rational drug design*, est d'avoir permis une meilleure interprétation des expériences faites en laboratoire de manière *in vivo* ou *in vitro*. Comme le souligne Gam-

bardella, “*Experiments become more informative, as observations can be interpreted using better theoretical frameworks; researchers can associate observations about different phenomena, or they can relate observations to more general classes of phenomena. In turn, this often helps in perfecting and refining theories*” (1995, p. 24). En raison des avancées scientifiques et technologiques permises par l’émergence des biotechnologies de nouvelles générations et de la multiplicité des trajectoires technologiques nécessaires à l’activité de production de médicaments, nous nous interrogeons plus précisément sur la productivité des connaissances biotechnologiques.

Contrairement à l’idée développée dans les années 1980-1990 selon laquelle la biologie moléculaire et la génétique remplaceraient le paradigme chimique, nous avons montré que ces deux paradigmes étaient complémentaires dans le processus d’innovation pharmaceutique (Hopkins et al. 2007). Cette nature complémentaire des deux paradigmes fait écho aux travaux de Pavitt qui met en évidence qu’un nouveau paradigme ne discrédite pas et ne remplace pas l’ensemble des savoirs créés dans les précédents paradigmes, mais qu’au contraire, il s’ajoute à eux (1998, p. 442). Aussi, la question qui se pose est-elle celle de l’adaptation des firmes à l’émergence du nouveau paradigme. Parce que nous avons défini les firmes comme des processeurs de connaissances, leur capacité à gérer et à organiser leurs bases de connaissances est déterminante dans leur capacité à s’adapter au changement technologique et à innover. Cette capacité à gérer et à organiser l’ensemble de leurs savoirs réside dans leurs capacités organisationnelles, parmi lesquelles nous avons identifié les capacités liées au processus d’intégration des connaissances, et plus particulièrement la détention par les firmes d’un stock de connaissances fondamentales comme une compétence organisationnelle additionnelle favorisant les processus d’intégration des connaissances (proposition **P1**). La section qui suit a pour objet de montrer comment ceci s’applique à l’étude de la performance des grandes entreprises pharmaceutiques, principaux producteurs de médicaments.

3.3 Intégration des connaissances et performance

En nous intéressant à la relation entre les processus d’intégration des connaissances et la performance des firmes, notre recherche s’inscrit dans la lignée des travaux portant sur la fonction de production des connaissances. Ces travaux ont permis de mettre en évidence une relation positive entre le stock de connaissances et la performance innovante des firmes (Griliches 1998, Jaffe 1986, Henderson & Cockburn 1996). Notre recherche s’inscrit comme une extension de ces travaux dans la mesure où nous cherchons à mettre

en évidence que la détention par les firmes d'un stock de connaissances fondamentales constitue une capacité organisationnelle favorisant les processus d'intégration des connaissances au sein des firmes et par-là même leur capacité à innover. Nous adoptons ainsi une approche qualitative de la base des connaissances des firmes dans la mesure où en distinguant les connaissances au regard de leur nature, nous cherchons à mettre en évidence que la capacité des firmes à combiner leurs différentes connaissances constitue un facteur de leur performance.

Dans un premier temps, nous revenons sur les travaux portant sur la fonction de production des connaissances et sur la nécessité d'enrichir l'analyse de la productivité des connaissances par la prise en compte des processus d'intégration des connaissances (section 1.3.1). Dans un second temps, nous appliquons notre analyse des processus d'intégration des connaissances à l'étude de la performance innovante des grandes entreprises pharmaceutiques, ce qui nous permet d'avancer nos propositions théoriques qui feront l'objet d'une étude empirique dans le chapitre suivant (section 1.3.2).

3.3.1 Base de connaissances et innovation

3.3.1.1 La productivité des connaissances

Développés par Griliches (1979), les travaux initiaux portant sur la productivité des connaissances traitent de la connaissance dans l'ensemble des activités de la firme. Analysée comme un facteur joint aux facteurs de production traditionnels (le capital et le travail), l'analyse se concentre sur le lien entre la productivité et le stock de connaissances de la firme au moyen d'une fonction de production Cobb-Douglas. Le stock de connaissances de la firme est mesuré de la manière suivante:

$$K_{it} = G_{it} + (1 - \delta)K_{i(t-1)} \quad (3.1)$$

A travers cette fonction de production de connaissances, Griliches (1979) mesure le stock de connaissances de la firme i en t comme la somme des connaissances produites en période t (G_{it}) et des connaissances précédemment détenues par la firme ($K_{i(t-1)}$). Cette mesure du stock de connaissances est basée sur les dépenses de R&D de la firme, comme mesure approximative des compétences technologiques de la firme. Parce qu'il existe un décalage entre l'instant où les dépenses sont engagées et celui où les résultats sont disponibles, Griliches (1979) préconise par souci de réalisme l'introduction d'une structure de retard en cloche. Cette structure en cloche suggère un retard qui contribue

lentement puis fortement à l'accumulation des savoirs pour retomber ensuite. Cette formulation générale de la fonction de production de connaissances s'est ensuite enrichie de la prise en compte d'une hétérogénéité des dépenses de R&D.

Distinguant ainsi la recherche fondamentale de la recherche appliquée, les résultats de Griliches (1986) soulignent l'importance plus grande de la recherche fondamentale sur la productivité totale de la firme. Le programme de recherche mené par Griliches portant sur les mesures économétriques des savoirs est considérable. Aussi, retiendrons-nous les principales conclusions de son article représentatif de 1986 (Griliches 1986) : (1) la R&D contribue de manière positive à la productivité totale de la firme, sa contribution sur vingt ans ne décline pas ; (2) la recherche fondamentale semble plus importante que les autres formes de R&D ; (3) les dépenses privées de R&D sont plus productives que les dépenses publiques. Bien que contribuant à la reconnaissance explicite d'un capital de savoirs, les premières formalisations de la fonction de production de connaissances traitent des connaissances comme un simple stock dont l'accumulation ne dépend que des activités de la firme (Nesta 2001). Or Mansfield (1995), étudiant l'impact sur l'innovation du lien entre la recherche publique et la recherche privée, montre qu'il existe de fortes interactions entre les différents acteurs participant à la production de connaissances. Ses résultats montrent que deux tiers des recherches menées par les laboratoires publics sont issus des problèmes rencontrés dans le milieu industriel, soulignant ainsi les effets de complémentarité entre la recherche publique et la recherche privée.

Parce que la firme n'est pas un acteur isolé, l'analyse de la fonction de production de connaissances s'est enrichie du concept d'externalités de connaissances. Au-delà des dépenses de R&D, la productivité des firmes est également fonction des flux de connaissances externes identifiés comme une réserve de savoirs auquel la firme a accès. De manière générale, les externalités de connaissances sont analysées en termes de proximité, celle-ci pouvant être relationnelle (Sherer 1982, Griliches & Lichtenberg 1984), géographique (Jaffe 1989, Acs et al. 1992, Audretsch & Feldman 1996) ou technologique (Jaffe 1986, Griliches 1992). Les résultats de ces différents travaux soulignent de manière générale l'impact positif des connaissances externes sur la productivité de la firme. Les travaux de Sherer (1982) et Griliches & Lichtenberg (1984) portant sur la proximité relationnelle s'attachent à étudier les ventes de brevets entre deux acteurs appartenant aux industries i et j , les auteurs s'intéressant ainsi aux flux de connaissances basés sur l'échange volontaire de technologies. Les résultats montrent que la R&D externe est supérieure à la R&D interne, soulignant toutefois que sans R&D interne, l'acquisition de connaissances

externes est moins efficace.

De la même manière, les travaux portant sur la proximité géographique indiquent que des acteurs géographiquement proches sont plus à même de bénéficier des connaissances externes, contribuant ainsi à la propension des firmes à déposer des brevets dans le cas des travaux de Jaffe (1986), ou à innover en ce qui concerne les travaux de Acs et al. (1992). Jaffe (1989) et Griliches (1992) traitant de la proximité technologique étudient le lien entre les bases de connaissances de deux acteurs sur la base de leurs technologies respectives. Ainsi des firmes émettant dans des classes technologiques identiques sont considérées comme proches technologiquement. Les résultats indiquent que la productivité de la R&D d'une firme bénéficie des externalités de connaissances de ses concurrents. Cette approche remet ainsi en question l'idée selon laquelle les externalités de connaissances contraindraient les incitations à la recherche privée (Arrow 1962*a*, Foray & Mowery 1994).

La modélisation d'une fonction de production de connaissances constitue un apport considérable à l'étude de la connaissance comme source de richesse et de performance des firmes. En analysant l'impact des connaissances internes et des connaissances externes sur la productivité, l'économétrie de la R&D s'éloigne d'une vision purement informationnelle des savoirs. L'acquisition de connaissances est un processus long et coûteux qui ne peut se résumer à de la simple accumulation d'informations. La mise en évidence par Cohen & Levinthal (1990) de la notion de capacité d'absorption a permis d'enrichir l'analyse économique portant sur le lien entre connaissances et performance des firmes. Afin de reconnaître, d'assimiler et d'exploiter les flux de connaissances externes, les firmes doivent disposer d'une capacité d'absorption que les auteurs mesurent au regard des dépenses de R&D des firmes. La construction d'un capital de connaissances se construit par les différents apprentissages organisationnels des firmes qui permettent à la fois d'accumuler des connaissances produites en interne et d'absorber les connaissances produites ailleurs.

Si les premiers travaux modélisant la fonction de production de connaissances constituent un apport considérable à la théorie économique, ces derniers restent tributaires d'une approche purement quantitative de l'analyse de la connaissance au sein de la firme. L'apprentissage organisationnel se résume à son activité de R&D, les connaissances étant assimilées à un simple stock homogène. Bien que l'activité de R&D constitue une activité essentielle dans la performance des firmes, il nous semble que la construction des bases de connaissances ne peut être analysée de manière a-organisationnelle. L'organisation des connaissances au sein de la firme constitue l'une des conditions de sa performance. La

source des avantages compétitifs de la firme réside dans ses capacités organisationnelles qui déterminent l'articulation de ses connaissances et par-là même exprime l'hétérogénéité de la performance des firmes (Nelson 1991, Arora & Gambardella 1994b, Henderson & Cockburn 1994, Teece et al. 1997). Nous nous intéressons alors plus précisément, à travers l'intégration des connaissances, aux capacités qui sous-tendent l'articulation des connaissances au sein de la firme. Aussi, revenons-nous brièvement sur notre proposition générale **P1** (*cf.* section 2.4 du chapitre 2).

3.3.1.2 L'intégration des connaissances: une approche qualitative de la base de connaissances des firmes

Dans la section 2.3.2, nous avons évoqué différents travaux soulignant l'importance de la détention par les firmes de capacités d'intégration qui leurs sont nécessaires pour s'adapter au changement technologique. Que ce soit en termes de capacités d'intégration proprement dites chez Iansiti & Clark (1994), de capacités à évaluer et à utiliser les connaissances chez Arora & Gambardella (1994b) ou encore de compétences architecturales et spécialisées chez Henderson & Cockburn (1996), l'ensemble de ces travaux mettent en évidence l'importance des capacités organisationnelles comme sources des avantages compétitifs des firmes. L'acquisition de connaissances externes n'est pas suffisante si la firme n'est pas en mesure de les assimiler à son stock de connaissances passées, d'où l'importance des processus d'intégration des connaissances, qui permettent d'articuler l'ensemble des connaissances et des compétences de la firme. La prise en compte des compétences organisationnelles montre que davantage qu'un stock indifférencié de savoirs, la base de connaissances des firmes prend les traits d'un système organisationnel d'innovation au sein duquel les connaissances s'articulent les unes aux autres entre les différentes unités de la firme, mais également avec son environnement (Kline & Rosenberg 1986).

Dès lors que l'on définit la base de connaissances des firmes comme un système organisationnel d'innovation, celle-ci devient l'expression de l'hétérogénéité de la performance des firmes. L'organisation des savoirs dépend des compétences organisationnelles qui permettent à la fois de créer et d'exploiter la diversité des savoirs détenus par les firmes (Nelson 1991). Face à un changement de paradigme technologique, les firmes doivent être en mesure de s'adapter à leur environnement technologique pour rester compétitives, ce qui implique une réorganisation de leurs bases de connaissances. Cette réorganisation dépend des connaissances détenues au préalable par les firmes. Or, les connaissances sont par nature hétérogènes. Les firmes détiennent un ensemble de savoirs différenciés, dont

l'exploitation réside dans la résolution des problèmes que les firmes se posent. L'innovation réside alors dans la capacité des firmes à lier ses savoirs et savoir-faire aux opportunités technologiques (Iansiti & Clark 1994, Teece et al. 1997).

Reprenant les terminologies de Popper (1979) et Arora & Gambardella (1994a), nous avons défini les connaissances fondamentales comme des connaissances abstraites et générales. En d'autres termes, les connaissances fondamentales permettent, d'une part, la représentation abstraite de phénomènes concrets et, d'autre part, la mise en relation de faits *a priori* distants ou étrangers les uns aux autres. L'intérêt de cette typologie réside dans le fait que la distinction entre connaissance fondamentale et appliquée est définie au regard de la portée des connaissances, et non pas des acteurs qui la produisent. Les connaissances fondamentales, parce qu'elles sont de nature abstraite et générale, ont une portée plus large que des connaissances plus concrètes et locales, et favorisent la compréhension des liens qui unissent divers problèmes et sous-problèmes que la firme se pose. Ceci relève de la dimension verticale des connaissances fondamentales. Parce que les firmes sont devenues multi-technologiques (Pavitt 1998) et que les différentes technologies reposent sur un ensemble de compétences disparates issues de divers domaines de connaissances, nous identifions la détention d'un stock de connaissances fondamentales comme une compétence organisationnelle favorisant l'intégration des connaissances au sein de la firme, définie comme l'activité qui consiste à combiner différentes connaissances dans le but de rendre performante une activité productive.

Les différentes analyses relevant des capacités d'intégration ont généralement pour cadre d'analyse l'apprentissage externe. Si la connaissance fondamentale constitue un facteur d'intégration des connaissances externes contribuant au processus de veille technologique mené par les firmes (Rosenberg 1990), elle est également un facteur contribuant positivement à l'intégration des connaissances internes. En effet, au-delà de la nécessité pour les firmes de disposer de capacités organisationnelles contribuant à l'assimilation de connaissances externes, la capacité d'intégration de la firme se situe également dans sa capacité à combiner ses propres compétences. Parce que les connaissances fondamentales sont de nature abstraite et générale, elles permettent de mieux identifier les services rendus par les technologies et par conséquent, favorisent les complémentarités entre les différentes compétences technologiques détenues par la firme. En permettant l'identification des liens entre les divers domaines de compétences technologiques mobilisés par la firme, la détention d'un stock de connaissances fondamentales doit être un facteur déterminant de la capacité des firmes à innover, soit par la mise au point de nou-

veaux produits, soit par l'amélioration de leurs lignes de produits. Ainsi, nous reprenons la proposition générale faite dans le premier chapitre de la thèse :

Proposition P1 *Dans un processus d'apprentissage interne, le stock de connaissances fondamentales contribue positivement à l'innovation.*

Les connaissances par leur nature ne peuvent constituer un stock homogène. C'est pourquoi à une approche purement quantitative nous préférons une approche qualitative de l'impact des connaissances sur la performance des firmes. Le but du paragraphe qui suit est de voir dans quelles mesures cette proposition générale peut s'appliquer au cas de l'industrie pharmaceutique et plus précisément aux principaux acteurs de cette industrie, à savoir les grandes entreprises pharmaceutiques. Les grandes entreprises pharmaceutiques, principaux producteurs de médicaments, ont été confrontées à un changement de paradigme scientifique et technologique avec l'émergence des biotechnologies de troisième génération. Ce changement de paradigme les a conduites à réorganiser en conséquence leur base de connaissance afin de s'adapter à leur environnement technologique de façon à rester compétitives. Comme le note Nelson (1991) *“the fact that the leading edge companies in a field often change is a fascinating matter.[...] And it is a central reason why, for an economist interested in technological advance, firm differences matter importantly”* (p.70). Notre propos est de montrer que la détention par les grandes entreprises pharmaceutiques d'un stock de connaissances fondamentales favorise les processus d'intégration intra-organisationnelle des connaissances et par conséquent leur performance.

3.3.2 Base de connaissances et innovation dans l'industrie pharmaceutique

L'identification de l'ADN comme support de l'information génétique a constitué l'une des révolutions scientifiques majeures du vingtième siècle. La molécule et le gène sont devenus le point de départ d'une nouvelle façon pour les scientifiques de concevoir les organismes vivants et leurs fonctionnements, faisant entrer les sciences de la vie dans un nouveau paradigme scientifique. Cette meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux de la vie ont conduit les scientifiques à développer de nouvelles méthodes rendant possible une meilleure manipulation des organismes vivants. C'est ainsi qu'à partir des années 1970, tout un ensemble de technologies et de techniques nouvelles a été développé permettant aux scientifiques d'isoler, couper, coller, transférer ou cloner les séquences

d'ADN désirées. Ces avancées méthodologiques ont marqué l'émergence des nouvelles biotechnologies ou encore des biotechnologies de troisième génération.

Ce changement de paradigme scientifique et technologique a permis aux scientifiques d'analyser les êtres vivants sous un angle nouveau, de définir des problématiques nouvelles sur des phénomènes inexplorés ou connus mais incompris, et dont la recherche de solutions suit un processus rationnel et déductif plutôt qu'un processus empirique et aléatoire. Aussi, nous interrogeons-nous sur les conséquences de ce changement de paradigme sur le processus d'innovation pharmaceutique. En effet, les grandes entreprises pharmaceutiques, principaux producteurs de médicaments ont été confrontées, avec l'émergence des biotechnologies, à l'introduction de nouvelles technologies potentiellement menaçant leur compétitivité sur le marché du médicament. Ceci nous amène à considérer plus précisément l'impact des connaissances biotechnologiques sur la capacité de ces grandes firmes à innover. Cette question nous semble d'autant plus pertinente que depuis ces dernières années la productivité des connaissances biotechnologiques est remise en cause. De récents travaux soulignent le déclin du nombre de nouvelles molécules autorisées par les autorités de santé (Pisano 2006, Hopkins et al. 2007, Munos 2009, Pammolli et al. 2011). Ces doutes semblent selon nous ne pas tenir compte de l'un des principaux impacts des biotechnologies dans l'industrie pharmaceutique de ces trois dernières décennies : les activités traditionnelles de R&D des grandes entreprises pharmaceutiques.

Il nous semble que la seule évaluation des biotechnologies basée sur le nombre de molécules ou de brevets définis comme biotechnologiques n'est pas suffisante pour mesurer l'impact des biotechnologies sur le processus d'innovation pharmaceutique. Par processus d'innovation pharmaceutique traditionnel, nous entendons les médicaments définis comme des petites molécules chimiques ("*small molecules drugs*"), par opposition aux grandes molécules qui correspondent aux médicaments qui ne peuvent être synthétisés chimiquement et qui de manière générale utilisent des organismes génétiquement modifiés. Dès lors qu'historiquement le cœur de compétences des grandes entreprises pharmaceutiques reposait sur le paradigme chimique, il nous semble pertinent de nous intéresser aux capacités d'intégration des connaissances biotechnologiques et à leur impact sur le processus d'innovation pharmaceutique traditionnel. Ceci nous amène plus particulièrement à définir la nature des connaissances biotechnologiques et à analyser leur impact sur la capacité des grandes firmes à innover.

3.3.2.1 Les biotechnologies : des connaissances fondamentales

En définissant les biotechnologies comme connaissances fondamentales, nous souhaitons mettre en avant la dimension abstraite et générale des connaissances biotechnologiques, qui est selon nous essentielle pour comprendre l'évolution du processus d'innovation pharmaceutique, ainsi que l'évolution des acteurs participant au processus d'innovation. L'innovation pharmaceutique repose sur un processus de *matching* entre les clés et les serrures des pathologies, autrement dit entre les candidats médicaments et les molécules cibles. Les molécules cibles se conçoivent comme des serrures qui gèrent le fonctionnement biologique de tout organisme vivant. La présence d'une maladie survient lorsque ces serrures fonctionnent anormalement. Or, chaque type de serrure fonctionnant mal correspond à un type de problèmes. Les candidats médicaments correspondent alors aux clés qui entreront dans les serrures, permettant ainsi de résoudre les problèmes. Ce processus de *matching* appelé plus communément la méthode du *rational drug design* date de la fin du dix neuvième siècle. Cependant, les techniques analytiques de décryptage et de sélection des molécules étaient jusque dans les années 1980 inexistantes. Aussi, les connaissances biotechnologiques ont-elles permis d'améliorer et d'enrichir cette méthode qui consiste à concevoir, dessiner la molécule idéale susceptible d'être un médicament.

L'apport des biotechnologies au processus de *rational drug design* constitue une étape décisive dans l'histoire de la médecine, dans la mesure où celles-ci ont permis une meilleure compréhension de la structure des molécules et des interactions entre les différentes molécules. Ce changement de paradigme scientifique et technologique, associé aux progrès de l'informatique et de l'instrumentation, permet de remplacer progressivement les démarches aléatoires reposant sur l'expérimentation et les processus d'essais-erreurs quant à la découverte d'une molécule thérapeutique. Grâce à l'ensemble des progrès scientifiques et technologiques dans les domaines du séquençage et du clonage des gènes, de l'instrumentation, de la simulation et du stockage des données, les chercheurs ont désormais la capacité de visualiser la structure des molécules, de construire des modèles et des algorithmes expliquant le comportement des molécules et de leurs interactions. L'intérêt de ces nouvelles technologies et techniques réside dans le fait qu'elles ne sont plus tributaires du contexte dans lesquelles elles sont produites et utilisées. Pour exemples, il convient de citer la mise au point de l'ADN recombinant ou encore la mise en évidence des enzymes de restriction sont utilisables quelque soit la molécule étudiée, le domaine thérapeutique considéré (maladies cancéreuses, neurologiques, cardio-vasculaires ...).

Les connaissances biotechnologiques contribuent ainsi à la compréhension des liens qui unissent différents sous-problèmes par la mise en rapport de faits *a priori* distants ou étrangers les uns des autres. En contribuant à la compréhension du rôle des molécules, de leurs comportements au sein du corps humain, les connaissances biotechnologiques se caractérisent par leur nature abstraite et générale dans la mesure où elles ont permis une décontextualisation du processus d'innovation. Les acteurs peuvent en conséquence se spécialiser dans une des étapes de la découverte de candidats médicaments. Alors qu'un acteur peut se spécialiser dans l'analyse de cibles thérapeutiques, un autre peut se spécialiser dans la construction d'une base de données concernant les gènes intervenant dans un domaine thérapeutique donné, tandis qu'un troisième peut se spécialiser dans la production de séquences d'ADN. Ces connaissances sont abstraites dans la mesure où les chercheurs sont désormais en capacité de représenter des phénomènes en un nombre limité d'éléments essentiels indépendamment du contexte dans lequel ils sont produits. Ces connaissances sont également générales dans la mesure où les résultats accomplis dans un domaine de recherche peuvent être reliés à d'autres résultats accomplis dans d'autres domaines de recherche. Le caractère fondamental des connaissances biotechnologiques a ainsi permis une catégorisation des principes et des méthodes qui régissent la compréhension et la manipulation des organismes vivants.

3.3.2.2 L'intégration des connaissances biotechnologiques et la performance des firmes

Les bases méthodologiques sur lesquelles reposent les biotechnologies de troisième génération constituent un tournant dans les sciences de la vie, car on est passé de la compréhension des organismes vivants à leur manipulation grâce aux techniques de séquençage et de clonage des gènes. Les biotechnologies regroupent ainsi l'ensemble des progrès effectués dans les domaines du génie génétique, de la culture et la fusion des cellules, du génie microbiologique et du génie enzymatique. Ces progrès scientifiques et technologiques, bien qu'ils constituent un changement de paradigme, ne constituent pas une rupture nette avec le paradigme chimique, qui constitue le cœur de compétences des grandes entreprises pharmaceutiques. En effet, les progrès de la chimie au dix-neuvième siècle puis de la génétique au vingtième siècle s'inscrivent comme une évolution successive et complémentaire des connaissances mobilisées dans le processus d'innovation pharmaceutique. Parce que les paradigmes chimiques et technologiques sont complémentaires, nous nous interrogeons sur l'impact de la détention d'un stock de connaissances biotechnologiques sur les activités traditionnelles des grandes entreprises pharmaceutiques.

Parce que nous avons défini les connaissances biotechnologiques comme des connaissances fondamentales, nous faisons l'hypothèse que la détention par les grandes entreprises pharmaceutiques d'un stock de connaissances biotechnologiques favorise l'intégration des connaissances et par conséquent la capacité des firmes à innover dans leurs activités pharmaceutiques traditionnelles. Gambardella (1995), dans ses travaux portant sur l'industrie pharmaceutique, a montré que l'une des principales conséquences de l'exploitation des biotechnologies réside dans la meilleure capacité des firmes à prédire les molécules qui ne pourront accéder à la phase des essais cliniques, réduisant ainsi considérablement le taux d'échec des molécules testés. Henderson & Cockburn (1996), étudiant les activités de R&D des grandes entreprises pharmaceutiques, montrent que l'émergence des biotechnologies a modifié la nature des externalités de connaissances au sein de l'industrie. Les auteurs distinguent en effet deux types d'économies de champ : les économies de champ traditionnelles qui sont le résultat de la baisse des coûts liés à la production conjointe d'activités, et les économies de champ liées aux externalités de connaissances internes à la firme. Ces externalités de connaissances internes ne relèvent pas des investissements de recherche mais de la fertilisation croisée des connaissances, dans la mesure où une découverte dans un programme de recherche peut stimuler d'autres projets de recherche au sein de la firme. Les auteurs montrent alors l'impact positif et supérieur des externalités de connaissances internes sur la productivité des grandes entreprises pharmaceutiques.

Si ces travaux soulignent l'impact positif des biotechnologies sur la productivité des entreprises pharmaceutiques, d'autres remettent en cause l'idée d'une révolution biotechnologique (Pisano 2006, Munos 2009, Pammolli et al. 2011). Ces doutes relatifs aux conséquences positives des biotechnologies sur l'innovation pharmaceutique résident dans le déclin du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché, tandis que les coûts de R&D ne cessent d'augmenter. Cette remise en cause est selon nous tributaire du fait que les analyses portant sur la productivité de la recherche ne tiennent pas compte des conséquences des biotechnologies sur le processus d'innovation pharmaceutique traditionnel. En effet, l'essor de l'industrie pharmaceutique a résidé dans la production de petites molécules chimiques, dont la production reste aujourd'hui au centre des activités de R&D des grandes entreprises pharmaceutiques (Nightingale & Mahdi 2006). Aussi, est-il pertinent de s'interroger sur les conséquences des biotechnologies sur la production de ces médicaments non modifiés génétiquement. Bien que ces petites molécules chimiques ne soient pas des organismes génétiquement modifiés, l'ensemble des avancées scientifiques et méthodologiques qui sont le résultat de l'émergence des biotechnologies ont permis de

rationaliser la production de ce type de produits. Ceci est selon nous une conséquence directe du fait que les connaissances biotechnologiques sont des connaissances de nature fondamentale.

Les connaissances biotechnologiques parce qu'elles sont de nature abstraite et générale, favorisent le processus d'intégration des connaissances. En d'autres termes, la détention de connaissances biotechnologiques favorise la combinaison des connaissances nouvelles à la base de connaissance passée des grandes entreprises pharmaceutiques, dont le cœur de compétences reposait essentiellement sur le paradigme chimique. Cette capacité d'intégration des connaissances biotechnologiques réside dans la complémentarité qui existe entre les divers domaines de connaissances mobilisées dans le processus d'innovation pharmaceutique (Orsenigo 1989, Gambardella 1995, Nightingale 2000, Pisano 2006). L'innovation pharmaceutique est le fruit d'une combinaison de disciplines scientifiques multiples et diverses (génomique, bioinformatique, microbiologie, enzymologie ...), qui implique que les compétences technologiques mobilisées sont largement complémentaires les unes des autres. De par leur nature abstraite et générale, les biotechnologies favorisent l'identification des services rendus par les technologies et par-là même la compréhension des liens qui unissent divers problèmes et sous-problèmes que la firme se pose. Autrement dit, nous arguons que les connaissances biotechnologiques permettent une meilleure articulation des compétences technologiques mobilisées par la firme, par la mise en évidence des complémentarités technologiques nécessaires au processus d'innovation. Par conséquent, reprenant notre hypothèse générale **P1**, nous faisons les hypothèses complémentaires suivantes :

Proposition P1.1 *Dans un processus d'apprentissage interne, la détention par les grandes entreprises pharmaceutiques d'un stock de connaissances biotechnologiques contribue positivement au processus d'innovation pharmaceutique traditionnel.*

Proposition P1.2 *Dans un processus d'apprentissage interne, la détention par les grandes entreprises pharmaceutiques d'un stock de connaissances biotechnologiques contribue positivement à l'introduction du nombre de médicaments non biotechnologiques.*

3.4 Conclusion

Nous avons cherché à montrer en quoi les connaissances biotechnologiques constituaient un stock de connaissances fondamentales contribuant au processus d'intégration des connaissances au sein des grandes entreprises pharmaceutiques (processus d'intégration intra-organisationnelle des connaissances) et que nous considérons comme un facteur déterminant de leur capacité à innover. En qualifiant l'émergence des biotechnologies de nouveau paradigme scientifique et technologique, nous avons mis en évidence que ce nouveau paradigme n'a pas remplacé l'ancien paradigme qui prévalait jusqu'alors dans l'industrie pharmaceutique, à savoir le paradigme de la chimie. Ces deux paradigmes sont aujourd'hui complémentaires dans les activités de R&D relatives au processus de découverte de nouveaux médicaments, nous amenant à nous intéresser aux activités que nous avons qualifiées d'activités traditionnelles. Ces activités traditionnelles correspondent à la production de petites molécules chimiques (par opposition aux larges molécules produites par le biais d'organismes génétiquement modifiés) qui constituent encore aujourd'hui une activité de production majeure des grandes entreprises pharmaceutiques (Nightingale & Mahdi 2006).

Généralement analysée sous l'angle de l'apprentissage externe, notre recherche vise à montrer que les connaissances fondamentales sont tout aussi nécessaires à la compréhension des activités d'innovation relevant de l'apprentissage interne (*i.e.* au sein de la firme), donnant la capacité aux firmes de combiner l'ensemble de leurs connaissances afin de produire de nouveaux produits ou d'améliorer des lignes de produits. Ceci réside dans la dimension verticale des connaissances fondamentales qui, parce qu'elles ont une portée plus large que des connaissances plus concrètes et locales, permettent la mise en relation d'éléments *a priori* distants ou étrangers les uns des autres. Ainsi les connaissances fondamentales permettent d'identifier au sein de la base de connaissances, que nous avons qualifiée de réseau de connaissances ou encore de système organisationnel d'innovation, les différents éléments à combiner en vue de créer de nouvelles connaissances, à la fois sources de richesse et richesses elles-mêmes. L'objet du chapitre qui suit va être d'estimer empiriquement nos propositions **P1.1** et **P1.2**.

Intégration des connaissances et innovation : une étude empirique

Appliqué au cas de l'industrie pharmaceutique, le but de ce chapitre est d'analyser empiriquement l'impact de l'intégration des connaissances biotechnologiques sur la performance des grandes firmes pharmaceutiques. Le choix de s'intéresser exclusivement aux grandes entreprises pharmaceutiques tient au contexte de l'émergence des biotechnologies de troisième génération et à la spécificité du processus d'innovation pharmaceutique. Principales actrices du marché des médicaments, les grandes entreprises pharmaceutiques ont été confrontées à un changement de paradigme scientifique et technologique potentiellement menaçant quant à leur compétitivité sur le marché. De nombreuses études ont montré comment l'émergence des biotechnologies de troisième génération avait conduit à une nouvelle forme de division du travail au sein de l'industrie pharmaceutique (Mowery 2009, Hopkins et al. 2007, Pisano 2006, Gambardella 1995, Arora & Gambardella 1994a). Verticalement intégrées jusqu'à la fin des années 1970, les activités de R&D des grandes entreprises pharmaceutiques sont aujourd'hui caractérisées par une spécialisation verticale où les collaborations ont joué un rôle majeur dans la nouvelle structure de l'industrie pharmaceutique¹.

L'objet de notre étude se situe dans un contexte d'acquisition *a posteriori* des biotechnologies par les grandes entreprises pharmaceutiques. Nous situons ainsi notre analyse dans un cadre d'apprentissage interne d'intégration des connaissances. L'intégration des connaissances est le processus qui consiste à combiner différentes compétences technologiques dans le but de rendre performante une activité productive. En distinguant

¹Les chapitres 5 et 6 abordent plus précisément les questions d'organisation de l'industrie pharmaceutique et d'alliances stratégiques.

les connaissances au regard de leur nature fondamentale ou appliquée, nous arguons que les connaissances fondamentales favorisent le processus d'intégration des connaissances, dans la mesure où elles permettent une meilleure identification des services rendus par les technologies, et par conséquent une meilleure compréhension des liens qui unissent divers sous problèmes que la firme se pose. Les travaux portant sur la fonction de production de connaissances ont montré la contribution positive d'un stock de connaissances sur la performance des firmes. Notre étude empirique s'inscrit dans cette thématique, dont l'apport réside dans la prise en compte de la nature des connaissances comme variable explicative de la performance des firmes. Aussi, dans un premier temps, étudions-nous sur la performance des grandes entreprises pharmaceutiques (section 4.1). Dans un deuxième temps, nous développons notre modèle empirique mesurant l'impact des connaissances biotechnologiques sur la performance de ces grandes firmes (section 4.2). Dans un troisième temps, nous présentons nos résultats (section 4.3). Enfin, dans un quatrième temps, nous nous pencherons sur l'impact des connaissances biotechnologiques au regard du cycle de l'innovation pharmaceutique (section 4.4).

4.1 La performance innovante des grandes firmes pharmaceutiques

4.1.1 Antécédents théoriques et empiriques

L'émergence des biotechnologies de nouvelle génération a constitué dans les années 1970 un changement de paradigme scientifique et technologique que les grandes entreprises pharmaceutiques ont été parmi les premières à envisager comme de nouvelles opportunités technologiques dans leurs activités de R&D (Orsenigo 1989). Ces avancées scientifiques et technologiques ont, en effet, coïncidé avec un déclin de la productivité de l'industrie pharmaceutique. Alors que les dépenses de R&D ne cessent d'augmenter, le nombre de nouvelles molécules introduites sur le marché ne cesse de diminuer (Cockburn 2004, PHRMA 2009, Pammolli et al. 2011). DiMasi et al. (1991) et DiMasi et al. (2003), estimant respectivement les coûts moyens de R&D de nouvelles molécules introduites sur le marché entre 1970-1982 et 1980-1999, montrent que ces coûts ont considérablement augmenté passant de 231 à 802 millions de dollars américains. L'une des raisons de ces coûts très élevés réside dans le nombre de candidats médicaments qui ne seront jamais introduits sur le marché en raison de problèmes de toxicité, de dosages inappropriés, de difficultés de production ... (Grabowsky 2003). Or, la croissance de l'industrie pharma-

ceutique a résidé dans la vente d'un grand nombre de molécules portant sur des maladies affectant les populations à grande échelle tels que les problèmes cardiovasculaires, les maladies chroniques telles que le diabète et le cholestérol, les maladies psychiatriques (les antioxiolitiques, les antidépresseurs, les antipsychotiques), les maladies infectieuses. Ces médicaments sont le résultat des progrès effectués dans le domaine de la chimie, dont les avancées ont été considérables au cours du dix-neuvième et début du vingtième siècle. Or, ces progrès se sont trouvés limités dans les années 1970 avec une diminution du nombre de médicaments présentant de nouvelles indications thérapeutiques, malgré une hausse des dépenses de R&D (Pignarre 2004).

Dans ce contexte, les biotechnologies de nouvelle génération sont apparues comme le moyen de renouveler les pipelines de médicaments des grandes entreprises pharmaceutiques. L'étude de l'impact des biotechnologies sur l'industrie pharmaceutique a fait l'objet de nombreux travaux. Des auteurs ont souligné la nature complexe et multidisciplinaire des connaissances biotechnologiques (Orsenigo 1989, Arora & Gambardella 1994a, Gambardella 1995, Nightingale 2000, Pisano 2006). L'une des principales avancées permises par les biotechnologies réside dans l'évolution des méthodes de *mass random screening* à celles de *rational drug design*. Associée aux progrès de l'informatique et de traitement des données, la meilleure compréhension des phénomènes qui sous-tendent le fonctionnement et la manipulation des organismes vivants ont permis d'améliorer significativement les méthodes traditionnelles d'essais et d'erreurs de découverte de nouvelles molécules thérapeutiques (Arora & Gambardella 1994a, Gambardella 1995, Nightingale 2000, Nightingale & Mahdi 2006, Hopkins et al. 2007). Ces progrès ont permis de réduire le temps associé au criblage et au traitement des molécules. Grâce aux biotechnologies, les scientifiques peuvent se concentrer sur les molécules qui ont la probabilité la plus élevée de passer les essais cliniques, et ainsi éviter les molécules présentant des effets non désirés sur les patients. Les travaux de Nightingale (2000) et Nightingale & Mahdi (2006) soulignent plus particulièrement que l'amélioration des techniques d'expérimentation (liés à l'automatisation, à la réduction du temps nécessaire aux expérimentations, aux méthodes de découverte *in silico*²) ont permis des effets d'échelle importants dans le processus d'innovation pharmaceutique³.

Toutefois, Gambardella (1995) montre que bien qu'il y ait eu des progrès significa-

²Recherches effectuées par des simulations numériques.

³Les auteurs s'inscrivent dans un cadre d'analyse chandlerien du changement technologique où les firmes afin de bénéficier d'économies d'échelle et de champ doivent adapter leurs technologies et leurs structures organisationnelles.

tifs des activités de R&D, il n'y a pas eu de changement radical dans la découverte de médicaments. L'un des principaux impacts des biotechnologies sur l'innovation pharmaceutique a été davantage de réduire le taux d'échec de molécules testées plus que d'accroître le taux de succès. Parce que le nombre de nouvelles molécules introduites sur le marché ne semble pas augmenter malgré l'exploitation des biotechnologies, un certain scepticisme semble aujourd'hui émerger au sein de l'industrie pharmaceutique, des organismes financiers et des organismes de régulation (Hopkins et al. 2007). Il semblerait en effet que les promesses d'évolution de la recherche médicale ne se reflètent pas dans la réalité (Pisano 2006), posant la question du mythe de la révolution biotechnologique (Hopkins et al. 2007). De ces doutes portés sur la productivité des connaissances biotechnologiques, se pose la question plus large des déterminants de l'innovation pharmaceutique. Cette question a fait l'objet de nombreux travaux de nature empirique, traitant généralement des relations entre l'innovation, la R&D et les caractéristiques des firmes ou de leur environnement. Plus particulièrement, l'étude de la relation entre la taille des firmes, les efforts de R&D et le changement technologique a donné lieu à de nombreux travaux empiriques appliqués au cas de l'industrie pharmaceutique, dont le coeur théorique réside dans les travaux de Schumpeter (1950).

Les thèses de Schumpeter (1950) ont marqué l'analyse de l'organisation industrielle et de l'économie de l'innovation en mettant en évidence que les grandes entreprises sont plus innovantes que des firmes de plus petite taille en raison de leur pouvoir de marché. Les grandes firmes sont plus à même de saisir les opportunités technologiques, et donc les risques du processus d'innovation, en raison des avantages que leurs confèrent leur taille. Trois avantages principaux sont avancés. Tout d'abord, les coûts fixes liés aux activités de R&D sont très élevés. C'est pourquoi les grandes firmes, par leurs plus grandes ressources, et par leur présence sur divers marchés disposent d'un revenu plus ou moins continu, leur permettant de mieux supporter les coûts élevés de R&D. Ensuite, cette base financière leur permet de davantage financer les produits ou projets de recherche risqués, inhérents à l'activité de recherche. Enfin, la stabilisation des divers projets de recherche peut donner lieu à des économies d'échelle et des économies de champ (Schumpeter 1950, Panzar & Willig 1981, Cohen 1995, Cohen & Klepper 1996). L'industrie pharmaceutique, par son histoire, constitue un choix intéressant d'application à l'étude de la relation entre la taille des firmes, les efforts de R&D et l'innovation. Le coeur de l'innovation pharmaceutique a longtemps été le fait de grandes entreprises pharmaceutiques dont la plupart a émergé au début du vingtième siècle. La compétitivité de ces grandes firmes repose essentiellement sur le processus de R&D et sur l'introduction de nouveaux produits (de nature radicale

ou incrémentale) sur le marché, ce qui implique de maintenir activement des stratégies orientées vers l'innovation (Cefis et al. 2006). L'analyse des déterminants de l'innovation constitue de ce fait une question majeure de l'étude de l'industrie pharmaceutique.

Les résultats des diverses estimations empiriques testant l'existence d'économies d'échelle sur la productivité des firmes divergent. Alors que les travaux de Comanor (1965), Vernon & Gusen (1974) et Graves & Langowitz (1993) soulignent l'existence de rendements d'échelle décroissants dans les activités de R&D, Schwartzman (1976) montre l'existence de rendements d'échelle croissants dans l'industrie pharmaceutique. Les travaux de Jensen (1987) suggèrent que ni la taille ni le budget alloué à la R&D ne contribuent significativement à la productivité marginale de la recherche. La similarité de ces divers travaux réside dans les données utilisées qui sont des données agrégées au niveau des firmes pharmaceutiques, étudiant la productivité au regard de la relation entre l'output mesuré par l'introduction d'un nouveau médicament (pondéré par les ventes ou l'efficacité thérapeutique) et les mesures d'inputs de R&D (les dépenses de R&D ou le nombre d'employés affiliés aux activités de R&D). Les travaux de Henderson & Cockburn (1996) et Cockburn & Henderson (2001) présentent un intérêt à la fois analytique et méthodologique dans la mesure où leurs données portent sur les programmes de recherche menées individuellement au sein de la firme.

Analysant la relation entre la taille de la firme et les efforts de R&D sur l'innovation (mesurée par le nombre de brevets), les auteurs mesurent les économies d'échelle et de champ, respectivement durant la phase de découverte de médicaments (Henderson & Cockburn 1996) et la phase de développement de médicaments (Cockburn & Henderson 2001). Les résultats des travaux portant sur la phase de découverte de médicaments suggèrent un effet taille significatif sur la productivité des firmes. Quant aux économies d'échelle et de champ, les résultats montrent que ce sont des déterminants contribuant positivement à l'innovation. En revanche, les résultats concernant la phase de développement de médicaments ne montrent aucune évidence d'une contribution d'économies d'échelle à la productivité des firmes. Seules les économies de champ semblent avoir un effet sur la performance des grandes firmes pharmaceutiques. L'étude de données relatives à des programmes de recherche menés individuellement au sein de la firme a également été mobilisée dans les travaux de DiMasi et al. (1995), qui au-delà des économies d'échelle, s'intéressent aux coûts de R&D engagés pour produire de nouveaux médicaments. Distinguant la taille des firmes par leurs ventes, les résultats de leurs travaux montrent des économies d'échelle substantielles durant les premières phases de découverte et de

développement pré-cliniques des molécules, et des coûts de R&D décroissants avec la taille de la firme.

D'autres auteurs se sont intéressés à l'expérience (liée à l'apprentissage des firmes) comme variable déterminante de l'activité d'innovation au sein de l'industrie pharmaceutique (Danzon et al. 2005, Boerner & Macher 2006, Nerkar & Roberts 2004). Ainsi, Danzon et al. (2005) testent l'impact de l'expérience (expérience totale de la firme et expérience dans un domaine thérapeutique) en distinguant trois périodes dans la phase de développement des médicaments. Les auteurs montrent des effets significatifs de l'expérience totale de la firme durant les phases d'essais cliniques les plus complexes et les plus tardives, *i.e.* durant les phases deux et trois. De plus, leurs résultats montrent un effet positif des externalités de connaissances entre firmes durant la première phase d'essai clinique. Boerner & Macher (2006), mesurant l'expérience au sein d'un domaine thérapeutique, montrent que les économies d'échelle, les économies de champ et l'expérience ont des effets positifs sur la phase de développement d'un médicament. De la même manière, Nerkar & Roberts (2004) montrent que l'expérience technologique (mesurée par le nombre de brevets dans un même domaine thérapeutique) a un effet positif et significatif sur les premières années des ventes de nouveaux médicaments. Les travaux de Arora et al. (2009) identifient, au-delà des économies d'échelle et de champ, les stratégies de sélection de projets menant à des essais cliniques, reflétant ainsi les différences de comportement entre les firmes d'une même industrie. Leurs résultats indiquent que les stratégies de sélection constituent un facteur déterminant de la performance entre les firmes.

L'ensemble de ces études portant sur les déterminants de l'innovation au sein de l'industrie pharmaceutique, bien qu'il soit pertinent, ne traite pas spécifiquement de l'impact des connaissances biotechnologiques sur la productivité des grandes entreprises pharmaceutiques. Dans un contexte de remise en question de la productivité des biotechnologies, il nous semble qu'un des aspects relatifs aux conséquences des biotechnologies a été négligé ces dernières années : leur impact sur le processus d'innovation pharmaceutique traditionnel. Dans la lignée des travaux de Griliches (1998), Nesta & Saviotti (2005), Gambardella (1995), Jaffe (1986), Henderson & Cockburn (1996), Cockburn & Henderson (2001) qui ont mis en évidence une relation positive entre le stock de connaissances et les activités d'innovation des firmes, nous avançons que les connaissances biotechnologiques, parce qu'elles sont des connaissances de nature fondamentale, contribuent positivement aux activités d'innovations traditionnelles des grandes entreprises pharmaceutiques.

4.1.2 Bases de connaissances, intégration des connaissances et performance

Les biotechnologies sont des connaissances que nous avons définies comme des connaissances fondamentales, autrement dit des connaissances abstraites et générales. Ces connaissances permettent, d'une part, la représentation abstraite de phénomènes concrets et, d'autre part, la mise en relation de faits *a priori* distants ou étrangers l'un de l'autre. La prise en compte de la nature des connaissances nous situe *de facto* dans une approche qualitative de la base de connaissances des firmes. Nous considérons en effet que l'organisation des connaissances constitue l'expression de l'hétérogénéité de la performance des firmes (Nelson 1991, Henderson & Cockburn 1994). Face à un changement de paradigme, les firmes doivent être en capables de s'adapter au changement de leur environnement technologique, ce qui implique qu'elles aient les compétences nécessaires à la réorganisation de leurs bases de connaissances. Analysées dans le cadre de l'apprentissage externe, Iansiti & Clark (1994), Arora & Gambardella (1994b) et Henderson & Cockburn (1994) ont mis en évidence l'importance des capacités d'intégration des connaissances. L'acquisition de connaissances n'est pas suffisante si la firme n'est pas en mesure de les assimiler à son stock de connaissances passées, d'où l'importance des capacités d'intégration des connaissances qui permettent d'articuler l'ensemble des connaissances de la firme.

Au-delà de l'apprentissage externe, nous pensons que les capacités d'intégration des connaissances sont tout aussi nécessaires dans un processus d'apprentissage interne. La capacité d'innover des firmes dépend de leur capacité à combiner leurs propres compétences. Ceci est d'autant plus vrai que les firmes des industries de haute technologie sont aujourd'hui devenues multi-technologiques (Pavitt 1998), ce qui implique que leur capacité d'innovation repose sur un ensemble de compétences issues de divers domaines de connaissances. Les connaissances fondamentales, parce qu'elles sont de nature abstraite et générale, favorisent le processus d'intégration des connaissances au sein de la firme, en permettant l'identification des liens qui existent entre les divers domaines de compétences technologiques mobilisés par la firme. Par conséquent, nous avons fait la proposition **P1**, que nous rappelons :

Proposition P1 *Dans un processus d'apprentissage interne, le stock de connaissances fondamentales contribue positivement à l'innovation.*

Appliqué au cas de l'industrie pharmaceutique, nous avançons que les biotechnologies

favorisent le processus d'intégration des connaissances au sein des grandes entreprises pharmaceutiques. Bien que les biotechnologies constituent un changement de paradigme scientifique et technologique, leur exploitation n'a pas radicalement transformé le processus d'innovation pharmaceutique (Pavitt 1998, Gambardella 1995, Nightingale & Mahdi 2006, Hopkins et al. 2007). Le paradigme biotechnologique s'inscrit comme la continuité du paradigme chimique, les connaissances mobilisées au sein de ces deux paradigmes se caractérisant par leur complémentarité. Cette complémentarité des connaissances à mobiliser dans le processus d'innovation pharmaceutique nous amène à nous interroger plus particulièrement sur la productivité de la recherche des grandes entreprises pharmaceutiques. Le succès de ces grandes firmes a reposé sur l'introduction de petites molécules chimiques, qui reste aujourd'hui au cœur de leurs activités de R&D (Nightingale & Mahdi 2006). Aussi, notre propos est-il d'analyser l'impact des biotechnologies sur la production de ce type de médicaments, que nous définissons comme les activités traditionnelles des grandes entreprises pharmaceutiques.

Le processus d'innovation pharmaceutique est un processus qui repose sur des domaines de connaissances multiples, ce qui implique que les compétences technologiques à mobiliser par les firmes sont largement complémentaires les unes des autres. Les biotechnologies par leur nature abstraite et générale favorisent l'identification des services rendus par les technologies et par conséquent la compréhension des divers problèmes et sous-problèmes que la firme se pose. Aussi, la détention d'un stock de connaissances biotechnologiques par les grandes firmes pharmaceutiques doit-il favoriser la combinaison des compétences nouvelles aux compétences passées de la firme. Bien que les petites molécules chimiques ne soient pas des organismes génétiquement modifiés, l'ensemble des avancées scientifiques et technologiques issues de la biologie moléculaire et de la génétique ont permis d'enrichir et d'améliorer la compréhension des connaissances issues du paradigme chimique, contribuant ainsi à la performance des activités traditionnelles des grandes entreprises pharmaceutiques. Par conséquent, nous avons fait les propositions suivantes :

Proposition P1.1 *Dans un processus d'apprentissage interne, la détention par les grandes entreprises pharmaceutiques d'un stock de connaissances biotechnologiques contribue positivement au processus d'innovation pharmaceutique traditionnel.*

Proposition P1.2 *Dans un processus d'apprentissage interne, la détention par les grandes entreprises pharmaceutiques d'un stock de connaissances biotechnologiques*

contribue positivement à l'introduction du nombre de médicaments non biotechnologiques.

Bien que notre propos soit d'étudier les connaissances biotechnologiques comme facteur d'intégration interne des connaissances, il nous semble que nous ne pouvons dans notre analyse empirique ignorer, d'une part, que la connaissance est un bien semi-public et, d'autre part, que la firme n'est pas un agent isolé. Des travaux précédents ont souligné l'impact positif des externalités de connaissances sur la productivité, notamment dans les industries de haute technologie telles que dans l'industrie pharmaceutique (Jaffe 1986, Henderson & Cockburn 1996, Zucker et al. 1998). Les premières analyses portant sur les externalités de connaissances soulignaient la caractère public de la connaissance, assimilant la connaissance à de l'information, se concentrant ainsi exclusivement sur les questions d'appropriation et d'incitation liées aux activités de R&D (Arrow 1962a, Nelson 1959). Dès lors que l'on n'assimile plus la connaissance à de l'information, la connaissance n'est plus considérée comme un bien public, mais comme un bien semi-public dont l'exploitation pose les questions du partage et du transfert des connaissances entre les acteurs d'une industrie. Les travaux de Cohen & Levinthal (1989) portant les activités de R&D ont permis de mettre en évidence que l'assimilation de connaissances externes n'était profitable à la firme que si celle-ci disposait d'une capacité d'absorption lui permettant d'identifier, d'assimiler et d'exploiter ces connaissances externes.

Les profits susceptibles d'être engendrés par les connaissances externes motivent les firmes à investir en interne dans les activités de R&D. Néanmoins, la capacité des firmes à absorber les connaissances externes doit être conditionnée par quelque similarité entre les connaissances internes détenues par la firme et les connaissances externes que la firme souhaite acquérir (Saviotti 2004). Même si les firmes peuvent toutes accéder aux mêmes réservoirs de savoirs externes, elles ne peuvent être à l'identique capables d'assimiler et d'exploiter ces connaissances dans le but de produire des produits et/ou des services qui détermineront leur performance. Leur capacité à absorber les connaissances externes dépend de leurs routines et apprentissages organisationnels qui déterminent l'articulation des connaissances entre la firme et son environnement. Ainsi, l'impact des activités de recherche sur la performance des firmes dépend de leur capacité à intégrer les divers éléments constitutifs de leurs bases de connaissances (les connaissances passées, les compétences managériales ...). Le processus d'intégration des connaissances est tout aussi déterminant de la performance des firmes que la somme des connaissances que la firme peut détenir (Nesta & Saviotti 2005). Parce que nous nous intéressons à l'impact des con-

naissances biotechnologiques, nous souhaitons analyser plus particulièrement l'impact des externalités de connaissances biotechnologiques sur la performance des firmes et faisons la proposition complémentaire suivante :

Proposition P1.3 *Les externalités de connaissances biotechnologiques contribuent positivement au processus d'innovation pharmaceutique traditionnel.*

Notre approche s'inscrit ainsi dans la lignée des travaux portant sur la fonction de production des connaissances, qui ont permis de mettre en évidence une relation positive entre le stock de connaissances et la performance des firmes (Griliches 1986, Jaffe 1986, Griliches 1998). Pour autant ces travaux restent tributaires d'une analyse quantitative du stock de connaissances. L'apprentissage organisationnel se limite à l'activité de R&D, les connaissances étant assimilées à un simple stock homogène. En tenant compte de la nature des connaissances, nous adoptons une approche qualitative de la base de connaissances des firmes. La construction des bases de connaissances des firmes dépend de leurs compétences organisationnelles qui permettent d'articuler leurs connaissances, exprimant par la-même la diversité des performances entre les firmes d'une industrie (Nelson 1991, Penrose 1959). Les travaux de Gambardella (1995) et Nesta & Saviotti (2006b) portant sur l'industrie pharmaceutique s'inscrivent dans cette thématique dans la mesure où les auteurs s'intéressent à la construction des bases de connaissances des firmes. Les travaux de Gambardella (1995) sur le processus de découverte de médicaments montrent que la détention par les firmes d'un stock de connaissances scientifiques permet aux chercheurs de mieux discerner les domaines thérapeutiques au sein desquels il existe une plus grande probabilité de trouver des molécules susceptibles de passer les essais cliniques. Nesta & Saviotti (2006b) étudiant la performance des entreprises pharmaceutiques montrent que les firmes qui diversifient de manière cohérente leurs portefeuilles technologiques sont plus performantes.

L'originalité de notre approche empirique se situe dans la différenciation au sein des bases de connaissances des firmes d'un stock de connaissances biotechnologiques. Nous soutenons ainsi que les grandes entreprises pharmaceutiques qui décident d'investir dans la détention d'un stock de connaissances biotechnologiques disposent des compétences organisationnelles favorisant le processus d'intégration des connaissances, et par conséquent leurs capacités à innover dans leurs activités traditionnelles. Nous développons dans la section qui suit nos modèles économétriques testant l'impact des connaissances biotechnologiques sur la performance des grandes entreprises pharmaceutiques.

4.2 Les choix méthodologiques

La question de la performance est une question complexe tant ses mesures sont multiples. Dans le cadre de notre recherche, nous nous intéresserons aux déterminants de l'activité d'innovation dans l'industrie pharmaceutique. Nous reprenons ainsi la définition donnée par Hagedoorn & Cloudt (2003) qui définit la performance innovante comme la capacité des firmes à introduire sur le marché de nouveaux produits et/ou procédés. C'est pourquoi les travaux portant sur la fonction de production des connaissances constituent le cadre d'analyse approprié à notre étude. Développée par Griliches (1979), la fonction de production de connaissances met en évidence l'importance de la production de connaissances comme variable explicative de l'activité d'innovation et du changement technologique. Ceci suppose de pouvoir mesurer la connaissance ce qui soulève certaines difficultés en raison de sa nature même.

4.2.1 Les difficultés de mesurer la connaissance

L'estimation empirique de la production de connaissances n'est pas une tâche aisée car la connaissance, par nature, est un bien intangible et par conséquent difficile à mesurer. De la même manière, l'activité d'innovation est une activité complexe que l'activité de R&D à elle seule ne suffit pas à expliquer (Kleinknecht & Verspagen 1989, Mansfield 1984, Acs & Audrestch 2003). Toutefois, la reconnaissance des savoirs comme facteur de croissance économique a conduit les chercheurs à s'intéresser au processus d'innovation, à la manière dont les firmes peuvent innover et à l'impact du changement technologique sur la productivité des firmes et des États. Aussi, les économistes se sont-ils attachés ces dernières décennies à construire des bases de données de plus en plus complètes, destinées à mieux spécifier les mesures capables de décrire les bases de connaissances des firmes. Toutefois, l'une des difficultés liée à la description des bases de connaissances des firmes tient au fait que la connaissance est à la fois un input et un output.

A la fois source de richesses et richesse elle-même, la connaissance présente la caractéristique de pouvoir par elle-même engendrer de nouvelles connaissances (Foray 2000). Dès lors, les mesures mobilisées dans la fonction de production de connaissances peuvent être utilisées à la fois comme input et comme output. De manière générale, quatre types de mesures sont mobilisés dans les divers travaux empiriques traitant de la performance des firmes et de leurs bases de connaissances : la R&D, les brevets, les citations de brevets, et l'introduction de nouveaux produits (Hagedoorn & Cloudt 2003, Acs & Audrestch

2003). A l'exception de la R&D, considérée comme un input, les autres mesures sont diversement utilisées à la fois comme un facteur de performance et comme un indicateur de performance. Nous revenons ici sur l'utilisation de chacune de ces variables.

- *La R&D*

L'indicateur de R&D est généralement mesuré sur la base des dépenses de R&D reflétant les efforts en termes de ressources que la firme investit afin de produire des produits innovants. La prise en compte de la R&D dans l'analyse des industries de haute technologie peut également refléter les compétences technologiques des firmes dans la mesure où les dépenses investies s'inscrivent dans des routines qui déterminent ce que la firme sait bien faire (Nelson & Winter 1982, Nelson 1991, Henderson & Cockburn 1994). Les dépenses de R&D ne reflètent pas uniquement les efforts présents de la firme mais également les réussites passées, qui constituent les compétences que la firme a su développer dans une perspective de plus long terme et qui peuvent être facteur à la fois d'allocation des ressources futures et de production de futurs produits innovants (Hagedoorn & Cloudt 2003). La méthodologie développée par Griliches (1979) appelée PIM ("*the permanent inventory method*") en est l'illustration dans la mesure où l'auteur définit le stock de connaissances de la firme i à l'année t comme la somme des connaissances produites en t et des connaissances précédemment détenues par la firme en $t - 1$ ⁴.

- *Les brevets*

Les brevets comme indicateur de performance sont sujets à plus de controverses (Pavitt 1988, Archibugi 1992, Griliches 1998). Trois principales critiques sont exprimées à l'encontre de la mesure des brevets. La première tient au fait que les brevets ne constituent qu'une certaine dimension de la production de connaissances au sein d'une firme. La deuxième réside dans les différences sectorielles qui existent dans la propension des firmes à innover. La troisième porte sur la différence entre le nombre de connaissances produites et le nombre d'innovations commercialisées. En effet, un brevet ne conduit pas nécessairement à une innovation, aussi est-il difficile de distinguer les inventions commercialisées des inventions non commercialisables. Pour autant, malgré ces critiques, l'utilisation des brevets reste un bon indicateur des firmes productrices de connaissances (Patel & Pavitt 1995, Acs & Audrestch 2003). Ceci est d'autant plus vrai

⁴ Cf. section 3.4.1.1. du chapitre 3 de la thèse.

dans les industries où la question de l'appropriation des connaissances est essentielle, comme l'industrie pharmaceutique, car la compétition s'exerce d'abord sur les connaissances produites (Grabowsky 2003). De plus, les critiques portant sur l'utilisation des brevets comme indicateur de performance perdent de leur pertinence dès lors que l'on cherche à mesurer les compétences technologiques des firmes et non leur performance innovante (Nesta & Saviotti 2005, Nesta 2008). C'est pourquoi davantage qu'un output, les brevets constituent une mesure intermédiaire d'output qui donne des indications sur le développement des compétences technologiques des firmes (Acs & Audrestch 2003).

- *Les citations de brevets*

L'utilisation des citations de brevets comme indicateur de performance s'est développée à partir des années 1970 (Hall et al. 2000, Jaffe & Trajtenberg 2002a). L'hypothèse qui sous-tend l'utilisation de cette mesure est qu'il existe une relation positive entre l'importance d'un brevet et le nombre de fois où ce brevet est cité dans les futurs brevets attribués (Acs & Audrestch 2003). Cette mesure présente ainsi un caractère qualitatif car elle permet de tenir compte de l'évolution du changement technologique et de la propriété d'accumulation des connaissances dans le processus d'innovation. Les progrès effectués par le passé contribuent à la production de connaissances futures, ce dont les brevets permettent d'attester, car la demande d'application d'un brevet requiert que soit cité l'ensemble des brevets passés utilisés liés à l'invention, révélant ainsi l'état de l'art dans le domaine technologique concerné (Hagedoorn & Cloudt 2003). L'utilisation des citations de brevets permet d'améliorer les indications relatives à la valeur économique des brevets. Hall et al. (2005) montrent que les stocks de brevets pondérés par leurs citations sont plus fortement corrélés à la valeur de marché mesurée par le Q de Tobin des firmes que les stocks de brevets eux-mêmes. L'une des autres indications que permettent de révéler les citations de brevets réside dans la description de la portée géographique des flux de connaissances entre les inventeurs et les titulaires des brevets (Jaffe et al. 1993). L'utilisation des citations de brevets comme indicateur de performance est aujourd'hui au cœur d'un vaste programme de recherche, dont témoigne la publication de l'ouvrage *Patents, Citations and Innovations, A Window on the Knowledge Economy* par Jaffe & Trajtenberg (2002b).

- *L'introduction de nouveaux produits*

Associée à une mesure directe de l'activité d'innovation, l'utilisation de l'introduction de nouveaux produits comme indicateur de performance remonte aux années 1970 avec la construction par le *Gellmann Research Associates* pour le *National Science Foundation* d'une base de données identifiant 500 innovations majeures mises sur le marché entre 1953 et 1973 aux USA, au Canada, en Grande Bretagne, en Allemagne de l'Ouest et en France (Acs & Audrestch 2003). Par la suite dans les années 1980, d'autres bases de données de ce type seront construites, dont les bases de données SPRU (*Science Policy Research Unit*) (base de données GB) et SBIDB (*Small Business Administration's Innovation Data Base*) (base de données US), qui contiennent respectivement 4 378 et 8 074 innovations majeures (*ibid*). L'introduction de nouveaux produits constitue la mesure idéale de l'activité d'innovation. Mais l'une des difficultés de la construction de ce type de bases de données réside dans le fait que ce sont généralement les entreprises par le biais de la presse qui font l'annonce des introductions d'innovations sur le marché, et que peu de vérifications sont effectuées par les organismes en charge de la construction des bases de données (Hagedoorn & Cloudt 2003). Pour autant, cet indicateur reste d'un grand intérêt analytique dès lors que l'on étudie la relation entre la taille de la firme et le changement technologique ou encore entre la structure de marché et le changement technologique (Acs & Audrestch 2003).

Depuis les années 1970, grâce aux progrès de l'informatique et du traitement des données, la spécification de ces mesures n'a cessé de s'améliorer fournissant aux économètres les données permettant d'analyser empiriquement les questions relatives au changement technologique. L'étude de la fonction de production de connaissances permet de mesurer l'impact de la base de connaissances sur la productivité des firmes. Elle consiste à faire reposer une mesure d'output sur un ensemble de ressources mises en commun. La mesure d'output à expliquer, indicateur de performance, diffère selon les auteurs, certains privilégiant les mesures d'ordre financière, telles que le profit réalisé, la valeur de marché, le Q de Tobin, tandis que d'autres privilégient les brevets ou encore l'introduction de nouveaux produits et procédés. De la même manière, l'estimation et la spécification des inputs diffèrent selon les modèles de fonction de production de connaissances, certaines de ces variables passant de variables à expliquer à variables explicatives, comme les brevets, la part de marché, ou encore l'introduction de nouveaux produits. Il n'existe pas de démarche méthodologique établie pour expliquer et mesurer la performance. Toutefois,

les mesures de dépenses de R&D et les brevets sont les données le plus couramment utilisées pour construire les variables destinées à décrire les bases de connaissances des firmes (Nesta 2008).

Notre propos est d'étudier la performance innovante des grandes entreprises pharmaceutiques. Dans ce but, nous utilisons comme indicateur de performance l'introduction de médicaments introduits sur le marché et comme facteur de performance l'accumulation des brevets pondérés par leurs citations, qui permettent de décrire et de saisir au mieux les compétences technologiques détenues par les firmes. La problématique de ce chapitre motive ce choix, dans la mesure où nous voulons mesurer l'impact de la détention des connaissances biotechnologiques sur les activités d'innovation non biotechnologiques des grandes entreprises pharmaceutiques. La section qui suit présente les différentes bases de données mobilisées ainsi que les mesures de nos modèles construites au moyen de celles-ci.

4.2.2 Données et mesures des modèles

La construction de notre échantillon repose sur la mobilisation conjointe de trois bases de données : Pharmaproject (base de données sur les médicaments), Compustat (base de données financières) et les brevets USPTO. En croisant ces trois bases de données, nous obtenons un échantillon final de 16 grandes firmes pharmaceutiques sur la période 1977-2004. Le tableau 4.1 donne la liste ainsi que la description des grandes entreprises pharmaceutiques étudiées⁵.

- *Données médicaments*

Les informations relatives aux médicaments ont été obtenues au moyen de la base de données Pharmaprojects, qui contient des informations sur le nom du médicament introduit sur le marché, le type de médicament (biotechnologique ou non biotechnologique), la date à laquelle l'autorisation a été donnée par la FDA et le nom de la firme demandant l'autorisation d'application du médicament. Les données fournies par cette organisation sont rassemblées à partir d'informations provenant des entreprises pharmaceutiques, de publications diverses, ainsi que par le biais d'organisations de réglementation de la santé,

⁵Les entreprises GlaxoSmithKline, AstraZeneca, et Sanofi-Aventis ont des dates de création récentes car ces dates correspondent aux dates de fusion de ces entreprises, dont les dates d'origines sont bien plus anciennes. Ainsi, GlaxoSmithKline est née de la fusion entre SmithKline Beecham créée en 1839 (UK) et Glaxo Wellcome créée en 1873 (U.S.A.), AstraZeneca est née de la fusion entre Astra AB créée en 1913 (Suisse) et Zeneca Group PLC créée en 1926 (UK), Sanofi-Aventis est née de la fusion entre Sanofi créée en 1973 et Aventis créée en 1999, cette entreprise résultant elle-même d'une fusion entre Rhône Poulenc créée en 1858 (France) et Hoechst créée en 1863 (Allemagne).

Entreprises	Pays d'origine	Date de création
Abbott Laboratories	U.S.A.	1888
AstraZeneca	Angleterre	1999
Bristol-Myers Squibb	U.S.A.	1856
Eisai	Japon	1936
Elan	Irlande	1969
Eli Lilly	U.S.A.	1876
GlaxoSmithKline	Angleterre	2008
Johnson & Johnson	U.S.A.	1880
Merck	U.S.A.	1900
Novartis	Suisse	1900
Novo Nordisk	Danemark	1923
Pfizer	U.S.A.	1849
Roche	U.S.A.	1896
Sanofi-Aventis	France	2004
Schering-Plough	U.S.A.	1971
Wyeth	U.S.A.	1860

Tableau 4.1: Liste et description des entreprises

telles que la FDA (Federal Drug Organisation). Les médicaments contenus dans la base sont à la fois de nouvelles entités chimiques (molécules synthétisées chimiquement) et de nouvelles entités biologiques (molécules obtenues *via* des procédés biologiques), ceux-ci pouvant correspondre à des *me-too drugs* (ou encore des *follow-on drugs*). Les *me-too drugs* sont des molécules qui constituent une modification dans la composition ou le mécanisme d'action d'un médicament déjà connu. En d'autres termes, un *me-too drug* est un nouvel entrant dans une classe thérapeutique, qui avait déjà été défini par un autre médicament (*breakthrough drug*), identifié comme le premier entrant dans cette classe thérapeutique (DiMasi & Paquette 2004). La prise en compte des *me-too drugs* peut conduire à certaines critiques sur la caractère innovant du médicament introduit sur le marché. Néanmoins, des études récentes montrent que ces critiques sont elles-mêmes à questionner en raison de l'évolution du processus d'innovation pharmaceutique de ces trois dernières décennies (DiMasi & Paquette 2004, Cockburn 2006). Les travaux de DiMasi & Paquette (2004) montrent en effet qu'entre les années 1960 et 2000, près d'un tiers des *me-too drugs* ont obtenu une note prioritaire de la FDA, relevant l'importance des modifications apportés aux médicaments déjà connu.

L'utilisation de cette base de données nous a permis d'établir une distinction entre les médicaments biotechnologiques (les grosses molécules) et les médicaments non biotechnologiques (les petites molécules de synthèse) produits par les grandes entreprises pharmaceutiques. Nous définissons un médicament biotechnologique comme un médicament créé *via* des molécules qui ne peuvent pas être obtenues par un procédé de synthèse chimique (cette dernière catégorie de médicaments inclut les vaccins thérapeutiques et les anticorps monoclonaux produits à l'aide de méthodes d'ingénierie génétique). De manière générale, nous définissons un médicament comme biotechnologique lorsque celui-ci est produit par des procédés biologiques (l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés). La distinction de ces deux types de médicaments nous permet de différencier les activités que nous avons qualifiées de traditionnelles et qui correspondent à la production de petites molécules chimiques et les activités relatives à la production de larges molécules. Cette base de données comprend 138 médicaments biotech et 470 médicaments non biotech introduits entre les années 1994 et 2004.

De ces données, nous construisons deux types de variables qui correspondent à nos deux variables dépendantes : **Drugs** et **Inno**. La variable **Drugs** correspond au nombre total de médicaments introduits sur le marché par une firme i en l'année t , tandis que la variable **Inno** représente l'évènement qu'une firme i en l'année t innove en intro-

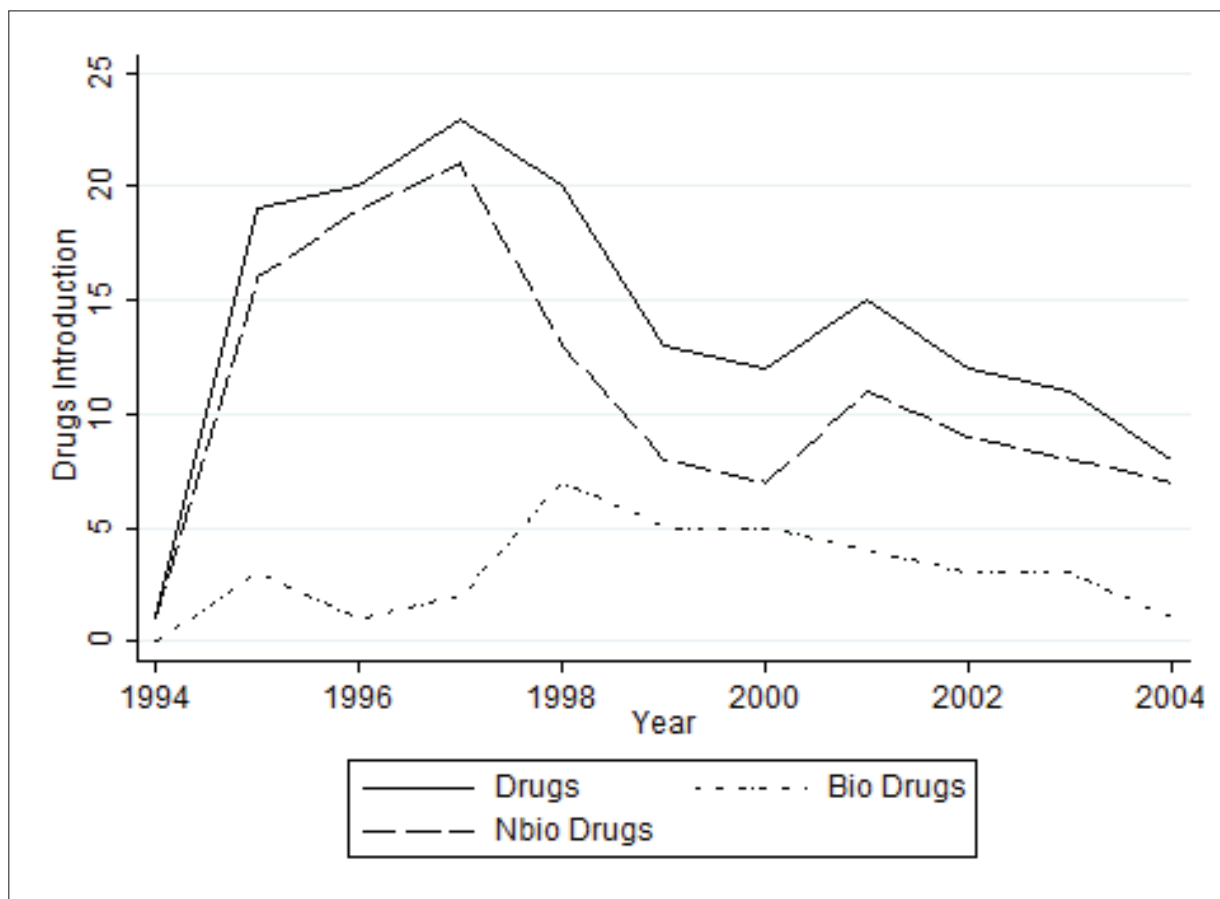


Figure 4.1: Nombre de médicaments introduits sur le marché entre 1994 et 2004 pour les entreprises de notre échantillon

duisant un ou plusieurs médicaments. Pour ces deux variables, nous distinguons ensuite les médicaments et les innovations biotechnologiques : **Bio Drugs** et **Bio Inno**; et les médicaments et les innovations non biotechnologiques : **Nbio Drugs** et **Nbio Inno**. La distinction entre les médicaments et innovations biotechnologiques et les médicaments et innovations non biotechnologiques réside dans l'objet même de notre étude, à savoir que nous cherchons à analyser l'impact des connaissances biotechnologiques sur les activités traditionnelles des grandes entreprises pharmaceutiques.

Le graphique 4.1 montre l'évolution du nombre de médicaments introduits sur le marché entre 1989 et 2004. On voit que l'évolution du nombre de médicaments non biotechnologiques est croissante jusqu'en 1997, puis que ce nombre tend à décroître avec un pic d'introduction en 2001. L'introduction du nombre de médicaments biotechnologiques suit une évolution presque similaire, bien que le nombre de médicaments introduits soit moindre. Le graphique montre que l'introduction de médicaments biotechnologiques croît jusqu'en 1998 pour décroître ensuite.

- *Données financières*

L'obtention des données financières s'est effectuée au moyen de la base de données Compustat. Initialement exprimées en milliers de dollars courants, les données financières ont été déflatées en dollars constants de l'année 2000. Pour ce faire, nous avons utilisé le déflateur de prix implicite proposé par le Bureau d'Analyse Économique du Département américain du Commerce. Ces informations financières nous ont permis de construire la variable **SIZE**, en utilisant la valeur logarithmique des actifs totaux comme une variable proxy de la taille des firmes, ainsi que la variable **R&D INT**, correspondant à l'intensité de R&D des firmes, et mesurée comme la différence entre la valeur logarithmique des dépenses de R&D et la valeur logarithmique des actifs totaux des firmes.

- *Données brevets*

Les données relatives aux brevets sont issues de l'US Patent and Trademark Office (USPTO) et concernent la période 1977-2004. Parce que nous nous intéressons aux grandes entreprises pharmaceutiques, nous avons fait le choix de nous intéresser aux entreprises détenant un nombre minimum de 50 brevets par an. Afin de classifier les brevets, nous avons utilisé les descriptions détaillées contenues dans le système de classification des brevets américains dans le but de déterminer si une catégorie ou sous-catégorie particulière est définie comme biotechnologique. De manière générale, la majorité des sous-catégories identifiées appartiennent aux classes technologiques suivantes : Class 435, *Chemistry: molecular biology and microbiology*, Class 514, *Drug, bio-affecting and body treating compositions* et Class 530 *Chemistry: natural resins or derivatives; peptides or proteins; lignins or reaction products thereof*. L'une des difficultés de traitement de ces données réside dans l'utilisation de celles-ci à l'échelle de la firme. De nombreux brevets sont attribués sous l'appellation de filiales ou de divisions qui sont différentes de la société mère et qui par conséquent, sont listées de manière indépendante. De plus, les noms des entreprises et autres institutions ne sont pas unifiés, dans la mesure où une même société peut apparaître plusieurs fois dans les données, avec un nom légèrement différent selon les cas.

Afin d'unifier et de consolider les appellations de ces différents entreprises, nous avons utilisé la version en ligne de la base de données Hoovers, qui contient des informations sur plus de 200 millions de sociétés à travers le monde, dont en particulier leur histoire

ainsi qu'une liste de toutes leurs filiales et divisions⁶. Cette méthodologie est la même que celle utilisée dans le récent rapport publié par Patel et al. (2008) sur le secteur des biotechnologies. Pour résumer, cette base de données brevets nous permet d'obtenir des informations sur le nom de la firme détenant le brevet, le secteur de la firme (pharmaceutique ou biopharmaceutique), l'année de délivrance du brevet, sa classe technologique (biotechnologique ou non biotechnologique).

Parce que nous nous intéressons aux bases de connaissances des firmes, nous avons pris le parti d'utiliser l'information relative à l'année de dépôt du brevet (*application year*) plutôt qu'à l'année de délivrance (*granted year*). L'utilisation de l'année de dépôt nous permet d'obtenir une meilleure description de la base de connaissance de la firme. Des travaux précédents ont souligné que l'utilisation des citations de brevets permet de mieux révéler l'information relative à la qualité technologique du brevet (Jaffe et al. 2000, Jaffe & Trajtenberg 2002b). En particulier, Hall et al. (2000) montrent que les brevets pondérés par leurs citations permettent de déterminer une variable proxy du stock de connaissances de la firme, plus pertinent que l'utilisation du nombre de brevets détenus par la firme. Dans cette perspective, nous avons utilisé deux bases de données complémentaires fournies par le *National Bureau of Economic Research* : les données de brevets sur la période 1976-2006 (*Patents Data*) et les données de citations de brevets sur la même période (*Citations Data*)⁷.

Dans un premier temps, nous avons croisé ces deux dernières bases de données et nous avons obtenu pour chaque brevet cité (*cited patent*) : son année de dépôt, les brevets le citant (*citing patent*) et l'année de dépôt de chaque brevet citant. Bien que la base de données de citation de brevets nous informe pour chaque brevet cité du nombre total de brevets citant durant la période 1976-2006, nous avons considéré que ce nombre total était sujet à un biais statistique dans la mesure où les brevets les plus anciens ont naturellement un nombre plus élevé de citations que des brevets plus récents. C'est pourquoi afin d'éviter ce biais, nous avons délimité le nombre de brevets citant sur une intervalle de temps égale à 5 années consécutives. Nous obtenons ainsi la mesure $p(it)$ avec p le nombre de brevets pondérés par les citations par la firme i à l'année t . Une fois le travail

⁶Cette procédure implique que nous tenions compte pour chaque société de son existence dans les deux dernières années. En d'autres termes, lorsque nous nous intéressons aux données pour la période 1977-2004, nous ne tenons pas compte des filiales que la société mère a pu acquérir et vendre en dehors de la période considérée. Bien entendu, nous incluons toutes les filiales que la société a achetées et a conservées le temps de la période étudiée.

⁷Les données de brevets pour la période 1976-2006 comprennent 4 855 962 observations et les données de citations de brevets pour cette même période comprennent 23 650 891 observations.

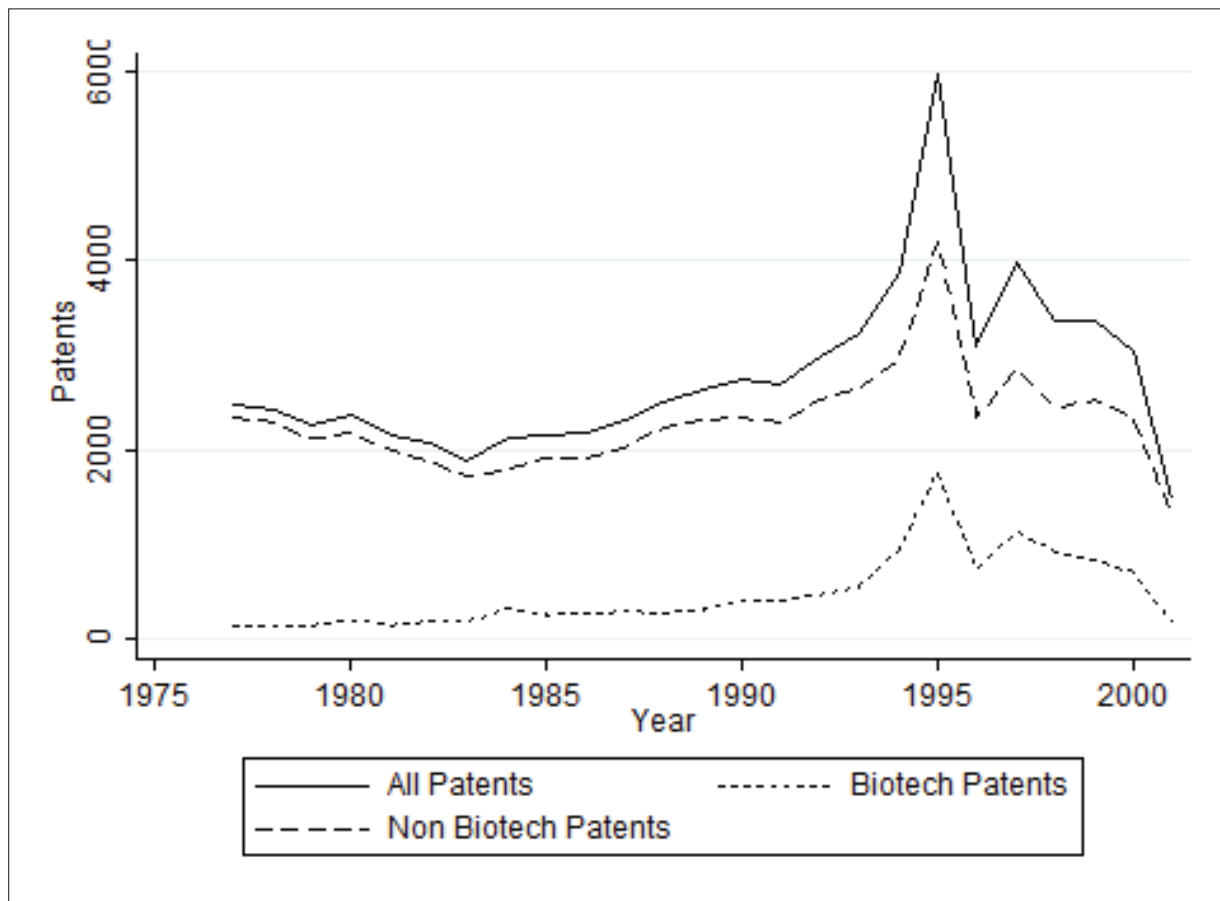


Figure 4.2: Nombre de brevets déposés entre 1977 et 2004 pour les entreprises de notre échantillon

de traitement des bases de données NBER achevé, nous l'avons croisé avec notre base de brevets USPTO et avons obtenu une base de données contenant 87 382 observations.

Le graphique 4.2 montre l'évolution des dépôts de brevets sur la période 1977-2004. L'évolution des nombres de brevets biotechnologiques et non biotechnologiques sont similaires, bien que le nombre de brevets non biotechnologiques déposés soit beaucoup plus élevé que le nombre de brevets biotechnologiques. On voit que le nombre de brevets croît progressivement à partir de l'année 1985 pour un connaître un pic à l'année 1995, puis décroît durant l'année 1996, qu'un nouveau pic de dépôts de brevets se fait en 1997 et qu'à partir de cette année le nombre de brevets déposés chute radicalement.

4.2.3 Construction des variables

Les informations obtenues par la construction de la base de données finale sur les brevets nous permet de construire nos variables relatives aux bases de connaissances des firmes.

Dans la lignée des travaux de Nesta (2008), nous décrivons les bases de connaissances de la firme sous trois dimensions : le stock de connaissances, la diversité des connaissances et les externalités de connaissances⁸. Nous mesurons ainsi dans un premier temps \mathbf{K} le stock de connaissances et $\mathbf{Sh_K^{BIO}}$ la part du stock de connaissances biotechnologiques de la firme. Ces deux mesures permettent de déterminer les compétences technologiques détenues par les grandes entreprises pharmaceutiques et de distinguer en leur sein, grâce aux classes technologiques dans lesquelles sont définies les brevets, les compétences affiliées aux biotechnologies. Puis, nous mesurons l'étendue des compétences technologiques détenues par les firmes par une variable de diversité des connaissances \mathbf{DIV} . L'introduction de cette variable permet de rendre compte de la capacité créatrice de la firme, dans la mesure la mobilisation de savoirs divers peut engendrer de nouvelles combinaisons technologiques donnant lieu à des innovations (Cohen & Levinthal 1990). Enfin dans un dernier temps, nous mesurons \mathbf{SPOOL} et $\mathbf{Sh_SPOOL^{BIO}}$, qui définissent respectivement les *spillovers* et la part des *spillovers* biotechnologiques. Ces deux dernières variables permettent de saisir les flux externes de connaissances, identifiés comme une réserve de savoirs à laquelle la firme a accès et pouvant contribuer au processus d'innovation (Jaffe 1986, Jaffe et al. 1993).

- *Les variables de description des bases de connaissances des firmes*

Nous mesurons le stock de connaissances \mathbf{K} selon la méthodologie de Griliches (1979) appelée plus communément PIM (“*the permanent inventory method*”). Ainsi \mathbf{K} mesure le stock accumulé des brevets pondérés par leurs citations avec un taux d'obsolescence des connaissances de 15% par année, tel que :

$$K_{it} = p_{it} + (1 - \delta)K_{i(t-1)} \quad (4.1)$$

où p correspond au nombre de brevets pondérés par les citations pour la firme i à l'année t et δ représente le taux d'obsolescence des connaissances. Utilisant cette même méthode, nous mesurons ensuite le stock de connaissances biotechnologiques K^{BIO} en ne prenant en compte que des brevets de la firme ayant été définis comme biotechnologiques. Nous obtenons ensuite par l'utilisation des logarithmes des variables \mathbf{K} et K^{BIO} , la variable mesurant le logarithme de la part du stock de connaissances biotechnologiques $\mathbf{Sh_K^{BIO}}$, telle que :

⁸Aux propriétés de stock et de diversité des connaissances, Nesta (2008) considère également la propriété de complémentarité des connaissances, dont nous ne tenons pas compte ici, préférant nous concentrer sur la propriété d'externalités des connaissances. Ce choix réside dans la formulation de notre problématique qui vise expliquer l'impact des connaissances détenues par la firme sur sa capacité à innover.

$$\ln Sh_{it} K_{it}^{BIO} = \ln(K_{it}^{BIO}) - \ln(K_{it}) \quad (4.2)$$

Nous mesurons ensuite la variable **DIV**, que nous définissons comme l'étendue de la base de connaissances de la firme. Autrement dit, la variable **DIV** définit l'ensemble des technologies détenues par la firme. Soit $p(kit)$, le nombre de brevets pondérés par les citations pour une firme i à l'année t dans une classe technologique k . Afin de compenser les changements radicaux dans les stratégies d'apprentissage des firmes, nous introduisons une contrainte de rigidité sur l'ensemble des compétences technologiques en mesurant P_{kit} la somme des brevets pondérés par les citations sur une durée de cinq années consécutives, telle que :

$$P_{kit} = \sum_{\tau=0}^5 p_{ki,t-\tau} \quad (4.3)$$

Soit $d_{kit} = 1$ si la firme a développé des compétences technologiques dans la technologie k , ($P_{kit} > 0$) et $d_{kit} = 0$ dans le cas contraire. La variable de diversité des connaissances **DIV** représente alors le nombre de classes technologiques dans lesquelles les firmes ont développé des compétences scientifiques au cours des cinq dernières années consécutives, telle que :

$$DIV_{it} = \sum_k d_{kit} \quad (4.4)$$

Parce que le stock de brevets augmente, la probabilité de développer des compétences dans des technologies proches augmente en conséquence. Aussi, les variables **K** et **DIV** ont-elles des chances élevées d'être fortement corrélées, pouvant induire des problèmes de multicolinéarité dans l'estimation de leurs élasticités associées. Afin de corriger ce problème, nous mesurons la différence entre la diversité observée D et la diversité estimée \hat{D} , conditionné par le stock de connaissance **K**, telle que :

$$DIV'_{it} = D_{it} - E[D_{it}|K_{it}] = D_{it} - \hat{D}_{it} \quad (4.5)$$

Par la construction de la mesure, DIV'_{it} peut être soit négative soit positive. Une mesure positive (négative) de DIV'_{it} nous indique un niveau relativement élevé (faible) du degré de diversité des connaissances de la firme, étant donné son stock de connaissances.

Nous mesurons enfin les variables d'externalités de connaissances suivant la méthodologie de Jaffe (1986). La proximité technologique a pu être mesurée sur la base des infor-

mations fournies par la base de données UPSTO qui distingue 34 classes technologiques. Ainsi, nous réutilisons l'équation 4.3 qui détermine la somme des brevets pondérés par les citations sur une période de 5 ans, telle que :

$$P_{kit} = \sum_{\tau=0}^5 p_{ki,t-\tau} \quad (4.6)$$

En posant \mathbf{P}_i comme le vecteur des compétences technologiques P_{kit} pour une firme i , nous mesurons la proximité technologique entre les firmes i et j en utilisant la mesure du cosinus, telle que :

$$S_{ij} = \frac{[P_i \cdot P_j']}{[(P_i \cdot P_i') \cdot (P_j \cdot P_j')]^{\frac{1}{2}}} \quad (4.7)$$

Cette mesure de la proximité délimitée entre $[0,1]$ lorsqu'elle est égale à 1 indique des portefeuilles technologiques identiques pour les firmes i et j et égale à 0 dans le cas contraire. Une valeur proche de 1 suggère que les deux firmes partagent des intérêts technologiques et de recherches similaires. De cette mesure de la proximité technologique, nous mesurons ensuite la variable $SPOOL$, telle que :

$$SPOOL_i = \sum_{j \neq i} (S_{ij} \cdot K_j) \quad (4.8)$$

Dans cette variable $SPOOL$, la mesure S_{ij} est utilisée comme une pondération de la somme du stock de connaissance K de toutes les firmes. Ainsi, la connaissance disponible pour la firme i est élevée lorsque les efforts de recherche de toutes les autres firmes j sont élevés, et lorsque leurs bases de connaissances sont, en moyenne, proches de celles de la firme i . La variable $SPOOL$ révèle ainsi le rôle des similarités technologiques entre les firmes. Plus les profils technologiques de deux firmes i et j sont similaires, plus le flux de connaissances entre ces deux firmes sera élevé, *ceteris paribus*. Utilisant cette même méthode, nous mesurons ensuite les flux de connaissances biotechnologiques $SPOOL^{BIO}$ en utilisant les brevets biotechnologiques uniquement. Puis, utilisant les valeurs logarithmiques des variables $SPOOL$ et $SPOOL^{BIO}$, nous mesurons le logarithme de la part des flux de connaissances biotechnologiques, tel que :

$$\ln Sh_SPOOL_i^{BIO} = \ln(SPOOL_i^{BIO}) - \ln(SPOOL_i) \quad (4.9)$$

Le tableau 4.2 résume la liste des variables mobilisées dans nos modèles économétriques. Les tableaux 4.3 et 4.4 rendent compte respectivement des statistiques descriptives de nos variables explicatives et de la matrice des corrélations de l'ensemble de nos variables.

Variables Dépendantes		
<i>Drugs</i>	Nombre total de médicaments introduits sur le marché	Pharmaproject
<i>Nbio Drugs</i>	Nombre total de médicaments non biotechnologiques introduits sur le marché	Pharmaproject
<i>Bio Drugs</i>	Nombre total de médicaments biotechnologiques introduits sur le marché	Pharmaproject
<i>Inno</i>	Capacité à introduire des médicaments sur le marché	Pharmaproject
<i>Nbio Inno</i>	Capacité à introduire des médicaments non biotechnologiques sur le marché	Pharmaproject
<i>Bio Inno</i>	Capacité à introduire des médicaments biotechnologiques sur le marché	Pharmaproject
Variables Indépendantes(log)		
<i>Sh_K^{BIO}</i>	Part du stock de connaissances biotechnologiques	USPTO and NBER
<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>	Part des flux externes de connaissances biotechnologiques	USPTO and NBER
Variables de contrôle(log)		
<i>K</i>	Stock de connaissances	USPTO and NBER
<i>SPOOL</i>	Flux externes de connaissances	USPTO and NBER
<i>SIZE</i>	Actifs totaux	Compustat
<i>R&D INT</i>	Intensité de R&D (= Dépenses de R&D / Actifs totaux)	Compustat
<i>DIV</i>	Diversité technologique	USPTO and NBER

Tableau 4.2: Liste des variables mobilisées dans les modèles économétriques

Variables	Nbre d'obs.	Moy.	Ecart Type	Min.	Max.
<i>SIZE</i>	259	9.073	0.994	4.944	10.863
<i>R&D INT</i>	259	-2.513	0.324	-3.354	-1.319
<i>DIV</i>	348	2.782	0.526	1.099	3.466
<i>K</i>	348	6.356	1.426	1.593	8.389
<i>Sh_K^{BIO}</i>	348	-1.983	0.797	-4.578	-0.265
<i>SPOOL</i>	348	9.429	0.402	8.479	10.035
<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>	348	-2.015	0.519	-3.143	-1.227

Tableau 4.3: Statistiques descriptives des variables

4.2.4 Les spécifications économétriques de la fonction de production des connaissances

Notre hypothèse générale de départ (**P1**) réside dans l'identification de la détention d'un stock de connaissances fondamentales comme un facteur déterminant de la capacité des firmes à innover. Ayant défini les connaissances biotechnologiques comme des connaissances de nature fondamentale, nous avons fait les hypothèses **P1.1** : la détention par les grandes entreprises pharmaceutiques d'un stock de connaissances biotechnologiques contribue positivement au processus d'innovation pharmaceutique traditionnel; et **P1.2** : la détention par les grandes entreprises pharmaceutiques d'un stock de connaissances biotechnologiques contribue positivement à l'introduction de médicaments non biotechnologiques sur le marché. Aussi, la tâche empirique qui nous incombe est-elle d'étudier l'importance relative des connaissances biotechnologiques dans les activités d'innovation non biotechnologiques des grandes entreprises pharmaceutiques.

Nous estimons la fonction de production de connaissances des grandes entreprises pharmaceutiques expliquant l'introduction d'innovations pharmaceutiques comme fonction de leurs bases de connaissances, au sein de laquelle nous différencions les connaissances biotechnologiques des connaissances non biotechnologiques. Notre fonction de production de connaissances est la suivante :

$$y = f(\mathbf{BIO}, \mathbf{C}) \quad (4.10)$$

où y est l'innovation, **BIO** les connaissances biotechnologiques et **C** les variables de contrôle.

Variables	<i>Inno</i>	<i>Nbio Inno</i>	<i>Bio Inno</i>	<i>Drugs</i>	<i>Nbio Drugs</i>	<i>Bio Drugs</i>	<i>SIZE</i>	<i>R&D INT</i>	<i>DIV</i>	<i>KS</i>	<i>Sh_K^{BIO}</i>	<i>SPOOL</i>	<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)
(1)	1.000												
(2)	0.885	1.000											
(3)	0.520	0.191	1.000										
(4)	0.848	0.792	0.486	1.000									
(5)	0.733	0.828	0.099	0.906	1.000								
(6)	0.489	0.161	0.939	0.489	0.074	1.000							
(7)	0.486	0.433	0.263	0.442	0.374	0.270	1.000						
(8)	0.275	0.266	0.078	0.239	0.244	0.053	0.249	1.000					
(9)	0.215	0.189	0.136	0.195	0.155	0.139	0.546	-0.087	1.000				
(10)	0.369	0.327	0.220	0.349	0.296	0.214	0.659	-0.024	0.882	1.000			
(11)	0.238	0.245	0.109	0.173	0.160	0.078	0.113	0.402	-0.485	-0.415	1.000		
(12)	0.538	0.501	0.253	0.458	0.415	0.225	0.447	0.441	-0.017	0.132	0.569	1.000	
(13)	0.574	0.500	0.317	0.495	0.421	0.301	0.492	0.473	0.047	0.165	0.526	0.919	1.000

Tableau 4.4: Table de corrélation des variables mobilisées

Notre étude inclut deux types de variables dépendantes : *Drugs* et *Inno*. Chacune de ces variables fait appel à un type de modèle économétrique : un modèle probit concernant la variable *Inno* et un modèle de comptage de données pour la variable *Drugs*.

Pour ces deux modèles, nous identifions les connaissances biotechnologiques de chaque firme **BIO** par les variables Sh_K^{BIO} et Sh_SPOOL^{BIO} , qui définissent respectivement la part accumulée du stock de connaissances biotechnologiques et la part de flux externes de connaissances biotechnologiques. Au delà de ces deux variables dépendantes, nous introduisons cinq variables de contrôle, telles que :

$$\mathbf{C} = \{SIZE, R\&D\ INT, DIV, K\}.$$

L'ensemble de nos variables explicatives ont été retardées d'une année afin d'éviter des problèmes d'endogénéité avec nos variables dépendantes.

4.2.4.1 Le modèle probit avec *Inno* comme variable dépendante

Pour toute grande entreprise pharmaceutique, nous observons si celle-ci innove ou non. En d'autres termes, la variable *Inno* représente l'évènement que la firme i innove à l'année t . Nous définissons les connaissances biotechnologiques de toute grande entreprise **BIO** tel que $\mathbf{BIO} = \{Sh_K^{BIO}, Sh_SPOOL^{BIO}\}$, et nous posons la variable innovation I égale à 1 si la firme innove et égale à 0 dans le cas contraire. Nous explorons ensuite la dépendance de la variable I selon le vecteur de variables explicatives \mathbf{X} , tel que :

$$P(I = 1|\mathbf{X}) = \Phi(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}) = \int_{-\infty}^{\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}} \phi(t)dt \quad (4.11)$$

où Φ est la fonction de distribution cumulative (modèle probit) et où \mathbf{X} correspond au vecteur de variables explicatives, tel que $\mathbf{X} = \{\mathbf{BIO}, \mathbf{C}\}$.

Nous ajoutons au modèle des effets fixes afin de contrôler les éventuelles hétérogénéités inobservées, spécifiques aux firmes.

4.2.4.2 Le modèle négatif binomial avec *Drugs* comme variable dépendante

Parce que le nombre de médicaments constitue des évènements de comptage, rares et positivement distribués, nous utilisons un modèle binomial négatif afin de tenir compte du caractère discret et de la surdispersion de nos observations. En effet, notre échantillon ne nous permet pas d'utiliser un modèle de Poisson dans la mesure où l'égalité de la

moyenne et de la variance de nos variables n'est pas respectée. Le modèle négatif binomial est une généralisation du modèle de Poisson et permet que la moyenne soit différente de la variance. Par conséquent, nous utilisons un modèle négatif binomial tel que :

$$P(Y = y_i | \mathbf{X}) = \frac{e^{\lambda_i u_i} (\lambda_i u_i)^{y_i}}{y_i!} \quad (4.12)$$

où $\lambda_i = \mathbf{X}\beta$, où y_i correspond au nombre de médicaments, \mathbf{X} au vecteur de variables explicatives tel que $\mathbf{X} = \{\mathbf{BIO}, \mathbf{C}\}$ et β le vecteur de paramètres à estimer. L'utilisation d'un modèle négatif binomial nous permet de résoudre le problème de surdispersion des données en ajoutant à la forme linéaire logarithmique le terme u_i .

4.3 Résultats et interprétation des modèles

4.3.1 Les résultats du modèle probit avec innovation comme variable dépendante

Le graphique 4.3 décrit la performance à innover des 16 grandes firmes pharmaceutiques de notre échantillon pour la période 1994-2004. La performance est ici représentée comme la valeur moyenne d'introduction d'une innovation par année et ceci pour les trois variables d'innovation : *Inno*, *Nbio Inno* et *Bio Inno*. Ce graphique indique une diminution de la performance des entreprises après l'année 1998. On peut également observer que la tendance de l'innovation non biotechnologique est presque constante après 1998, alors que la tendance de l'innovation biotechnologique diminue après cette date. Excepté pour l'année 1998 où les variables *Nbio Inno* et *Bio Inno* sont égales, on constate que la performance des innovations non biotechnologiques est toujours plus élevée que celle relative aux innovations biotechnologiques.

Les tableaux 4.5, 4.6 et 4.7 indiquent respectivement les résultats de nos régressions pour les variables *Inno*, *Nbio Inno*, et *Bio Inno*. Pour chacune de ces variables dépendantes, sept modèles ont été estimés selon un modèle probit à effets fixes. Nous avons introduit de manière séquentielle chaque variable indépendante dans l'ordre suivant : *SIZE*, *R&D INT*, *DIV*, *K*, *Sh_K^{BIO}*, *SPOOL* et *Sh_SPOOL^{BIO}*. La variable de temps *Trend* est quant à elle introduite dans chacune des régressions. Le tableau 4.11 résume nos principaux modèles en reprenant les modèles des colonnes (7), (14) et (21).

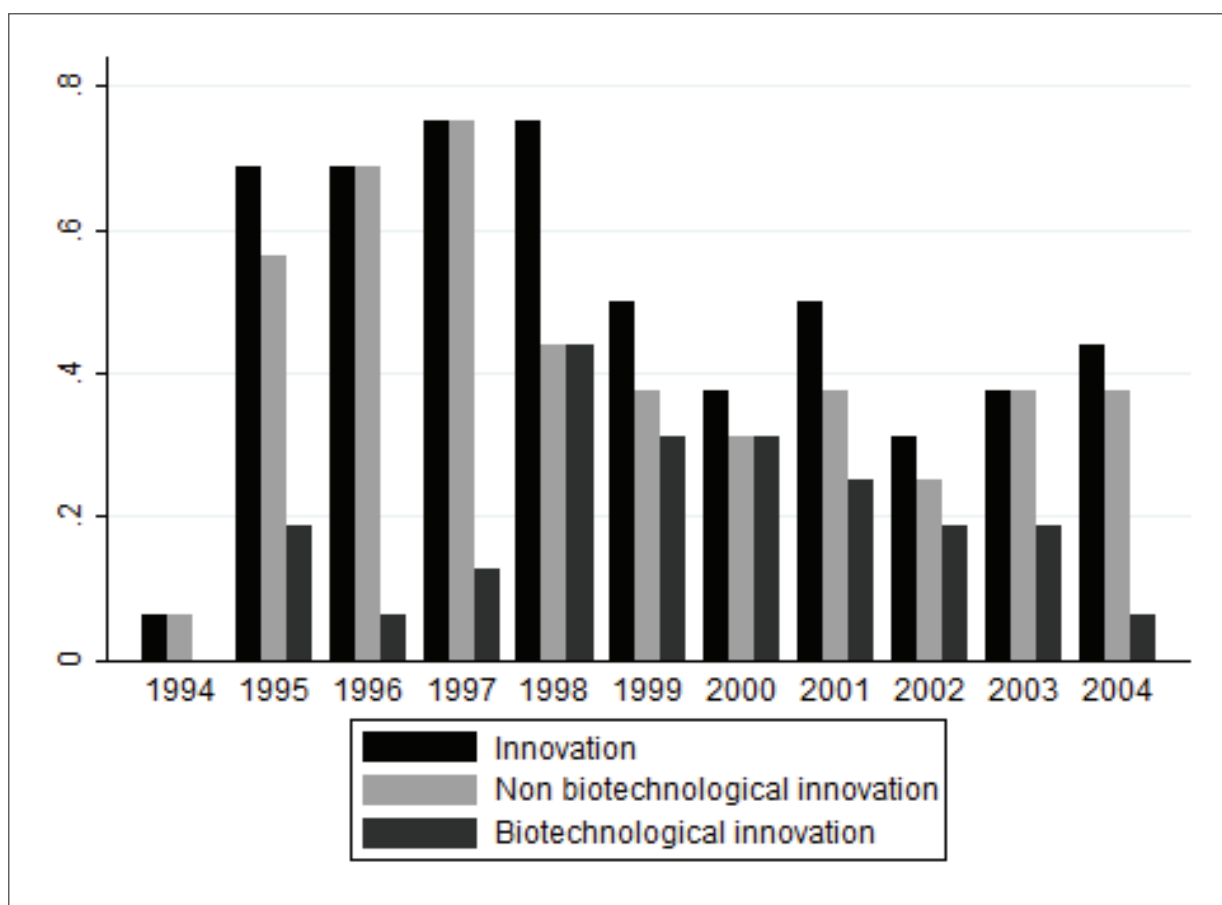


Figure 4.3: La performance innovante des 16 grandes firmes pharmaceutiques sur la période 1994-2004

4.3 Résultats et interprétation des modèles

Modèles	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Variabes	$Inno_{t+1}$	$Inno_{t+1}$	$Inno_{t+1}$	$Inno_{t+1}$	$Inno_{t+1}$	$Inno_{t+1}$	$Inno_{t+1}$
<i>SIZE</i>	0.710*** [0.199]	0.923*** [0.240]	0.782*** [0.252]	0.336 [0.322]	0.326 [0.354]	0.409 [0.366]	0.657* [0.385]
<i>R&D INT</i>		1.028** [0.480]	1.016** [0.494]	0.911* [0.497]	1.269** [0.588]	1.353** [0.591]	1.580** [0.658]
<i>DIV</i>			-0.895* [0.541]	-0.361 [0.608]	0.114 [0.645]	0.58 [0.692]	0.321 [0.746]
<i>K</i>				0.539** [0.257]	1.099*** [0.356]	1.232*** [0.389]	1.094*** [0.360]
<i>Sh_K^{BIO}</i>					0.942*** [0.310]	0.364 [0.361]	0.808** [0.399]
<i>SPOOL</i>						3.049*** [1.005]	1.413 [1.060]
<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>							6.375*** [1.692]
<i>Trend</i>	0.128*** [0.032]	0.100*** [0.036]	0.101*** [0.036]	0.122*** [0.038]	0.054 [0.046]	-0.079 [0.066]	-0.518*** [0.136]
Constant	-10.316*** [1.704]	-9.242*** [1.733]	-7.918*** [1.870]	-8.053*** [1.933]	-7.785*** [2.048]	-36.788*** [9.873]	-0.246 [13.165]
lnsig2u	-3.702 [3.097]	-10.888 [46.891]	-14.857 [46.446]	-14.533 [46.602]	-15.276 [46.451]	-15.697 [46.390]	-16.508 [46.635]
Observations	259	259	259	259	259	259	259
Number of firms	16	16	16	16	16	16	16
Log Likelihood	-84.63	-82.05	-80.65	-77.94	-72.66	-67.73	-60.07
Wald chi2	54.14	54.84	56.58	57.36	57.03	59.54	66.08
LR rho = 0	0.129	2.01E-05	0	0	0	0	0

Erreurs standard entre parenthèse. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%.

Tableau 4.5: Modèle probit à effets fixes avec $Inno_{t+1}$ comme variable dépendante

Lorsque l'on étudie les résultats portant sur la variable dépendante *Inno* (tableau 4.5), il apparaît que la variable *SIZE* est positive et significative (modèles (1)-(3)) jusqu'à l'introduction de la première variable relative aux bases de connaissances *K* des firmes (modèle (4)). Une fois introduite la variable *K*, la variable *SIZE* reste positive mais non significative (modèles (4)-(6)), jusqu'à l'introduction de l'ensemble des variables relatives aux bases de connaissances des firmes (modèle (7)). La variable *R&D INT* que l'on introduit dans la seconde colonne (modèle (2)) reste positive et significative avec une probabilité critique $p.c. < 0.05$ sur l'ensemble des régressions, à l'exception du modèle (4) (qui correspond à l'introduction de la variable *K*) dans lequel la variable perd en significativité avec une $p.c. < 0.1$. La variable *DIV* définissant l'étendue de la base de connaissances des firmes est introduite dans la troisième colonne (modèle (3)) et présente un coefficient négatif et significatif avec une $p.c. < 0.1$, puis reste négatif mais non significatif à la colonne (4) et devient positif mais non significatif dans les dernières régressions (modèles (5)-(7)).

La variable *K* qui correspond au stock de connaissances introduite à la quatrième colonne (modèle (4)) est positive et significative avec une $p.c. < 0.05$, puis reste positive mais devient plus significative avec une $p.c. < 0.01$ dans les trois derniers modèles ((5)-(7)). L'introduction de la variable stock de connaissances biotechnologiques Sh_K^{BIO} est positive et significative dans les modèles (5) et (7), mais devient non significative lorsque l'on introduit à la colonne (6) la variable de spillovers *SPOOL*. Cette variable *SPOOL* qui est positive est significative dans la sixième colonne (modèle (6)) devient non significative lorsque l'on introduit notre dernière variable relative aux bases de connaissances des firmes Sh_SPOOL^{BIO} à la septième colonne (modèle (7)), qui est elle positive et significative avec une $p.c. < 0.01$.

Les résultats du tableau 4.6 portant sur la variable *Nbio Inno* sont, à quelques différences près, assez similaires des résultats portant sur la variable *Inno*. On remarque en effet que la variable *SIZE* est positive et significative dans les trois premières régressions (modèles (8) à (10)), puis qu'elle devient non significative dans les modèles (11) à (13), puis redevient significative dans la dernière régression (modèle (14)). La variable *R&D INT* est positive et augmente en significativité à mesure que l'on introduit les autres variables de manière séquentielle. Ainsi, elle est significative avec une $p.c. < 0, 1$ dans les modèles (9) à (11), puis significative avec une $p.c. < 0, 05$ dans le modèle (12), et enfin significative avec une $p.c. < 0, 01$ dans les deux dernières régressions qui correspondent à l'introduction des variables de spillovers (modèles (13) et (14)). La variable *DIV* suit

4.3 Résultats et interprétation des modèles

Modèles	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)
Variabes	<i>Nbio</i> <i>Inno</i> _{t+1}	<i>Nbio</i> <i>Inno</i> _{t+1}	<i>Nbio</i> <i>Inno</i> _{t+1}	<i>Nbio</i> <i>Inno</i> _{t+1}	<i>Nbio</i> <i>Inno</i> _{t+1}	<i>Nbio</i> <i>Inno</i> _{t+1}	<i>Nbio</i> <i>Inno</i> _{t+1}
<i>SIZE</i>	0.752*** [0.262]	0.976*** [0.309]	0.894*** [0.320]	0.547 [0.378]	0.494 [0.370]	0.635 [0.396]	0.862** [0.414]
<i>R&D INT</i>		1.022* [0.564]	1.000* [0.564]	0.954* [0.566]	1.516** [0.654]	1.753*** [0.628]	1.960*** [0.685]
<i>DIV</i>			-0.522 [0.670]	-0.038 [0.741]	0.397 [0.692]	1.049 [0.736]	1.007 [0.777]
<i>K</i>				0.445 [0.288]	1.112*** [0.356]	1.414*** [0.410]	1.245*** [0.381]
<i>Sh_K^{BIO}</i>					1.223*** [0.337]	0.516 [0.375]	0.882** [0.414]
<i>SPOOL</i>						5.916*** [1.582]	3.465** [1.435]
<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>							5.177*** [1.836]
<i>Trend</i>	0.100*** [0.036]	0.063 [0.042]	0.062 [0.042]	0.078* [0.043]	-0.009 [0.047]	-0.304*** [0.100]	-0.606*** [0.150]
Constant	-10.313*** [2.156]	-9.121*** [2.207]	-8.346*** [2.361]	-8.542*** [2.425]	-7.201*** [2.247]	-61.918*** [14.566]	-22.377 [16.830]
Insig2u	-1.583** [0.787]	-1.871** [0.912]	-2.004** [0.984]	-2.142** [1.047]	-4.282 [6.975]	-15.49 [46.799]	-15.366 [46.850]
Observations	259	259	259	259	259	259	259
Number of Firms	16	16	16	16	16	16	16
Log Likelihood	-81.68	-79.89	-79.59	-78.16	-70.78	-60.08	-56.14
Wald chi2	38.59	39.49	40.64	41.42	47.78	55.46	60.99
LR rho = 0	5.058	3.027	2.336	1.968	0.0227	0	0

Erreurs standard entre parenthèse. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%.

Tableau 4.6: Modèle probit à effets fixes avec *Nbio Inno*_{t+1} comme variable dépendante

la même évolution que dans les modèles correspondant à la variable *Inno*, à l'exception qu'elle n'est pas significative lors de son introduction dans le modèle (10).

Les modèles (11) à (14) correspondent à l'introduction séquentielle des variables relatives aux bases de connaissances des firmes. Ainsi, contrairement aux résultats portant sur la variable *Inno*, l'introduction de la variable stock de connaissances des firmes K est positive mais non significative dans le modèle (11), mais devient significative avec une $p.c. < 0,01$ dans les trois dernières régressions (modèles (12) à (14)). La variable stock de connaissances biotechnologiques Sh_K^{BIO} suit la même évolution que dans les modèles précédents avec l'innovation comme variable dépendante. Elle est positive et significative dans les modèles (12) et (14), mais non significative lorsque l'on introduit la variable de spillovers $SPOOL$ qui correspond au modèle (13). Contrairement aux modèles portant sur l'innovation, cette variable de spillovers $SPOOL$ est positive et significative dans les deux dernières régressions (modèles (13) et (14)). Enfin, la variable de spillovers biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} est positive et significative avec une $p.c. < 0,01$ (modèle (14)).

Les résultats portant sur la variable *Bio Inno*, présentés dans le tableau 4.7, sont à première vue assez surprenants. A l'exception des variables de stock de connaissances K et de spillovers biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} qui sont positives et significatives, aucune des autres variables n'est significative. Les variables $SIZE$ et $R\&D\ INT$ sont positives (modèles (15) à (17)) jusqu'à l'introduction de la variable stock de connaissances K , où elles deviennent négatives (modèles (18) à (21)). La variable DIV est négative sur l'ensemble des régressions. La variable stock de connaissances biotechnologiques est positive sur l'ensemble des régressions (modèles (19) à (21)), tandis que la variable spillover $SPOOL$ est négative dans les modèles (20) et (21).

4.3.2 Les résultats du modèle négatif binomial avec le nombre de médicaments comme variable dépendante

Les tableaux 4.8, 4.9 et 4.10 indiquent respectivement les résultats de nos régressions pour les variables *Drugs*, *Nbio Drugs*, et *Bio Drugs*. Pour chacune de ces variables dépendantes, sept modèles ont été estimés selon un modèle négatif binomial. De la même manière que pour le modèle probit, nous avons introduit de manière séquentielle chaque variable indépendante, *i.e.* $SIZE$, $R\&D\ INT$, DIV , K , Sh_K^{BIO} , $SPOOL$ et Sh_SPOOL^{BIO} . La variable de temps *Trend* est introduite dans chacun des modèles. Le tableau 4.12 résume nos principaux modèles en reprenant les modèles des colonnes (28), (35) et (42).

Modèles	(15)	(16)	(17)	(18)	(19)	(20)	(21)
Variables	<i>Bio Inno</i> _{t+1}	<i>Bio Inno</i> _{t+1}	<i>Bio Inno</i> _{t+1}	<i>Bio Inno</i> _{t+1}	<i>Bio Inno</i> _{t+1}	<i>Bio Inno</i> _{t+1}	<i>Bio Inno</i> _{t+1}
<i>SIZE</i>	0.376 [0.251]	0.417 [0.286]	0.308 [0.300]	-0.401 [0.449]	-0.478 [0.492]	-0.478 [0.492]	-0.413 [0.496]
<i>R&D INT</i>		0.236 [0.621]	0.143 [0.626]	-0.245 [0.705]	-0.081 [0.813]	-0.082 [0.813]	-0.198 [0.818]
<i>DIV</i>			-0.828 [0.862]	-0.316 [0.975]	-0.053 [1.082]	-0.056 [1.095]	-0.266 [1.157]
<i>K</i>				0.972** [0.470]	1.326** [0.623]	1.324** [0.634]	1.085* [0.605]
<i>Sh_K^{BIO}</i>					0.58 [0.490]	0.583 [0.554]	0.943 [0.603]
<i>SPOOL</i>						-0.021 [1.464]	-1.902 [1.648]
<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>							5.229** [2.508]
<i>Trend</i>	0.131*** [0.048]	0.124** [0.052]	0.116** [0.052]	0.155** [0.060]	0.121* [0.073]	0.122 [0.091]	-0.173 [0.163]
Constant	-8.164*** [2.207]	-7.844*** [2.414]	-6.811*** [2.575]	-8.634*** [2.896]	-8.215** [3.217]	-8.013 [14.560]	27.017 [21.129]
Insig2u	-1.939 [1.336]	-1.786 [1.300]	-1.817 [1.287]	-2.088 [1.436]	-1.546 [1.267]	-1.549 [1.282]	-1.528 [1.232]
Observations	259	259	259	259	259	259	259
Number of firms	16	16	16	16	16	16	16
Log Likelihood	-51.61	-51.53	-51.05	-48.15	-47.18	-47.18	-44.69
Wald chi2	16.57	16.42	18.01	18.21	16.61	16.64	17.24
LR rho = 0	1.13	1.28	1.28	0.954	1.642	1.609	1.602

Erreurs standard entre parenthèse. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%.

Tableau 4.7: Modèle probit à effets fixes avec *Bio Inno*_{t+1} comme variable dépendante

Les résultats présentés dans le tableau 4.8 portant sur la variable *Drugs* comme variable dépendante sont relativement proches des résultats portant sur la variable *Inno* comme variable dépendante, à l'exception des variables *SIZE* et *R&D INT*. La variable *SIZE* est positive et significative avec une $p.c. < 0,01$ dans les trois premières régressions (modèles (22) à (24)), puis devient positive mais non significative avec l'introduction séquentielle des variables relatives aux bases de connaissances. La variable *R&D INT* est positive et significative à l'exception des modèles (25) et (28) qui correspondent respectivement à l'introduction de la variable stock de connaissances (K) et à l'introduction de l'ensemble des variables de bases de connaissances (K , Sh_K^{BIO} , $SPOOL$ et Sh_SPOOL^{BIO}). La variable *DIV* lorsqu'elle est introduite (modèle (24)) est négative et significative, devient ensuite non significative (modèles (25)-(26)), puis positive lorsque l'on introduit les variables de spillovers ($SPOOL$ et Sh_SPOOL^{BIO}) dans les modèles (27) et (28).

Dès lors que l'on introduit la variable stock de connaissances K , celle-ci présente un coefficient positif et significatif avec une $p.c. < 0,01$ sur l'ensemble des régressions (modèles (25) à (28)). La variable stock de connaissances biotechnologiques Sh_K^{BIO} est positive et significative lorsqu'on l'introduit au modèle (26), mais devient négative lorsque l'on introduit la variable spillovers $SPOOL$ (modèle (27)), pour redevenir à nouveau positif avec l'introduction de la variable spillovers biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} (modèle (27)). La variable $SPOOL$ est positive et significative avec une $p.c. < 0,01$ lorsqu'on l'introduit au modèle (27), pour ne devenir que positive lorsqu'on introduit dans la dernière régression la variable Sh_SPOOL^{BIO} , qui est elle positive et significative avec une $p.c. < 0,01$ (modèle (28)).

Il apparaît dans le tableau 4.9 portant sur *Nbio Drugs* comme variable dépendante, que seules les variables de *R&D INT* et stock de connaissances K ont un effet positif et significatif quelles que soient les régressions estimées (modèles (29) à (35)). La variable *SIZE* est positive et significative avec une $p.c. < 0,01$ jusqu'à l'introduction de la première variable de bases de connaissances (modèle (32)), à partir de laquelle elle devient non significative, jusqu'à l'introduction de l'ensemble des variables de bases de connaissances (modèle (35)), où elle redevient significative avec une $p.c. < 0,1$. La variable de diversité *DIV* est négative jusqu'à l'introduction des variables de spillovers, ou elle devient positive (modèle (34)-(35)).

Modèles	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)	(28)
Variabes	$Drugs_{t+1}$	$Drugs_{t+1}$	$Drugs_{t+1}$	$Drugs_{t+1}$	$Drugs_{t+1}$	$Drugs_{t+1}$	$Drugs_{t+1}$
<i>SIZE</i>	0.884*** [0.221]	1.217*** [0.291]	1.027*** [0.295]	0.415 [0.331]	0.256 [0.314]	0.348 [0.292]	0.427 [0.296]
<i>R&D INT</i>		1.248** [0.517]	1.095** [0.500]	0.754 [0.483]	0.859* [0.480]	0.708* [0.404]	0.676 [0.415]
<i>DIV</i>			-1.145* [0.623]	-0.557 [0.662]	-0.374 [0.657]	0.269 [0.629]	0.019 [0.653]
<i>K</i>				0.773*** [0.272]	1.115*** [0.310]	1.321*** [0.290]	1.014*** [0.299]
<i>Sh_K^{BIO}</i>					0.558** [0.239]	-0.162 [0.273]	0.285 [0.307]
<i>SPOOL</i>						4.139*** [1.003]	1.716 [1.052]
<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>							5.546*** [1.627]
<i>Trend</i>	0.167*** [0.041]	0.117** [0.046]	0.109** [0.044]	0.126*** [0.043]	0.094** [0.043]	-0.076 [0.059]	-0.372*** [0.107]
Constant	-13.312*** [1.920]	-12.361*** [2.028]	-10.720*** [2.106]	-11.404*** [2.092]	-10.306*** [2.011]	-50.522*** [9.945]	-8.947 [14.063]
lnalpha	-0.463 [0.450]	-0.582 [0.471]	-0.796 [0.542]	-1.264* [0.759]	-1.523* [0.895]	-14.137 [673.623]	-15.074 [813.905]
Observations	259	259	259	259	259	259	259
Log Likelihood	-160.5	-157.3	-155.6	-151.3	-148.6	-139.1	-133
LR Chi Square	106.7	113.2	116.5	125.1	130.6	149.6	161.7
Pseudo R-squared	0.25	0.265	0.272	0.293	0.305	0.35	0.378

Erreurs standard entre parenthèse. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%.

Tableau 4.8: Modèle négatif binomial avec $Drugs_{t+1}$ comme variable dépendante

Modèles	(29)	(30)	(31)	(32)	(33)	(34)	(35)
Variabes	<i>Nbio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Nbio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Nbio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Nbio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Nbio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Nbio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Nbio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>
<i>SIZE</i>	0.907*** [0.275]	1.390*** [0.374]	1.162*** [0.377]	0.694 [0.427]	0.495 [0.415]	0.617 [0.406]	0.699* [0.407]
<i>R&D INT</i>		1.738*** [0.638]	1.551** [0.616]	1.297** [0.607]	1.505** [0.627]	1.217** [0.494]	1.220** [0.498]
<i>DIV</i>			-1.218 [0.746]	-0.639 [0.820]	-0.485 [0.811]	0.113 [0.774]	0.067 [0.779]
<i>K</i>				0.595* [0.327]	1.031*** [0.384]	1.343*** [0.377]	1.096*** [0.395]
<i>Sh_K^{BIO}</i>					0.758** [0.322]	-0.225 [0.339]	0.031 [0.382]
<i>SPOOL</i>						7.109*** [1.472]	4.723*** [1.821]
<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>							3.448 [2.183]
<i>Trend</i>	0.157*** [0.048]	0.083 [0.057]	0.078 [0.054]	0.094* [0.054]	0.048 [0.054]	-0.268*** [0.086]	-0.412*** [0.130]
Constant	-13.559*** [2.318]	-12.339*** [2.476]	-10.495*** [2.583]	-11.078*** [2.614]	-9.344*** [2.532]	-76.970*** [14.093]	-43.313* [22.943]
lnalpha	0.138 [0.400]	-0.073 [0.433]	-0.258 [0.490]	-0.44 [0.556]	-0.597 [0.582]	-2.905 [3.340]	-2.857 [3.204]
Observations	259	259	259	259	259	259	259
Log Likelihood	-140.9	-136.8	-135.5	-133.6	-130.7	-116.6	-115.4
LR Chi Square	74.64	82.96	85.57	89.25	95.04	123.4	125.7
Pseudo R-squared	0.209	0.233	0.24	0.25	0.267	0.346	0.353

Erreurs standard entre parenthèse. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%.

Tableau 4.9: Modèle négatif binomial avec *Nbio Drugs_{t+1}* comme variable dépendante

4.3 Résultats et interprétation des modèles

Modèles	(36)	(37)	(38)	(39)	(40)	(41)	(42)
Variables	<i>Bio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Bio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Bio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Bio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Bio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Bio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>	<i>Bio</i> <i>Drugs_{t+1}</i>
<i>SIZE</i>	0.860** [0.406]	0.826* [0.445]	0.746 [0.472]	-0.262 [0.600]	-0.317 [0.606]	-0.328 [0.609]	-0.243 [0.552]
<i>R&D INT</i>		-0.15 [0.871]	-0.204 [0.884]	-0.858 [0.943]	-0.826 [0.954]	-0.835 [0.961]	-1.046 [0.941]
<i>DIV</i>			-0.614 [1.241]	0.037 [1.337]	0.187 [1.375]	0.097 [1.467]	-0.358 [1.515]
<i>K</i>				1.271** [0.566]	1.403** [0.627]	1.384** [0.637]	1.055* [0.584]
<i>Sh_K^{BIO}</i>					0.244 [0.452]	0.324 [0.634]	0.918 [0.637]
<i>SPOOL</i>						-0.328 [1.818]	-2.414 [1.820]
<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>							8.696** [3.657]
<i>Trend</i>	0.217*** [0.084]	0.221** [0.088]	0.216** [0.088]	0.254*** [0.088]	0.244*** [0.091]	0.255** [0.109]	-0.267 [0.228]
Constant	-15.823*** [3.803]	-15.968*** [3.877]	-15.187*** [4.121]	-16.866*** [4.160]	-16.519*** [4.183]	-13.222 [18.662]	35.259 [25.323]
lnalpha	0.391 [0.781]	0.383 [0.785]	0.366 [0.785]	-0.12 [1.060]	-0.126 [1.059]	-0.103 [1.052]	-0.924 [1.851]
Observations	259	259	259	259	259	259	259
Log Likelihood	-66.3	-66.29	-66.16	-63.39	-63.24	-63.23	-60.03
LR Chi Square	37.04	37.07	37.31	42.86	43.15	43.19	49.57
Pseudo R-squared	0.218	0.219	0.22	0.253	0.254	0.255	0.292

Erreurs standard entre parenthèse. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%.

Tableau 4.10: Modèle négatif binomial avec *Bio Drugs_{t+1}* comme variable dépendante

La variable stock de connaissances biotechnologiques est positive et significative avec une $p.c. < 0,05$ lorsqu'on l'introduit au modèle (33), mais devient négative avec l'introduction de la variable spillovers *SPOOL*, pour redevenir positive avec l'introduction de la variable spillovers biotechnologiques *Sh_SPOOL^{BIO}* au modèle (35). Alors que la variable *SPOOL* est positive et significative avec une $p.c. < 0,01$ (modèles (34)-(35)), la variable *Sh_SPOOL^{BIO}* est positive mais non significative (modèle (35)).

Le dernier modèle estimé portant sur la variable *Bio Drugs* est présenté dans le tableau 4.7. La variable *SIZE* est positive et significative jusqu'à l'introduction des variables relatives aux bases de connaissances des firmes (modèles (39) à (42)). La variable

$R\&D INT$ est négative sur l'ensemble des régressions estimées. La variable DIV n'est positive que dans les modèles (39) à (41) qui correspond à l'introduction séquentielle des variables de connaissances K et Sh_K^{BIO} et de spillovers $SPOOL$, puis devient négative dans la dernière régression estimée qui correspond à l'introduction de la variable de spillovers biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} .

Deux résultats apparaissent lorsque l'on regarde les variables relatives aux bases de connaissances des firmes. Alors que la variable de connaissances K est positive et significative sur l'ensemble des régressions estimées, la variable stock de connaissances biotechnologiques Sh_K^{BIO} est positive avec une valeur qui augmente à mesure que l'on introduit les variables de spillovers. A l'inverse, la variable de spillovers $SPOOL$ est négative dans les deux régressions dans lesquelles elle est introduite (modèles (41)-(42)), tandis que la variable spillovers biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} est fortement positive et significative avec une $p.c. < 0,05$ (modèle (42)).

4.3.3 Interprétation des résultats

Les tableaux 4.11 et 4.12 constituent deux récapitulatifs des régressions effectuées sur l'ensemble de nos variables dépendantes. Le tableau 4.11 portant sur la variable dépendante innovation reprend les modèles (7), (14) et (21) provenant respectivement des tableaux 4.5, 4.6 et 4.7.

Les résultats portant sur la variable $Inno$ et $Nbio Inno$ sont assez similaires, à l'exception de la variable de spillovers $SPOOL$. Nous interprétons cette similarité des résultats pour ces deux variables dépendantes comme provenant du fait que la majorité des médicaments introduits sur le marché sont des médicaments non biotechnologiques. Il apparaît que pour ces deux variables dépendantes $Inno$ et $Nbio Inno$, les variables $SIZE$ et $R\&D INT$ sont toutes deux positives et significatives, alors qu'elles sont négatives et non significatives pour la variable dépendante $Bio Inno$. Ces résultats indiquent que les efforts de recherche de la firme ont un impact positif sur l'innovation et l'innovation non biotechnologique, que nous interprétons comme l'existence de rendements croissants dans le processus d'innovation pharmaceutique. Parce que les activités de R&D sont coûteuses, les grandes firmes pharmaceutiques peuvent réduire leurs coûts fixes en les mobilisant dans diverses activités de recherche (Henderson & Cockburn 1996). Nous comprenons les valeurs non significatives des variables $SIZE$ et $R\&D INT$ sur la variable $Bio Inno$ comme l'une des conséquences de la nature des connaissances biotechnologiques, qui re-

Modèles	(7)	(14)	(21)
Variabes	<i>Inno</i> _{t+1}	<i>Nbio Inno</i> _{t+1}	<i>Bio Inno</i> _{t+1}
<i>SIZE</i>	0.657* [0.385]	0.862** [0.414]	-0.413 [0.496]
<i>R&D INT</i>	1.580** [0.658]	1.960*** [0.685]	-0.198 [0.818]
<i>DIV</i>	0.321 [0.746]	1.007 [0.777]	-0.266 [1.157]
<i>K</i>	1.094*** [0.360]	1.245*** [0.381]	1.085* [0.605]
<i>Sh_K^{BIO}</i>	0.808** [0.399]	0.882** [0.414]	0.943 [0.603]
<i>SPOOL</i>	1.413 [1.060]	3.465** [1.435]	-1.902 [1.648]
<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>	6.375*** [1.692]	5.177*** [1.836]	5.229** [2.508]
<i>Trend</i>	-0.518*** [0.136]	-0.606*** [0.150]	-0.173 [0.163]
Constant	-0.246 [13.165]	-22.377 [16.830]	27.017 [21.129]
lnsig2u	-16.508 [46.635]	-15.366 [46.850]	-1.528 [1.232]
Observations	259	259	259
Number of Firms	16	16	16
Log Likelihood	-60.07	-56.14	-44.69
Wald chi2	66.08	60.99	17.24
LR rho = 0	0	0	1.602

Erreurs standard entre parenthèse. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%.

Tableau 4.11: Tableau récapitulatif des régressions du modèle probit à effets fixes pour toutes les variables d'innovation

quiert une forte spécialisation des domaines de compétences à mobiliser.

Les biotechnologies ont émergé au sein des entreprises spécialisées dans les biotechnologies créées par des universitaires, ce qui implique que la taille ainsi que l'intensité de la recherche ne sont pas des conditions nécessaires à l'innovation biotechnologique (Acs & Audrestch 2003). Ces résultats peuvent également se comprendre dans un contexte d'intensification des stratégies d'alliances entre les entreprises spécialisées et les grandes entreprises pharmaceutiques, entre lesquelles s'est développée ces dernières années une nouvelle division du travail (Arora & Gambardella 1994a). A l'heure de l'émergence des biotechnologies, les grandes entreprises pharmaceutiques dont les bases de connaissances reposaient essentiellement sur le paradigme chimique ont pu s'allier avec les entreprises spécialisées dans les biotechnologies, de façon à ne pas investir immédiatement dans ces nouvelles technologies mais tout en restant attentives à leurs évolutions (Galambos & Sturchio 1998).

Il nous semble que ces résultats sont cohérents avec le résultat positif mais non significatif de la variable de stock de connaissances biotechnologiques Sh_K^{BIO} et le résultat positif et significatif de la variable de *spillovers* biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} sur la variable dépendante *Bio Inno*. Les connaissances biotechnologiques détenues par les grandes entreprises ne les conduisent pas nécessairement à innover dans les biotechnologies. En revanche, nous considérons que la détention de ce type de connaissances par les grandes entreprises pharmaceutiques leur permet de se constituer une capacité d'absorption nécessaire à la compréhension des opportunités technologiques susceptibles d'être assimilées et acquises par les entreprises pharmaceutiques. Aussi, la valeur positive et significative de la variable de *spillovers* biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} semble-t-elle indiquer qu'en restant connectées avec leur environnement afférant aux domaines des biotechnologies, les grandes entreprises pharmaceutiques améliorent leur capacité à innover dans les biotechnologies.

Si la détention d'un stock de connaissances biotechnologiques permet aux firmes de se doter d'une capacité d'absorption, il apparaît que celles-ci améliorent la productivité des grandes entreprises pharmaceutiques avec un impact positif des variables de stock de connaissances biotechnologiques Sh_K^{BIO} et de *spillovers* biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} sur les variables dépendantes d'innovation *Inno* et d'innovation non biotechnologique *Nbio Inno*. Ces résultats nous permettent de confirmer nos propositions **P1.1** et **P1.3** Parce que les connaissances biotechnologiques sont des connaissances de nature fonda-

mentale, celles-ci favorisent le processus d'intégration des connaissances au sein de la firme. Autrement dit, nous considérons que la détention d'un stock de connaissances biotechnologiques permet aux grandes entreprises pharmaceutiques de combiner les technologies issues du paradigme biotechnologique à leur base de connaissance traditionnelle, dont l'exploitation réside essentiellement dans la production de petites molécules chimiques. Parce que les biotechnologies ont permis la compréhension, de même que la manipulation du vivant, les firmes qui disposent d'un stock de connaissances biotechnologiques peuvent améliorer leurs processus de R&D traditionnel. Le passage progressif des méthodes de *mass random screening* à celles de *rational drug design* donne les moyens aux grandes entreprises pharmaceutiques d'améliorer les méthodes de découverte et de développement de petites molécules chimiques, ainsi que leurs modes d'action thérapeutique, qui correspondent à leurs activités de recherche traditionnelles. Aussi, les connaissances biotechnologiques par leur nature abstraite et générale peuvent-elles favoriser l'existence d'économies de champ et d'externalités liées à la fertilisation croisée des connaissances, tel que souligné par Henderson & Cockburn (1996).

La valeur positive est significative de la variable stock de connaissances K sur l'ensemble des variables dépendantes (*Inno*, *Nbio Inno* et *Bio Inno*) confirment l'importance des connaissances accumulées comme facteur de performance des firmes. Par ailleurs, l'impact positif et significatif des variables de stock de connaissances K et de spillovers biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} sur la variable dépendante *Bio Inno* nous permettent de penser qu'il existe complémentarité entre les connaissances accumulées par les firmes dans leurs domaines de compétences et les connaissances biotechnologiques développées en dehors des frontières de la firme. En mobilisant les opportunités biotechnologiques externes, qu'elles combinent à leurs bases de connaissances traditionnelles, les grandes entreprises pharmaceutiques peuvent améliorer certains de leurs domaines de compétences favorisant l'innovation dans de nouvelles lignes de produits. La nature cumulative des connaissances nous amène à penser que l'innovation pharmaceutique est caractérisée par ce que Pavitt (1998) appelle l'accumulation créatrice, en raison de la complémentarité des connaissances mobilisées dans les paradigmes chimiques et biotechnologiques (Hopkins et al. 2007, Nightingale & Mahdi 2006). L'impact non significatif de la variable *DIV* sur les trois variables dépendantes indique selon nous que l'innovation réside principalement dans l'exploration et l'exploitation de certains domaines de recherche, plutôt que dans une diversification de leurs domaines de compétences (Henderson & Cockburn 1996).

Le tableau 4.12, portant sur la variable dépendante médicaments, reprend les modèles (28), (35) et (42) provenant respectivement des tableaux 4.8, 4.9 et 4.10.

Les résultats portant sur les variables médicaments sont contrairement aux variables innovations moins concluants, nous permettant de penser qu'il est plus difficile au regard de nos données d'expliquer le nombre de médicaments produits. Contrairement aux modèles portant sur l'innovation, les résultats des variables dépendantes médicaments montrent une certaine similarité des résultats entre la variable dépendante *Drugs* et *Bio Drugs*. Pour ces deux variables dépendantes, seules les variables de stock de connaissances K et de spillovers biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} ont impact positif et significatif. Ceci peut s'expliquer, comme dans le cas précédent portant sur l'innovation, par la complémentarité entre les bases de connaissances traditionnelles des grandes firmes pharmaceutiques et leur capacité à exploiter les compétences biotechnologiques externes grâce à leur capacité d'absorption.

Quant à la variable dépendante *Nbio Drugs*, il apparaît que les variables *SIZE* et *R&D INT* ont un impact positif et significatif sur l'introduction de médicaments non biotechnologiques. De la même manière que pour la variable *Nbio Inno*, nous attribuons ces résultats aux économies d'échelle dont peuvent bénéficier les grandes firmes pharmaceutiques en étendant leurs coûts fixes à divers domaines de compétences. Pour autant, la valeur non significative de la variable *DIV* sur l'ensemble des variables dépendantes nous incite à penser que la diversification technologique doit suivre une certaine évolution liée à la nature cumulative des connaissances et aux apprentissages organisationnels des firmes (Patel & Pavitt 1997). Les valeurs positives des variables stock de connaissances K et de spillovers $SPOOL$ sur la variable *Nbio Drugs* soulignent qu'à la fois l'apprentissage interne lié aux compétences accumulées par les firmes et l'apprentissage externe constituent des facteurs déterminants de la performance des firmes. Les résultats portant sur la variable de stock de connaissances biotechnologiques Sh_K^{BIO} et sur la variable de spillovers biotechnologiques Sh_SPOOL^{BIO} ne nous permettent pas de confirmer nos propositions **P1.2** et **P1.3** Par ailleurs, la variable Sh_K^{BIO} n'est jamais significative quelle que soit la variable dépendante, bien qu'elle soit toujours positive.

Ces résultats inattendus de la variable Sh_K^{BIO} quelle que soit la variable dépendante médicaments et de la variable Sh_SPOOL^{BIO} sur la variable dépendante *Nbio Drugs* contrastent avec les résultats portant sur les variables dépendantes d'innovation. Ces résultats nous laissent perplexes et demeurent globalement faibles statistiquement. Ceci

Modèles	(28)	(35)	(42)
Variabiles	$Drugs_{t+1}$	$Nbio\ Drugs_{t+1}$	$Bio\ Drugs_{t+1}$
<i>SIZE</i>	0.427 [0.296]	0.699* [0.407]	-0.243 [0.552]
<i>R&D INT</i>	0.676 [0.415]	1.220** [0.498]	-1.046 [0.941]
<i>DIV</i>	0.019 [0.653]	0.067 [0.779]	-0.358 [1.515]
<i>K</i>	1.014*** [0.299]	1.096*** [0.395]	1.055* [0.584]
<i>Sh_K^{BIO}</i>	0.285 [0.307]	0.031 [0.382]	0.918 [0.637]
<i>SPOOL</i>	1.716 [1.052]	4.723*** [1.821]	-2.414 [1.820]
<i>Sh_SPOOL^{BIO}</i>	5.546*** [1.627]	3.448 [2.183]	8.696** [3.657]
<i>Trend</i>	-0.372*** [0.107]	-0.412*** [0.130]	-0.267 [0.228]
Constant	-8.947 [14.063]	-43.313* [22.943]	35.259 [25.323]
lnalpha	-15.074 [813.905]	-2.857 [3.204]	-0.924 [1.851]
Observations	259	259	259
Log Likelihood	-133	-115.4	-60.03
LR Chi Square	161.7	125.7	49.57
Pseudo R-squared	0.378	0.353	0.292

Erreurs standard entre parenthèse. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%.

Tableau 4.12: Tableau récapitulatif des régressions du modèle négatif binomial pour toutes les variables de médicaments

nous laisse à penser que dès lors qu'il s'agit d'expliquer le nombre de médicaments, les mesures relatives aux stock de connaissances des firmes mesurées par les brevets et les citations de brevets ne sont pas suffisantes pour expliquer l'introduction de nouveaux médicaments sur le marché. Nous pensons en effet, que ces résultats sont liées à la nature même du processus de découverte de médicaments où les connaissances biotechnologiques doivent essentiellement jouer un rôle dans la première phase du processus. Derrière les technologies, est mobilisé un ensemble de savoirs détenus par les chercheurs travaillant à la découverte de nouvelles molécules. Ces savoirs correspondent notamment aux connaissances tacites, à l'expérience développée par les chercheurs qui peuvent déboucher sur des innovations que la mobilisation des technologies seule ne suffit pas à expliquer, et que nous ne mesurons pas dans nos variables. De plus, comme nous l'avons souligné précédemment, le processus de découverte de médicaments n'a pas radicalement changé.

Si les connaissances biotechnologiques ont permis d'impulser de nouvelles trajectoires technologiques quant au processus de découverte de médicaments, l'ensemble des compétences liées aux phases de développement (phases d'essais cliniques), de production et de commercialisation des médicaments reste décisif. Aussi, la phase de recherche dans l'industrie pharmaceutique se distingue-t-elle clairement de la phase de développement où les compétences et les actifs ne sont pas nécessairement similaires (Gambardella 1995). En effet, la phase de développement de médicaments requiert toujours des essais cliniques longs et routiniers que les grandes entreprises pharmaceutiques, en raison de leur large structure hiérarchique disposant de capacités financières et organisationnelles considérables, sont en meilleure capacité de produire (*ibid*, p. 45). Ceci justifierait en partie la valeur significative de la variable K et la valeur non significative de la variable Sh_K^{BIO} . Cette réflexion nous amène ainsi à nous interroger sur le choix de nos données. En effet, le détenteur du médicament demandant l'autorisation auprès des instances publiques de mise sur le marché n'est pas nécessairement l'entreprise ayant découvert la molécule. Cette industrie est en effet caractérisée par une forte division du travail où les collaborations entre les divers acteurs tout au long de la chaîne de production sont nombreuses (Arora & Gambardella 1990, Gambardella 1995). Par conséquent, les connaissances biotechnologiques peuvent être sous-représentées dès lors que l'on choisit comme entreprise celle demandant l'autorisation de mise sur le marché et non l'entreprise ayant découvert la molécule.

La faiblesse de nos résultats nous ont amené à nous intéresser à l'impact des connaissances biotechnologiques au regard du cycle de l'innovation pharmaceutique. Les connais-

sances biotechnologiques ont-elles, tel que nous le supposons, un impact plus important au début du cycle de l'innovation pharmaceutique, et si oui, cet impact est-il plus important pour les médicaments biotechnologiques ou les médicaments non biotechnologiques? C'est l'objet de la section qui suit.

4.4 La structure de retard des connaissances biotechnologiques

Cette extension de notre travail empirique réside dans notre volonté d'appréhender l'impact des connaissances biotechnologiques au regard du cycle de l'innovation pharmaceutique. Comme nous l'avons souligné dans la première section de ce chapitre, l'une des principales difficultés relative à l'analyse de la connaissance comme facteur de performance réside dans ce qu'elle peut se définir à la fois comme un output et un input. Une fois, la connaissance produite (output), celle-ci devient potentiellement un facteur de production (input) pour de futures innovations et ainsi de suite. Ainsi, l'impact d'une connaissance dans le temps peut différer au regard de sa nature et de sa spécificité. Ceci est d'autant plus vrai dans l'industrie pharmaceutique où la découverte de médicaments nouveaux est un processus long, complexe et coûteux. De la phase de R&D pré-clinique jusqu'à l'examen autorisant l'introduction du médicament (*the New Drug Application review*), il faut compter un délai de 10 à 15 ans pour obtenir un candidat médicament viable (PHRMA 2009). Une fois découvertes de nouvelles molécules contenant un ingrédient actif, celles-ci peuvent ne pas donner les résultats thérapeutiques escomptés.

Comme le souligne Gambardella (1995), "*Theoretical compounds and the knowledge about pathological processes still depend upon information flows and feedbacks between basic conjectures and experimental observations*". En raison de la spécificité du processus d'innovation pharmaceutique, des études empiriques ont mis en évidence l'existence d'une structure de retard de l'activité de R&D sur l'introduction de nouveaux médicaments (Gambardella 1995, Grabowsky et al. 1978). Notre objet va être alors d'étudier la structure de retard des compétences technologiques des firmes sur l'introduction de nouveaux médicaments. Plus particulièrement, l'intérêt de notre approche réside dans la distinction établie entre la structure de retard des connaissances biotechnologiques et la structure de retard des connaissances non biotechnologiques sur l'introduction de nouveaux médicaments. Au regard des propriétés des connaissances biotechnologiques, nous faisons l'hypothèse que les connaissances biotechnologiques ont un effet immédiat dans le

processus de découverte de nouveaux médicaments.

4.4.1 Les sources et les mesures du modèle

Nous utilisons les mêmes bases de données mobilisées pour nos précédents modèles économétriques, à savoir Compustat pour les données financières, Pharmaproject pour les données de médicaments et la bases de données de brevets USPTO et NBER pour mesurer les variables relatives à la base de connaissances des firmes. La base de données Pharmaproject, qui donne des informations sur les médicaments introduits sur le marché, nous permet de distinguer les médicaments biotechnologiques des médicaments non biotechnologiques. Ceci nous permet alors de déterminer ainsi nos variables dépendantes : *Drugs*, *Nbio Drugs*, et *Bio Drugs*. A partir de la base de données Compustat, nous avons construit nos variables **SIZE** et **R&D INT**. La variable **SIZE** correspond à la variable proxy de la taille des firmes. Elle est calculée à partir de la valeur logarithmique des actifs totaux de la firme. La variable **R&D INT** correspond à l'intensité de R&D des firmes. Elle est calculée comme la différence entre la valeur logarithmique des dépenses de R&D et la valeur logarithmique des actifs totaux des firmes.

Les bases de données brevets USPTO et NBER nous permettent ensuite de mesurer les variables relatives aux bases de connaissances des firmes : la variable *DIV* qui correspond à la diversité des compétences technologiques de la firme et la variable **Flow_K**, qui correspond au flux de connaissances des firmes. Tandis que la variable *DIV* est exactement mesurée de la même manière que dans nos précédents modèles, nous n'utilisons pas pour ce modèle la variable de stock de connaissances de la firme *K*. Afin de tenir compte de l'impact des connaissances dans le temps, nous avons privilégié une variable nous permettant de saisir le flux de connaissances **Flow_K** mesurée comme la somme des brevets pondérés par les citations *p* pour une firme *i* à l'année *t*, telle que :

$$Flow_K_{it} = \sum p_{it} \quad (4.13)$$

Nous mesurons ensuite le flux de connaissances biotechnologiques **Flow_K^{Bio}** (log) et le flux de connaissances non biotechnologiques **Flow_K^{Nbio}**(log), en ne tenant compte respectivement que des brevets biotechnologiques et des brevets non biotechnologiques. Le tableau 4.13 donne la liste des variables mobilisées dans le modèle portant sur la structure de retard. Les tableaux 4.14 et 4.15 donnent respectivement les statistiques descriptives de nos variables ainsi que la valeur de leurs corrélations.

Variables dépendantes(log)		
<i>Drugs</i>	Nombre total d'introduction de médicaments sur le marché	Pharmaproject
<i>Nbio Drugs</i>	Nombre total d'introduction de médicaments non biotechnologiques sur le marché	Pharmaproject
<i>Bio Drugs</i>	Nombre total d'introduction de médicaments biotechnologiques sur le marché	Pharmaproject
Variables indépendantes(log)		
<i>Flow_K^{Bio}</i>	Flux de connaissances biotechnologiques	USPTO and NBER
Variables de contrôle(log)		
<i>Flow_K^{Nbio}</i>	Flux de connaissances non biotechnologiques	USPTO and NBER
<i>SIZE</i>	Actifs totaux	Compustat
<i>R&D INT</i>	Intensité de R&D	Compustat
	(= Dépenses de R&D / Actifs totaux)	
<i>DIV</i>	Diversité technologique	USPTO and NBER

Tableau 4.13: Liste des variables mobilisées dans les modèles économétriques

Variables	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
<i>SIZE</i>	259	9.073	0.994	4.944	10.863
<i>R&D INT</i>	259	-2.513	0.324	-3.354	-1.319
<i>DIV</i>	348	2.782	0.526	1.099	3.466
<i>Flow_K^{Bio}</i>	348	2.960	1.120	0	5.861
<i>Flow_K^{Nbio}</i>	348	4.532	1.373	0	6.836
<i>Trend</i>	348	18.647	6.726	6	30

Tableau 4.14: Statistiques descriptives des variables mobilisées

4.4.2 Les spécifications du modèle économétrique

Sur ces bases, nous développons à présent le modèle économétrique. Nous explorons la probabilité pour une firme i d'introduire un nouveau médicament selon le vecteur de variables explicatives \mathbf{Z} , tel que :

$$P(Y = y_i) = \exp(\mathbf{Z}) \quad (4.14)$$

L'originalité de notre modèle réside dans la forme spécifique que nous imposons à la structure de retard des connaissances quant à l'introduction de nouveaux médicaments, en mobilisant la méthodologie développée par Gambardella (1995), qui spécifie la structure de retard de la R&D selon une structure de Poisson. Utilisant cette méthode, nous l'appliquons pour mesurer la structure de retard des connaissances, telle que :

$$\mathbf{Z} = \mathbf{X}\beta + \beta \sum_{\tau=0}^{10} e^{(-\lambda)} \cdot [\lambda^\tau / \tau!] \cdot F_\tau + u_{it} \quad (4.15)$$

où \mathbf{X} correspond au vecteur des variables de contrôle tel que $\mathbf{X} \in \{SIZE, R\&D\ INT, DIV, TREND\}$ et où $u_{it} = \mu_i + \epsilon_{it}$. Le paramètre μ_i représente l'effet fixe firmes et le paramètre ϵ_{it} représente le terme d'erreur. β et λ sont les paramètres à estimer de notre modèle sur une période de 10 ans.

Variables	<i>Drugs</i>	<i>Nbio Drugs</i>	<i>Bio Drugs</i>	<i>SIZE</i>	<i>R&DINT</i>	<i>DIV</i>	<i>Flow_K^{Bio}</i>	<i>Flow_K^{Nbio}</i>	<i>TREND</i>
<i>Drugs</i>	1.000								
<i>Nbio Drugs</i>	0.906	1.000							
<i>Bio Drugs</i>	0.490	0.074	1.000						
<i>SIZE</i>	0.442	0.374	0.270	1.000					
<i>R&DINT</i>	0.236	0.244	0.053	0.249	1.000				
<i>DIV</i>	0.195	0.155	0.139	0.542	-0.087	1.000			
<i>Flow_K^{Bio}</i>	0.456	0.416	0.218	0.694	0.196	0.608	1.000		
<i>Flow_K^{Nbio}</i>	0.271	0.246	0.132	0.549	-0.071	0.873	0.648	1.000	
<i>TREND</i>	0.465	0.389	0.295	0.510	0.483	0.045	0.413	0.023	1.000

Tableau 4.15: Table de corrélation des variables mobilisées

Plus précisément, nous cherchons à distinguer la structure de retard des connaissances biotechnologiques et la structure de retard des connaissances non biotechnologiques, telles que :

$$\beta \sum_{\tau=0}^{10} e^{(-\lambda)} \cdot [\lambda^\tau / \tau!] \cdot F_\tau = \beta_{Bio} \sum_{\tau=0}^{10} e^{(-\lambda_{Bio})} \cdot [\lambda_{Bio}^\tau / \tau!] \cdot F_\tau^{Bio} + \beta_{Nbio} \sum_{\tau=0}^{10} e^{(-\lambda_{Nbio})} \cdot [\lambda_{Nbio}^\tau / \tau!] \cdot F_\tau^{Nbio} \quad (4.16)$$

L'estimation des paramètres β_{Bio} et β_{Nbio} permet de mettre en évidence les différents impacts des compétences biotechnologiques et des compétences non biotechnologiques sur l'introduction de médicaments des grandes firmes pharmaceutiques. Les paramètres λ_{Bio} et λ_{Nbio} permettent de contrôler les différences dans les formes de structure de retard des deux types de compétences technologiques (biotech et non biotech).

4.4.3 Les résultats et interprétation du modèle

Le tableau 4.16 indique les résultats de la structure de retard des connaissances biotechnologiques et des connaissances non biotechnologiques estimée par l'équation 4.16.

Utilisant les paramètres estimés λ_{Bio} et λ_{Nbio} fournis dans le tableau 4.16, nous estimons les paramètres $\beta_{Bio,\tau}$ pour $\tau=1,\dots,10$. Ceci nous permet d'évaluer l'impact retardé des compétences biotechnologiques sur l'introduction de nouveaux médicaments sur une période de 10 ans. Le tableau 4.17 donne les résultats de la structure de retard estimée des connaissances biotechnologiques pour les variables *Drugs*, *Nbio Drugs* et *Bio Drugs*.

La figure 4.4 nous montre l'impact retardé des compétences biotechnologiques sur les variables d'introduction de médicaments *Nbio Drugs* et *Bio Drugs*. Pour établir ce graphique, nous avons utilisé les paramètres $\beta_{Bio,\tau}$ fournis dans le tableau 4.17.

Le tableau 4.16 fournit des éléments d'analyse intéressants quant à l'impact retardé des connaissances biotechnologiques et des connaissances non biotechnologiques. La paramètre β_{Bio} correspond à la variation totale de médicaments introduits étant donné des variations unitaires de l'ensemble des connaissances biotechnologiques retardées. Ce paramètre β_{Bio} est positif et significatif sur l'introduction de médicaments *Drugs* et sur l'introduction de médicaments non biotechnologiques *Nbio Drugs*, mais non significatif sur l'introduction de médicaments biotechnologiques *Bio Drugs*. Ces résultats nous amènent à penser que les connaissances biotechnologiques détenues par les grandes firmes

Modèles	(1)	(2)	(3)
Variables	<i>Drugs(log)</i>	<i>Nbio Drugs(log)</i>	<i>Bio Drugs(log)</i>
<i>cons</i>	0.822 [1.154]	0.019 [1.091]	1.521** [0.760]
β_{SIZE}	-0.112 [0.172]	0.066 [0.162]	-0.285** [0.114]
$\beta_{R\&D\ Int}$	0.190 [0.187]	0.299* [0.175]	-0.153 [0.124]
β_{DIV}	-0.034 [0.308]	0.276 [0.288]	-0.282 [0.204]
β_{TREND}	0.037* [0.022]	0.010 [0.021]	0.037** [0.015]
β_{Bio}	0.611*** [0.146]	0.575*** [0.134]	0.167 [0.107]
β_{Nbio}	-0.345** [0.172]	-0.358** [0.164]	-0.173 [0.113]
λ_{Bio}	1.708*** [0.471]	1.646*** [0.460]	2.459* [1.337]
λ_{Nbio}	4.254* [2.407]	4.927** [2.371]	1.493 [1.899]
Observations	149	149	149
R-squared	0.534	0.491	0.338

Erreurs standard entre parenthèse. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%.

Tableau 4.16: Les structures de retard des connaissances biotechnologiques et des connaissances non biotechnologiques

Paramètres	Estimations		
	<i>Drugs</i>	<i>Nbio Drugs</i>	<i>Bio Drugs</i>
β_{Bio_1}	0.110711	0.110818	0.014253
β_{Bio_2}	0.189094	0.182449	0.03505
β_{Bio_3}	0.161486	0.150191	0.043097
β_{Bio_4}	0.09194	0.082424	0.035327
β_{Bio_5}	0.039258	0.033926	0.021719
β_{Bio_6}	0.013411	0.011171	0.010682
β_{Bio_7}	0.003818	0.003065	0.004378
β_{Bio_8}	0.000932	0.000721	0.001538
β_{Bio_9}	0.000199	0.000148	0.000473
$\beta_{Bio_{10}}$	3.77E-05	2.71E-05	0.000129

$$\beta_{Bio,\tau} = \beta_{Bio} e^{(-\lambda_{Bio})} [\lambda_{Bio}^\tau / \tau!], \text{ for } \tau = 1, \dots, 10.$$

Tableau 4.17: La structure de retard estimé des connaissances biotechnologiques

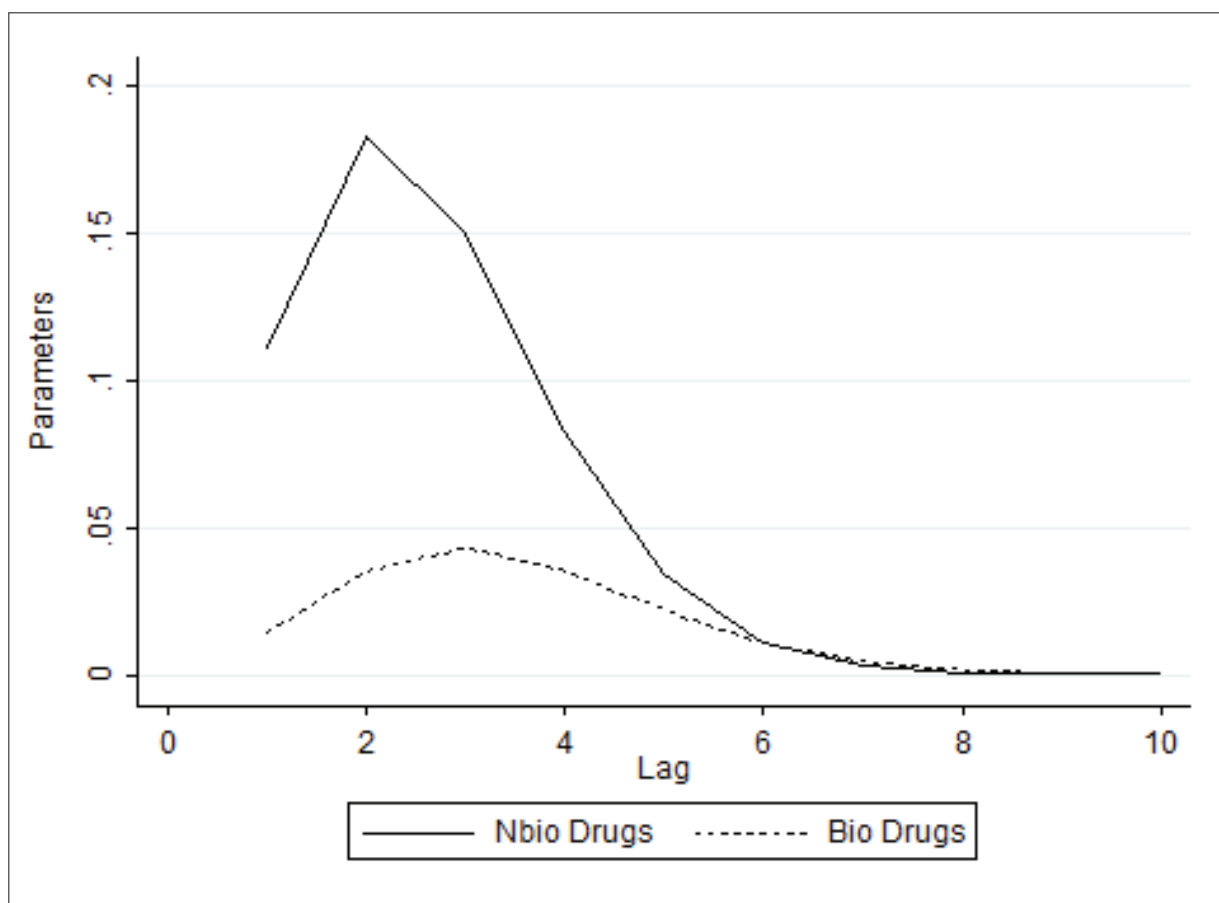


Figure 4.4: Structure de retard des connaissances biotechnologiques sur les variables *Nbio Drugs* et *Bio Drugs*

pharmaceutiques constituent une capacité d'absorption destinée à saisir les opportunités technologiques développées hors de leurs frontières, mais leur donne également les connaissances scientifiques et technologiques nécessaires à l'amélioration de leurs activités traditionnelles d'innovation, autrement dit la production de petites molécules chimiques.

Un résultat surprenant concerne la valeur négative de β_{Nbio} qui est négative pour chacune des variables dépendantes. Dans l'annexe A, nous avons effectué deux spécifications économétriques alternatives pour le paramètre de temps, afin de tester la robustesse de nos résultats (tableaux 4.18 et 4.19). Ces deux spécifications économétriques confirment la valeur négative de β_{Nbio} . Une interprétation de ce résultat n'est pas une tâche aisée dans la mesure où, selon nous, ces connaissances correspondent aux connaissances traditionnelles des grandes entreprises pharmaceutiques. Pour autant, l'une des explications possible d'un tel résultat pourrait venir du fait que les connaissances biotechnologiques ne sont pas uniquement des grosses molécules chimiques, mais qu'elles constituent également un ensemble d'outils technologiques qui sont devenus essentiels dans les premières phases du processus d'innovation pharmaceutique. Aussi, ce résultat pourrait-il indiquer le passage, commencé à la fin des années 1980, aux méthodes de *rational drug design*, qui deviendront certainement dans les années à venir le principal processus de découverte de nouvelles molécules thérapeutiques et qui sont essentiellement mobilisées dans les premières années de la recherche.

Le tableau 4.17 nous donne plus d'information quant à l'estimation de la structure de retard des connaissances sur les médicaments biotechnologiques (*Bio Drugs*) et les médicaments non biotechnologiques (*Nbio Drugs*). L'impact des connaissances biotechnologiques est plus élevé pour les médicaments non biotechnologiques (*Nbio Drugs*) que pour les médicaments biotechnologiques (*Bio Drugs*). Plus particulièrement, il apparaît que pour les médicaments non biotechnologiques, le fort impact des connaissances biotechnologiques réside dans les deux premières années, puis décline de façon monotone de la deuxième à la sixième année, à partir duquel l'impact des connaissances biotechnologiques sur les médicaments non biotechnologiques et les médicaments biotechnologiques se croisent pour suivre ensuite la même évolution. L'impact le plus élevé des connaissances biotechnologiques pour les médicaments biotechnologiques se situe après un délai de trois.

Pour résumer, les résultats du tableau 4.17 présentés sous forme graphique dans la figure 4.4 indiquent que l'impact des connaissances biotechnologiques sur la production de

médicaments se situe essentiellement dans les six premières années des activités de R&D. Cet impact élevé au début de cycle de l'innovation pharmaceutique (deux années pour les médicaments non biotechnologiques et trois années pour les médicaments biotechnologiques) réside selon nous dans la nature fondamentale des connaissances biotechnologiques qui sont décisives dans les premières étapes du processus de découverte de médicaments, avant les phases d'études cliniques. Les connaissances biotechnologiques en favorisant une meilleure compréhension des organismes vivants et de leur fonctionnement permettent d'établir des liens entre les différents éléments qui composent la base de connaissances des firmes contribuant ainsi à l'intégration des connaissances au sein de la firme. L'impact positif et plus élevé des connaissances biotechnologiques sur les médicaments non biotechnologiques en début de cycle (dans les deux premières années), comparativement aux médicaments biotechnologiques, nous laisse à penser que l'exploitation des connaissances biotechnologiques par les grandes entreprises pharmaceutiques contribue à développer des molécules pour lesquelles elles disposaient des compétences, mais que les connaissances biotechnologiques ont permis d'améliorer, d'une part, en perfectionnant les méthodes de recherche et, d'autre part, en favorisant un processus de fertilisation croisée des connaissances résultant de la nature fondamentale des connaissances biotechnologiques.

4.5 Conclusion

Au terme de ce chapitre et de cette deuxième partie de la thèse, nous avons développé notre second volet des principes d'intégration des connaissances. L'étude des connaissances biotechnologiques et de leur nature fondamentale nous ont permis de soulever les questions des processus d'intégration intra-organisationnel des connaissances et de leur impact sur la performance innovante des grandes entreprises pharmaceutiques. L'un des enseignements de ce chapitre réside dans l'extrême complexité d'une définition des connaissances biotechnologiques et de notre capacité à rendre compte du processus d'innovation pharmaceutique. Si nos résultats vont dans le sens de notre intuition, ils restent néanmoins tributaires de la variable dépendante étudiée. Les résultats portant sur la variable *Inno* sont dans l'ensemble satisfaisants et confirment nos propositions, tandis que les résultats portant sur la variable *Drugs* ne nous permettent pas de confirmer nos propositions nous amenant à nous interroger sur notre méthodologie.

Il nous semble que la faiblesse de nos résultats ne peut remettre en cause notre démarche économétrique et le choix de nos modèles. Les travaux antérieurs portant

sur la fonction de production des connaissances confirment l'impact positif d'un stock de connaissances sur la productivité des firmes, nous amenant à penser qu'il existe un intérêt analytique à distinguer les connaissances favorisant l'intégration des connaissances au sein de la firme. Nous avons fait un choix arbitraire en distinguant le stock de connaissances biotechnologiques des autres connaissances constituant le capital cognitif de la firme. Un autre choix consisterait à étudier la base de connaissances des firmes en distinguant plus précisément les complémentarités technologiques, au sens de Nesta (2001) et Nesta & Saviotti (2005), mobilisées dans la production de médicaments non biotechnologiques et celles mobilisées dans la production de médicaments biotechnologiques et à étudier en dynamique l'évolution de ces complémentarités. Ceci permettrait en partie d'analyser l'évolution des compétences technologiques requises dans la production de chaque type de médicaments.

L'une des autres explications de la faiblesse de nos résultats peut être liée aux choix de nos données. En effet, l'entreprise demandant l'autorisation de mise sur le marché n'est pas nécessairement celle ayant mis au point l'efficacité d'une nouvelle molécule thérapeutique. Ceci pose la complexité du processus d'innovation pharmaceutique et de la relation entre les différents acteurs participant au processus d'innovation pharmaceutique. Si l'intensité des efforts de recherche ne constitue pas une condition restrictive à la phase de découverte d'une nouvelle molécule, il n'en est pas de même quant aux phases de développement, de production et de commercialisation des nouvelles molécules qui nécessitent des capacités financières et organisationnelles généralement détenues par les grandes entreprises pharmaceutiques. Ainsi une nouvelle molécule ne pourrait faire l'objet d'une introduction sur le marché sans la mobilisation des compétences et des savoir-faire des grandes entreprises pharmaceutiques. L'une des voies de recherche possible serait alors de nous intéresser aux médicaments en cours d'essais cliniques. Bien que ces médicaments puissent ne pas donner lieu à une autorisation par les autorités publiques, le recours aux essais cliniques permettrait, d'une part, d'accroître le nombre de nos données et, d'autre part, d'analyser plus précisément la part des connaissances biotechnologiques mobilisées en début de cycle d'innovation pharmaceutique. Une autre voie de recherche serait également de distinguer plus précisément les médicaments identifiés comme de nouvelles entités moléculaires et ceux identifiés comme de nouvelles applications thérapeutiques, la part de connaissances biotechnologiques pouvant être différente selon le type de médicament.

Cette première partie empirique de la thèse souligne la complexité du processus d'innovation pharmaceutique suggérant une certaine différenciation entre les acteurs participants aux phases de recherche et les acteurs participant aux phases de développement et de commercialisation. Ceci nous amène à considérer l'un des autres aspects liés à l'émergence des biotechnologies : la nouvelle division du travail et l'intensification du recours aux alliances stratégiques dans l'industrie pharmaceutique. Parce que nous avons défini les firmes comme des processeurs de connaissances, nous nous interrogeons plus particulièrement sur les logiques qui sous-tendent la mise en commun des bases de connaissances de deux acteurs s'engageant dans des alliances stratégiques. Il nous semble, en effet, que la décision de collaborer doit relever en partie de la volonté pour les acteurs d'intégrer, autrement dit de combiner, leurs bases de connaissances respectives et que nous identifions comme les processus d'intégration inter-organisationnel des connaissances. C'est ce que nous allons maintenant soulever dans la troisième et dernière partie de la thèse. Cette dernière partie, comme la seconde partie de la thèse est constituée d'un chapitre théorique et d'un chapitre empirique.

Annexe : spécifications économétriques alternatives

Dans cette annexe, nous testons la robustesse de nos résultats portant sur la structure de retard des connaissances biotechnologiques en testant deux spécifications économétriques alternatives. Dans un premier temps, nous effectuons la régression en remplaçant la variable *Trend* par des variables muettes afin de contrôler les éléments spécifiques au temps. Le tableau 4.18 présente les résultats de cette structure de retard des connaissances biotechnologiques et non biotechnologiques incluant les variables muettes années.

Modèles	(1)	(2)	(3)
Variabes	<i>Drugs(log)</i>	<i>Nbio Drugs(log)</i>	<i>Bio Drugs(log)</i>
<i>cons</i>	1.858 [1.614]	-0.014 [1.525]	1.707 [0.000]
β_{SIZE}	-0.170 [0.170]	0.016 [0.160]	-0.280** [0.124]
$\beta_{R\&D\ Int}$	0.189 [0.187]	0.277 [0.176]	-0.127 [0.134]
β_{DIV}	-0.055 [0.300]	0.179 [0.283]	-0.224 [0.218]
β_{Bio}	0.374** [0.158]	0.315** [0.146]	0.158 [0.113]
β_{Nbio}	-0.326** [0.164]	-0.296* [0.159]	-0.183 [0.119]
λ_{Bio}	2.090** [1.025]	1.878* [1.054]	2.118 [1.701]
λ_{Nbio}	3.159	4.247	1.137
Observations	149	149	149
R-squared	0.630	0.591	0.370

Standard errors in brackets
 *** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

Tableau 4.18: La structure de retard des connaissances biotechnologiques et non biotechnologiques avec variables muettes années

Dans une seconde spécification économétrique, nous n'incluons aucune variable relative au temps. Le tableau 4.19 présente les résultats de la structure de retard sans aucune spécification de temps.

L'utilisation de variables muettes au lieu de la variable *Trend* diminue les coefficients β_{Bio} , mais ne change pas la significativité des résultats, tandis que le fait de n'inclure

Modèles	(1)	(2)	(3)
Variabiles	<i>Drugs(log)</i>	<i>Nbio Drugs(log)</i>	<i>Bio Drugs(log)</i>
<i>cons</i>	-0.220 [0.991]	-0.257 [0.919]	0.607 [0.689]
β_{SIZE}	0.121 [0.105]	0.127 [0.097]	-0.068 [0.074]
$\beta_{R\&D\ Int}$	0.336** [0.167]	0.337** [0.155]	-0.017 [0.113]
β_{DIV}	0.025 [0.308]	0.290 [0.285]	-0.226 [0.207]
β_{Bio}	0.697*** [0.141]	0.596*** [0.125]	0.271** [0.104]
β_{Nbio}	-0.324* [0.174]	-0.349** [0.163]	-0.145 [0.115]
λ_{Bio}	1.851*** [0.422]	1.681*** [0.436]	3.087*** [0.928]
λ_{Nbio}	4.165 [2.575]	4.885** [2.402]	1.893 [2.592]
Observations	149	149	149
R-squared	0.523	0.490	0.306

Standard errors in brackets
 *** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

Tableau 4.19: La structure de retard des connaissances biotechnologiques et non biotechnologiques sans aucune spécification de temps

aucune variable de temps ne change en rien les résultats en ce qui concerne β_{Nbio} mais rend significatif la variable β_{Bio} sur la variable médicaments biotechnologiques *Bio Drugs*.

Partie III

L'intégration inter-organisationnelle des connaissances biotechnologiques et les alliances stratégiques

Après avoir traité du premier volet de l'intégration des connaissances, cette partie a pour objectif d'analyser les processus d'intégration inter-organisationnelle des connaissances. De la même manière que nous avons montré qu'il était nécessaire d'analyser les processus d'intégration des connaissances au sein de la firme, nous pensons que l'étude des processus d'intégration des connaissances entre les firmes est tout aussi nécessaire pour comprendre à la fois la capacité des firmes à innover et les relations entre les acteurs d'une même industrie. Parce que nous avons défini la firme comme un processeur de connaissances, l'environnement technologique et institutionnel de la firme est un élément essentiel de la compréhension de la capacité des firmes à s'adapter et à croître sur leurs marchés (Nelson & Winter 2002, 1982). La production et le partage des connaissances sont des activités complexes déterminées en partie par les différentes propriétés et caractéristiques de la connaissance que nous avons développées dans la première partie de la thèse.

Dans la deuxième partie, nous avons cherché à comprendre, avec l'émergence du paradigme biotechnologique, l'évolution des savoirs mobilisés dans l'industrie pharmaceutique et comment l'évolution de ces savoirs avait transformé le processus d'innovation pharmaceutique. Dans le cadre de cette troisième partie, nous nous intéressons à un autre pan de l'industrie pharmaceutique, à savoir les stratégies organisationnelles des différents acteurs impliqués dans le processus d'innovation pharmaceutique. De nombreux auteurs ont mis en évidence que la dynamique industrielle de la pharmacie était aujourd'hui caractérisée par une nouvelle division du travail motivant des stratégies d'alliances entre les différents acteurs impliqués dans les activités d'innovation (Arora et al. 2001, Pisano 2006, Gambardella 1995, Malerba & Orsenigo 1993). Notre propos est alors de comprendre plus précisément l'évolution concomitante du changement technologique et des acteurs, producteurs de connaissances dans cette industrie. En analysant chacun des acteurs impliqués dans le processus d'innovation pharmaceutique, nous cherchons à montrer comment la production de connaissances biotechnologiques, par leur nature abstraite et générale, ont favorisé le recours aux alliances stratégiques. Une fois analysée la nouvelle division du travail qui résulte de la production et de l'exploitation même des connaissances biotechnologiques, nous nous intéressons aux déterminants cognitifs des alliances stratégiques en nous concentrant sur l'analyse des processus d'intégration des connaissances entre firmes.

Cette partie se décompose en deux chapitres. Dans le premier chapitre, nous traitons de la nouvelle dynamique industrielle de la pharmacie (chapitre 5). Nous étudions les différents acteurs de l'industrie pharmaceutique : les entreprises spécialisées dans les

biotechnologies (section 5.1), les universités (section 5.2) et les grandes entreprises pharmaceutiques (section 5.3). Pour chacun de ces trois types d'acteurs, nous avons adopté une approche mettant en évidence les changements organisationnels, institutionnels et technologiques qui caractérisent l'environnement dans lequel les acteurs ont évolué. Puis, nous analysons plus précisément la nouvelle division du travail liée à la production et à l'exploitation des connaissances biotechnologiques (section 5.4), pour ensuite développer notre analyse des alliances stratégiques et des processus d'intégration des connaissances entre firmes, au terme de quoi nous ferons nos propositions théoriques (section 5.5). Dans le second chapitre, nous adoptons une approche empirique destinée à tester nos différentes propositions (chapitre 6).

La nouvelle dynamique industrielle de la pharmacie : co-évolution des organisations, des institutions et du changement technologique

L'objet de ce chapitre est double : d'une part, analyser les différents éléments permettant d'expliquer la nouvelle dynamique industrielle de la pharmacie caractérisée aujourd'hui par une intensification des alliances stratégiques et, d'autre part, mettre en évidence les déterminants cognitifs des alliances stratégiques. Cette nouvelle dynamique industrielle de la pharmacie est liée à l'émergence des biotechnologies de nouvelle génération dont la production et l'utilisation ont permis l'entrée de nouveaux acteurs sur le marché : les petites entreprises spécialisées dans les biotechnologies. L'entrée de ces nouveaux acteurs a transformé la structure qui caractérisait l'industrie pharmaceutique jusque dans les années 1970 avec comme principaux producteurs de connaissances les grandes entreprises pharmaceutiques et les universités. La nature fondamentale des connaissances biotechnologiques, par le principe de décontextualisation qu'elles ont favorisé, a permis à des acteurs de se spécialiser dans la production de connaissances donnant lieu à une nouvelle division du travail caractérisée par un réseau complexe d'alliances entre les grandes entreprises pharmaceutiques, les entreprises spécialisées et les universités.

Caractérisant cette nouvelle organisation de la recherche, nous nous interrogeons alors sur les déterminants cognitifs des alliances stratégiques. Si les connaissances biotechnologiques, par leur nature abstraite et générale, ont permis d'atténuer la contrainte locale liée au processus d'innovation pharmaceutique, nous supposons que les acteurs, pour

innover, doivent néanmoins être en mesure d'intégrer les connaissances produites par leurs partenaires. Autrement dit, nous supposons que pour qu'une alliance soit performante, les acteurs participant à cette alliance doivent être en mesure de combiner leurs bases de connaissances respectives en vue de produire et d'utiliser de nouvelles connaissances nécessaires au maintien et au renouvellement de leurs avantages concurrentiels. Aussi, ce chapitre a-t-il pour but d'analyser les processus d'intégration inter-organisationnelle des connaissances, qui correspond à notre seconde proposition générale **P2**.

Parce que notre propos est d'étudier les déterminants cognitifs des alliances stratégiques menées par les acteurs de l'industrie pharmaceutique, nous avons choisi dans un premier temps de présenter l'évolution de chacun des acteurs impliqués dans le processus d'innovation pharmaceutique. Ainsi, dans les trois premières sections nous présentons l'étude des entreprises spécialisées (section 5.1), des universités (section 5.2) et des grandes entreprises pharmaceutiques (section 5.3). Nous étudions chacun de ces acteurs en relation avec l'émergence des biotechnologies. Puis dans un second temps, nous étudions la nouvelle division du travail qu'impliquent la production et l'exploitation des biotechnologies (section 5.4), pour enfin dans la dernière section soulever la question des déterminants cognitifs des alliances en nous concentrant sur l'étude des processus d'intégration des connaissances entre firmes (section 5.5).

5.1 L'entrée de nouveaux acteurs : les entreprises spécialisées en biotechnologies

Jusque dans les années 1970, à une exception près (l'entreprise Syntex en 1944), les barrières à l'entrée sur le marché du médicament étaient telles qu'il était très difficile de voir naître de nouvelles entreprises pharmaceutiques. En effet, comme nous l'avons montré dans l'introduction générale, la croissance des grandes entreprises pharmaceutiques a résidé dans leur capacité à exploiter, par l'intégration en leur sein de laboratoires de recherche, des progrès scientifiques issus du paradigme chimique. Les barrières à l'entrée résidaient notamment dans les coûts fixes et le risque élevé qui caractérisent le processus de R&D dans l'industrie pharmaceutique. Les entreprises pharmaceutiques implantées sur le marché disposaient d'un avantage compétitif de taille grâce à la méthode de criblage aléatoire de masse et la constitution des bibliothèques de milliers de molécules. Cet avantage compétitif constituait de fait l'une des principales barrières à l'entrée pour des concurrents potentiels (Pisano 2006, p. 82).

Ce modèle économique va être modifié par l'émergence des biotechnologies de troisième génération. Comme le souligne Pisano (2006), "*industries [...] have anatomies, and these anatomies evolve over time in response to environmental pressures such as changes in science, technology, and customers' need. [...] The science determines the context and creates specific organizational and economic challenges*" (p. 80). Les biotechnologies de troisième génération, parce qu'elles relèvent de connaissances et de technologies radicalement nouvelles, vont permettre l'entrée de nouveaux acteurs. La difficulté et la nouveauté intrinsèques des biotechnologies, en transformant à la fois le contenu et les procédures de recherche, ont constitué une forte barrière à l'entrée pour les entrants potentiels. De plus, les compétences associées aux biotechnologies ne se trouvaient que dans les laboratoires de quelques institutions académiques et étaient fondamentalement liées à quelques individus, qui étaient les meilleurs scientifiques travaillant dans la biologie moléculaire (Orsenigo 1989, p. 49).

Ces individus qualifiés de "*star scientists*" vont être déterminants dans la création de ces nouvelles entreprises. Pour autant, il nous semble qu'afin d'avoir une grille de lecture complète de l'entrée des entreprises spécialisées dans les biotechnologies sur le marché, deux autres dimensions d'analyse sont à prendre en compte : les modalités de financement de ces entreprises et l'évolution des institutions juridiques et financières dans la promotion de ces nouvelles entreprises. Dans ce qui suit, nous analysons successivement chacune de ces trois clés de compréhension de l'émergence et de la réussite de ces nouveaux acteurs sur le marché du médicament.

5.1.1 Les chercheurs stars

La toute première entreprise spécialisée dans les biotechnologies, Genentech, voit le jour en 1976. Cette création d'entreprise est le fruit de la collaboration entre Herbert Boyer (Université de San Fransisco), l'un des deux protagonistes de la découverte majeure de l'ADN recombinant en 1973 et Robert Swanson. Ce dernier, jeune investisseur informé de cette découverte fondamentale, comprend les enjeux commerciaux qui y sont liés. Contrairement aux domaines de la chimie organique, du génie chimique et de la pharmacologie, le domaine de la biologie a reçu très peu d'attention de la part des industriels en raison de son manque d'application industrielle. La recherche était ainsi principalement financée par des fonds publics (Orsenigo 1989, p. 50). Dès lors, le potentiel commercial que suscitent la découverte de l'ADN recombinant et les autres découvertes scientifiques

qui suivront (anticorps monoclonaux, PCR ...) va transformer les relations entre universités et industriels avec les créations de ces entreprises spécialisées dans les biotechnologies.

Depuis la création de Genentech, des milliers d'entreprises spécialisées en biotechnologie ont été créées. A leur début, ces petites entreprises spécialisées ont suscité de nombreuses réticences à la fois dans la communauté académique et chez les industriels¹. Mais les retombées commerciales des biotechnologies dans les premières années de leur existence ont poussé de nombreux scientifiques et investisseurs à créer leur entreprise. Le rapport d'*Europe Innova* indique qu'en 2004, les États-Unis comptent 1 991 entreprises spécialisées en biotechnologie et les pays européens 2 163 (Patel et al. 2008, p. 16)². Ce rapport souligne que parmi les pays européens³, l'Allemagne et le Royaume-Uni sont les deux pays comptant le plus de ces entreprises. L'Allemagne représente près d'un quart du nombre total d'entreprises en Europe, tandis que le Royaume-Uni en représente 21%; la France, la Suède, les Pays-Bas et le Danemark en comptent entre 100 et 230 entreprises (*ibid*, p. 16).

En moins d'une décennie, une nouvelle industrie et une nouvelle force de travail ont été créées avec au centre de ce bouillonnement d'activités de purs scientifiques : les biologistes moléculaires (Kenney 1986, p. 91). Les motivations de ces scientifiques pour créer leur propre entreprise sont le résultat d'une part de leur volonté de ne pas être exclus des retombées financières de leurs découvertes et d'autre part de la fierté de contribuer au développement et à la commercialisation de nouveaux traitements efficaces. Ces scientifiques trouvent par ailleurs dans ces créations d'entreprises la possibilité de donner une nouvelle impulsion à leur carrière (*ibid*, p. 96-98). Contrairement au domaine de l'informatique ou de l'électronique, les scientifiques devenus entrepreneurs ont tenu à garder un pied dans leur université (*ibid*, p. 100). Ceci s'explique notamment par leur volonté de rester au contact de leurs confrères et d'être tenus au fait des avancées scientifiques dans leur domaine. L'auteur souligne ainsi que "*these companies are, in the words of Genentech (...), "driven by science", and the small companies are dependent on the newest technology. Genentech's 1980 Annual Report states that while there is a continuing effort to ensure protection of our patentable inventions and know-how, interaction with the broad scientific community is important if we are to remain on the cutting edge of*

¹cf. Kenney (1986), www.gene.com

²Les données publiées dans le rapport *Europe Innova* par Patel et al. (2008) ont pour source EuropaBio-Critical I en ce qui concerne le nombre d'entreprises spécialisées en biotechnologie, cf. Patel et al. (2008)

³Le rapport dispose d'indicateurs pour 18 pays européens dont la Suisse et la Norvège.

science” (p. 100-101).

Les travaux de Zucker & Darby (1996), Zucker et al. (1998) ont mis en évidence le rôle et l'importance des scientifiques dans la diffusion et la commercialisation des biotechnologies de troisième génération durant les dix à quinze ans qui suivirent la découverte de l'ADN recombinant. La présence de ces “*star scientists*” est positivement corrélée à la performance des entreprises spécialisées dans les biotechnologies. Selon les auteurs, “*in the case of biotechnology [...] the very best scientists were centrally important in affecting both the pace of diffusion of the science and the timing, location, and success of its commercial application*” (Zucker & Darby 1996, p. 12 709). Bien que les connaissances nécessaires à l'exploration et à l'exploitation des biotechnologies soient en partie codifiées (avec les brevets et les publications d'articles), elles restent fortement tacites et intrinsèquement liées aux scientifiques qui en sont à l'origine. Ces *star scientists* disposent d'un capital intellectuel qui exclut, naturellement et conjointement à des droits de propriété intellectuelle, l'utilisation par d'autres de leurs connaissances en raison de leur nature complexe et tacite⁴.

Dans le domaine des biotechnologies, Zucker & Darby (1996) soulignent que les structures collaboratives sont liées à la valeur des informations que sous-tend le projet de recherche. Plus la valeur d'un projet est élevé, plus les collaborations se situent au sein d'une même organisation permettant ainsi une plus faible diffusion et une meilleure protection des connaissances produites (p. 12 710). Dès lors que se pose la question du transfert technologique, la définition de frontières organisationnelles adéquates devient alors vitale en ce qu'elles déterminent le cadre de diffusion des connaissances. Les auteurs soulignent ainsi que “*in biotechnology, early major discoveries were made by star scientists in universities but commercialized in NBEs⁵, so the university-firm boundary was the crucial one. It is “people transfer”, not technological transfer, that is measured as star scientists who become affiliated with or linked to NBEs*” (*ibid*, p. 12 711).

Partant de cette analyse, les auteurs testent empiriquement la création et la localisation de ces nouvelles entreprises ayant pour vocation la commercialisation des biotechnologies. Leurs résultats montrent qu'il existe une corrélation positive entre la localisation

⁴Selon la définition même des auteurs: “*Discovering scientists become important in technology transfer when a new discovery has both high commercial value and a combination of scarcity and tacitness that defines natural excludability, the degree to which there is a barrier to the flow of the valuable knowledge from the discoverers to other scientists*” (Zucker et al. n.d., p. 7).

⁵New Biotechnological Enterprises.

géographique des “*star scientists*” et la localisation géographique des nouvelles entreprises spécialisées dans les biotechnologies. La réussite de la commercialisation des biotechnologies à travers cette nouvelle frontière entre université-entreprises se situe à deux niveaux. D’une part, les NBEs auxquelles des *star scientists* sont liés ou affiliés présentent de meilleures mesures de performance en termes de produits en développement, de produits sur le marché et de taux d’emploi. D’autre part, les *star scientists* qui sont affiliés ou liés aux NBEs ont une meilleure productivité, mesurée par le nombre de citations des articles publiés, que les scientifiques restés uniquement dans le milieu académique.

Les travaux de Zucker & Darby (1996), Zucker et al. (1998), Zucker & Darby (2001) ont permis de mettre en évidence que le décollage industriel des biotechnologies est dû pour une grande part aux relations entre les NBEs et les *star scientists* qui ont réussi avec succès la commercialisation des biotechnologies de troisième génération. Les auteurs précisent néanmoins que le succès de ce nouveau type de collaboration est également lié aux infrastructures et institutions dans lesquelles ces NBEs ont émergé. Le financement de la recherche fondamentale a été déterminante pour les développements des entreprises spécialisées dans les biotechnologies et de l’industrie pharmaceutique de ces dernières décennies.

5.1.2 Le financement des entreprises spécialisées dans les biotechnologies par les sociétés de capital-risque

Les scientifiques constituent l’une des pièces maîtresses de la réussite commerciale de l’exploitation des biotechnologies de troisième génération. Mais comme le souligne Kenney (1986), *‘the three main ingredients in starting a firm are a professor who brings knowledge and techniques; an entrepreneur, many times a young, recently graduated MBA; and financial backers who believe the business will succeed within five to seven years’* (p. 95). L’entrée des sociétés de capital-risque dans le domaine de la biologie, jusqu’alors financé par des fonds publics, a été déterminant dans le développement industriel des biotechnologies et procède ainsi d’un changement radical quant au mode de financement de la recherche fondamentale.

5.1.2.1 L’intérêt des sociétés de capital-risque pour les biotechnologies de troisième génération

L’émergence des industries de haute technologie des dernières décennies repose sur l’émergence d’une nouvelle forme de financement. La naissance aux États-Unis du capital-risque

à la fin des années 1940 relève d'un changement de perspective quant au financement des entreprises, jusqu'alors financées par des institutions bancaires, de riches industriels ou d'autres entreprises (Gaston-Breton 2007). La société *American Research and Development* (AR&D), née en 1946, constitue historiquement la toute première société de capital-risque, créée à partir des fonds de la compagnie *John Hancock Insurance Co* et du *Massachusetts Institute of Technology* (MIT).

Comme le souligne Gaston-Breton (2007), la nouveauté financière que présente cette société par rapport aux fonds d'investissements traditionnels réside dans la nature même de son projet. "Alors que [les fonds traditionnels] investissent dans des sociétés qui existent déjà, AR&D propose d'aider à la création d'entreprises entièrement nouvelles, bâties autour d'un projet fortement innovant et regroupant les compétences issues des mondes industriel et universitaire. Il s'agit de favoriser la création de sociétés permettant de vraies percées scientifiques ou techniques, ce qui suppose de prendre les projets très en amont et de consacrer une grosse partie des financements à la R&D"⁶. La nouveauté financière réside également dans la nature même de l'investissement. En effet, contrairement aux institutions financières traditionnelles qui prêtent de l'argent, les sociétés de capital-risque investissent en contre partie d'une prise de participation au capital et intègrent généralement le conseil d'administration de ces nouvelles entreprises innovantes.

La promulgation du *Small Business Investment Act* en 1958, qui donne naissance aux *Small Business Investment Companies* (SBICs) constitue le point de départ d'une véritable industrie du capital-risque avec le développement d'une communauté d'investisseurs professionnels qui se concentrent sur la création de nouvelles petites entreprises (Orsenigo 1989, p. 147). Les sociétés de capital-risque américaines sont principalement concentrées sur deux pôles géographiques autour de Boston et San Francisco. Les raisons de cette concentration résident dans le nombre élevé de travailleurs scientifiques hautement qualifiés, l'environnement universitaire et l'environnement urbain (Kenney 1986, p. 134). Dans ces deux régions, la croissance a reposé sur le développement des secteurs de l'électronique et de l'informatique, dont l'expansion de la *Silicon Valley* constitue l'exemple le plus connu de la réussite économique de ces petites entreprises spécialisées dans les nouvelles technologies financées par le capital-risque.

De la même manière qu'elles l'ont été dans les domaines de l'électronique et de l'informatique, ces deux régions, à laquelle s'ajoute le Maryland autour de l'institution

⁶<http://archives.les-echos.fr/archives/2007/lesechos.fr/08/22/300196176.htm>

du *National Institute Health* (NIH), vont constituer le berceau des nouvelles entreprises spécialisées dans les biotechnologies (*ibid*, p. 134). Les débats des années 1970 autour du potentiel commercial et des risques de l'ADN recombinant vont susciter l'intérêt des investisseurs de capital-risque. Le rôle des sociétés de capital-risque a été décisif dans le développement des biotechnologies de troisième génération. A l'inverse des *start-ups* de l'électronique qui développaient des améliorations d'une technologie déjà existante et dont les produits disposaient déjà d'un marché, tout était à faire avec les biotechnologies de troisième génération. Ainsi, les sociétés de capital-risque ont joué un véritable rôle d'accompagnement dans la création et la gestion des nouvelles petites entreprises spécialisées en biotechnologie.

La principale difficulté pour les investisseurs en capital-risque fut de mobiliser les ressources humaines nécessaires à la création de ces entreprises et de constituer une structure organisationnelle capable de déboucher sur l'émergence de nouveaux produits (*ibid*, p. 135). Contrairement au secteur de l'électronique, les biotechnologies de troisième génération sont nées au sein des universités. Aussi, était-il nécessaire pour les investisseurs en capital-risque de trouver et convaincre les universitaires, encore réticents à la commercialisation de leurs savoirs. C'est ainsi que Robert Swanson, en raison de sa position dans la société de capital-risque Kleiner Perkins et ayant participé au développement de *Cetus Corporation*, avait saisi la portée scientifique et technologique de ce nouveau paradigme. Il décida de quitter la société de capital-risque Kleiner Perkins afin de créer sa propre entreprise et se tourna vers les dirigeants de Cetus, leur proposant de créer une entreprise spécialisée dans le génie génétique, mais ces derniers refusèrent. Si Robert Swanson avait saisi l'intérêt de cette science fondamentale nouvelle, il était néanmoins difficile de déterminer qui étaient les scientifiques excellant dans leur domaine.

Aussi, ce manager s'informa-t-il et établit une liste des meilleurs scientifiques reconnus leur proposant un projet de collaboration. C'est ainsi que naquit la collaboration entre Robert Swanson et Herbert Boyer, débouchant sur la création de *Genentech*, première entreprise spécialisée dans les biotechnologies (Kenney 1986, p. 135)⁷. L'enthousiasme grandissant pour les biotechnologies de troisième génération pousse parallèlement certains chercheurs à approcher directement les investisseurs, à l'image de la création d'*Hybritech*. Au début des années 1980, les projets de collaboration entre sociétés de capital-risque et

⁷Kenney (1986) donne de nombreux autres exemples quant aux stratégies des investisseurs approchant les chercheurs dans le but de création de nouvelles petites entreprises spécialisées dans le domaine des biotechnologies.

chercheurs scientifiques se multiplient, donnant naissance à l'industrialisation des biotechnologies de troisième génération.

5.1.2.2 Le rôle des sociétés de capital-risque dans le développement des biotechnologies de troisième génération

Les compétences managériales des sociétés de capital-risque s'ajoutent et se complètent avec les compétences scientifiques des chercheurs universitaires. Le rôle des sociétés de capital-risque dans le cas des biotechnologies de troisième génération a été décisif dans le processus d'innovation et de changement technologique. Florida & Kenney (1988) soulignent que "*in contrast to the semiconductor and personal computer industries where venture capital was essentially provided to embryonic enterprises "after-the-fact", venture capital played more of a formative role in the biotechnology industry - seizing the commercial opportunities opened up in biological science. This is in fact illustrative of a more general trend in the evolution of venture capital-financed innovation from a reactive to proactive role in the process of technological change*" (p. 130). Le rôle des sociétés de capital-risque va ainsi au delà des capitaux investis.

La réussite du décollage industriel des biotechnologies de troisième génération réside sans aucun doute dans ce nouveau type de collaboration qui permet de mettre au sein de projets communs les compétences des scientifiques, d'une part, et les compétences des investisseurs et managers, d'autre part. La décision d'investissement des sociétés de capital-risque repose au préalable sur le *business plan* de l'entreprise à créer, dont les critères d'évaluation sont multiples : l'originalité de la technologie ou du produit, la taille du marché, les concurrents potentiels, les critères d'appropriation, le cursus universitaire et professionnel des employés, la stratégie à venir quant à l'offre publique d'achat de l'entreprise ... Le *business plan* est un préalable indispensable à tout investissement car il permet d'évaluer les risques et de déterminer la stratégie à mener par les personnes en charge du projet.

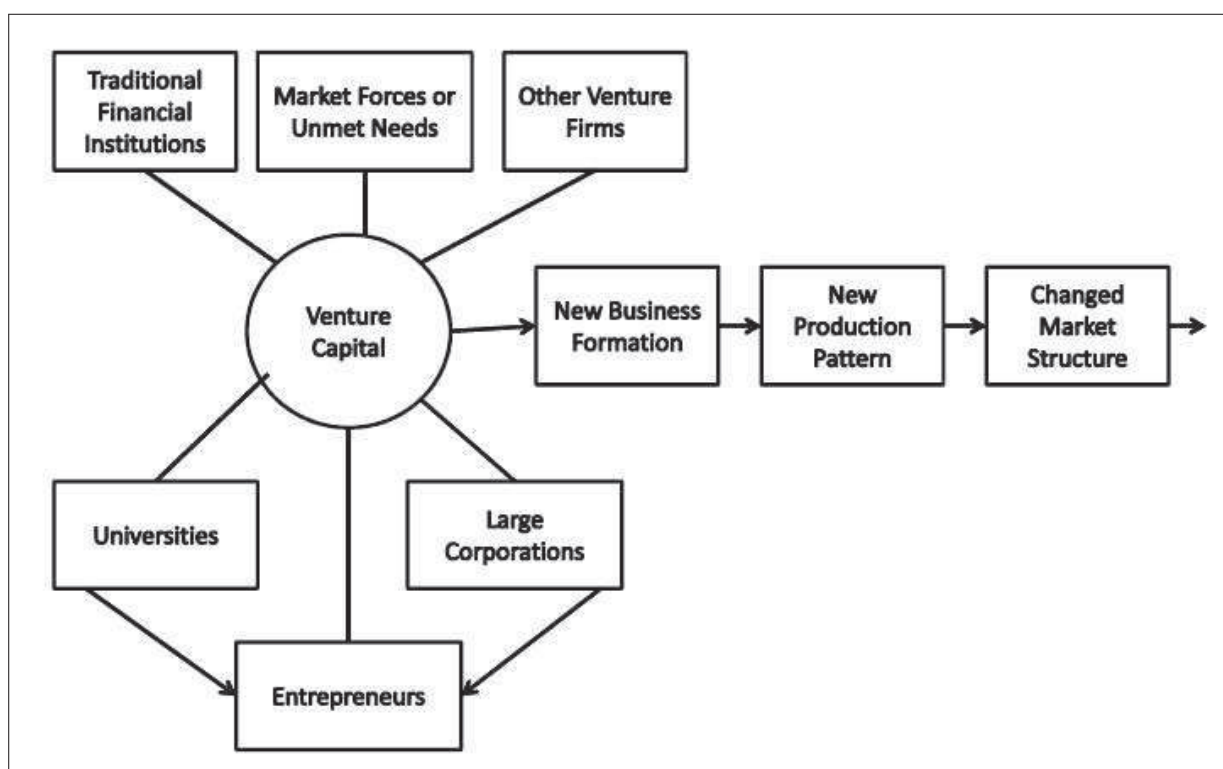
Les propos de Charles Sager au début des années 1980, vice-président du fond d'investissement *Rothschild Inc.*, mettent en avant l'importance du *business du plan* et de son évaluation par les investisseurs : "nous ne sommes pas intéressés en projets de recherche. [...] Nous voulons savoir à qui nous allons vendre, pour combien, pourquoi les consommateurs achèteront et qui seront les concurrents" (Kenney 1986, p. 140). Les créateurs de Genentech passèrent ainsi plusieurs mois à définir leur *business plan* déterminant leur

stratégie sur une durée de cinq ans. Swanson développa les critères commerciaux, tandis que Boyer s'occupa des critères scientifiques, avec pour finalité la possibilité de développer et produire la somastatine (première protéine d'origine humaine) et l'insuline. La somastatine sera produite pour la première fois en 1977 et l'insuline en 1978. Thomas Perkins de la société de capital-risque Kleiner Perkins, qui investit dans le projet de Genentech, déclara que pour la première fois il finança délibérément de la recherche de base (Kenney 1986, p. 140). La science pour la science en biologie s'efface progressivement au profit d'une science à vocation commerciale et financière. La création de ces nouvelles entreprises spécialisées repose sur l'anticipation des profits à venir.

Aussi, la question managériale est-elle essentielle dans la réussite du projet. Les propos de l'investisseur en capital-risque, Frederick Adler, cités à nouveau par Kenney, illustrent bien ce point décisif. Selon lui, toutes les technologies du monde sont sans intérêt si la compagnie ne peut en tirer avantage, la mettre sur le marché et en tirer un profit. Aussi, l'attention portée au management des compétences et aux marchés potentiels est-elle essentielle (1986, p. 139). La mobilisation des sociétés de capital-risque dans le développement industriel des biotechnologies de troisième donne lieu à ce que Florida & Kenney (1988) qualifient de nouveau modèle d'innovation. Selon eux, "*venture capital-financed innovation is a "new model" of innovation which goes beyond both classical entrepreneurship and corporate-based innovation*" (p. 119). Ce nouveau modèle d'innovation repose sur la capacité des sociétés de capital-risque à tisser des liens entre les différentes institutions et organisations qui sont au cœur du changement technologique et du processus d'innovation. Selon les auteurs, en effet, les sociétés de capital-risque disposent de réseaux multiples avec les différents acteurs institutionnels, qui les mettent ainsi au centre du système d'innovation.

Plus précisément, les auteurs identifient quatre types de réseaux, qui se chevauchent et dans lesquels sont insérés les sociétés de capital-risque. Le premier réseau correspond aux contacts d'investisseurs appartenant à différents fonds d'investissement participant du capital-risque. Ce réseau a pour but de mobiliser les capitaux nécessaires à la création d'entreprises. Le second réside dans les contacts dont disposent les sociétés de capital-risque avec des entrepreneurs à succès (eux-même ayant des contacts utiles), des juristes, des comptables, les universités, les grandes entreprises, ainsi que les institutions financières traditionnelles. Ce second type de réseau permet ainsi aux sociétés de capital-risque de se tenir informées et de déterminer les investissements susceptibles d'être prometteurs. Le troisième réseau correspond aux différentes entreprises de services telles que les en-

treprises juridiques, de comptabilité, de consulting, d'études de marché. Ces entreprises de services permettent aux sociétés de capital-risque de se procurer des informations viables et nécessaires sur l'actualité de l'industrie concernée. Le quatrième et dernier réseau concerne les différents contacts qui sont capables de mobiliser les différentes ressources nécessaires (managers, employés, inputs ...) quant au processus de production. Le graphique 5.1, compilé par les auteurs, représente la structure de ce nouveau modèle d'innovation (p. 127).



Source : Florida & Kenney (1988)

Figure 5.1: Le capital-risque dans le cadre institutionnel de l'innovation

Les différents contacts mobilisés au sein de ces quatre réseaux permettent ainsi aux sociétés de capital-risque de fortement réduire l'incertitude et les coûts d'opportunité associés à la création d'entreprises. Les auteurs soulignent ainsi que *“from this central vantage point, venture capitalists are uniquely equipped to match personnel and ressources drawn from various organizations in the formation of new enterprises”* (p. 127). De plus, leur implication dans la création et le développement de ces jeunes entreprises évolue tout au long du cycle de vie de la technologie. Au cours du temps, l'importance des compétences technologiques et entrepreneuriales diminue en comparaison des capacités

managériales et marketing. Les jeunes entreprises deviennent des structures organisationnelles de plus en plus formelles. Ainsi, le rôle des sociétés de capital risque évolue d'une intervention active à un rôle d'assistance et de conseil (*ibid*, p. 124). L'implication des sociétés de capital risque dans le processus d'innovation s'achève lorsque les entreprises dans lesquelles elles ont investi procèdent à une introduction en bourse ou sont rachetées par une autre entreprise, généralement de plus grande taille. Cette finalité s'inscrit dans la nature même de l'industrie du capital risque (*ibid*, p. 126). Pour autant, l'accès à l'introduction en bourse de ces petites entreprises spécialisées dans le commerce de la science fondamentale est le résultat de changements complémentaires à la fois dans les institutions financières et dans les institutions en charge de la propriété intellectuelle, qui ont permis la promotion de ces entreprises innovantes.

5.1.3 La complémentarité institutionnelle dans la promotion des entreprises spécialisées en biotechnologie

La science (dans le domaine de la biologie) jusqu'alors financée par les institutions publiques connaît ainsi un changement radical de son mode de financement. La réussite de Genentech depuis sa création en 1976 jusqu'à son introduction en bourse en 1980 procède d'un nouveau type d'entreprise car cette introduction repose uniquement sur la détention de droits de propriété intellectuelle. Ceci constitue de fait une innovation financière majeure. Comme le souligne Pisano (2006) "*Genentech's IPO⁸ demonstrated that a firm without product revenues could raise money in public equity markets, which opened a whole new source of capital*" (p. 87-88). Ceci révèle le potentiel scientifique et économique et l'engouement que suscite l'émergence des biotechnologies de troisième génération. La possibilité d'introduire en bourse des entreprises sur la seule base des droits de propriété intellectuelle est le résultat de changements institutionnels, que Coriat & Orsi (2005) qualifient de "complémentarité institutionnelle".

La notion de complémentarité institutionnelle introduite par Aoki exprime l'idée "qu'il faut considérer, non l'influence qu'exerce sur les agents chaque institution considérée isolément, mais bien les interactions qui peuvent s'établir entre elles, et les opportunités que fait surgir la complémentarité entre dispositions institutionnelles appartenant à des domaines en apparence distincts" (Coriat & Orsi 2005, p. 282). Le rôle complémentaire des institutions en charge des droits de propriété intellectuelle (DPI) et des réglementations financières a permis la création d'un contexte institutionnel favorable à l'émergence et la

⁸Initial Public Offering.

promotion des nouvelles entreprises spécialisées en biotechnologie (Coriat et al. 2003). Aussi, dans un premier temps présentons-nous les changements institutionnels en termes de droits de propriété intellectuelle dans les sciences du vivant, pour ensuite présenter les nouvelles réglementations financières, ce qui nous permettra enfin de souligner la complémentarité institutionnelle DPI/finance.

5.1.3.1 Les changements institutionnels en matière de droits de propriété intellectuelle

L'attribution de droits de propriété sur des objets de la nature débute en 1980 suite à la décision rendue par la Cour Suprême américaine, plus connue sous le nom d'arrêt *Chakrabarty*. Cet arrêt est décisif en ce qu'il attribue pour la première fois un brevet sur un micro-organisme génétiquement modifié. L'attribution de ce brevet remet en cause deux frontières jusqu'alors bien distinctes : d'une part, la frontière entre découverte scientifique et invention et, d'autre part, la frontière entre brevet de produit et brevet de procédé. Seule une invention peut faire l'objet d'un brevet dès lors que les critères de nouveauté, d'inventivité (d'utilité pour les États-Unis et autres pays européens) et d'application sont remplis. Les découvertes scientifiques parce qu'elles ne font pas l'objet de résultats utiles immédiatement pour la société et qu'elles s'associent à de la recherche fondamentale ne peuvent faire l'objet de droits de propriété (Orsi 2002, p. 72). La distinction entre brevet de produit et brevet de procédé détermine le champ d'application du droit de propriété. L'arrêt *Chakrabarty* délivrant un brevet sur un micro-organisme conduit à un changement radical des critères de brevetabilité.

Le fait de délivrer ce brevet revient à attribuer un brevet sur un objet de la nature qui préexistait à l'investigation de l'homme, rendant floue la frontière entre découverte et invention. De la même manière, ce brevet ne porte pas sur le procédé mais sur le produit lui-même, ce qui confère au détenteur du brevet un pouvoir d'exclusion beaucoup plus grand. Toute cellule vivante peut en effet révéler des applications nouvelles qui n'étaient pas connues lors de la délivrance du brevet. L'attribution de ce brevet constitue ainsi le commencement d'une nouvelle doctrine juridique destinée à rendre le vivant brevetable et donc commercialisable. Les institutions juridiques légitiment leur décision en considérant que "*le vivant n'est plus considéré comme produit de la nature dès lors qu'il nécessite l'intervention de l'homme*" (Coriat & Orsi 2005, p. 275). C'est ainsi que, la même année, sera délivré le brevet portant sur la technique de l'ADN recombinant. La déclaration faite par l'USPTO en 1987 viendra confirmer cette nouvelle tendance en af-

firmant que “*now [...] nonnaturally non-human multicellular living organisms, including animals, [are] patentable*” (*ibid*, p. 275). C’est ainsi que sera délivré en 1988 le brevet sur “la souris de Harvard” qui n’est autre qu’un brevet sur un mammifère génétiquement modifié et que seront délivrés plus tard des brevets sur des séquences partielles de gènes. Désormais toute matière biologique ayant nécessité l’intervention de l’homme peut faire l’objet de droits de propriété.

Coriat & Orsi (2005) soulignent que “l’évolution connue par le régime de droit de propriété intellectuelle sur le vivant est exemplaire, en ce que finalement, de relâchement en relâchement du critère d’utilité, elle aboutit à la dissolution de la distinction entre “découvertes” et “inventions”, (correspondant à la distinction entre recherche de base “amont” et recherche “aval” dans le langage de Arrow, Nelson ou Rai), frontière qui jusque là séparait nettement deux mondes : celui de la production des connaissances, construit comme un monde ouvert (monde dit, selon Dasgupta et David (1994) de l’ “*open science*”) et celui de l’exploitation commerciale des ces découvertes (monde de l’innovation) ou s’affrontent les firmes industrielles” (p. 277).

Les auteurs inscrivent ces changements dans un contexte plus large de volonté des autorités américaines de modifier leur politique publique en faveur d’une propriété intellectuelle qui pourra donner aux entreprises américaines les moyens d’être plus compétitives sur les marchés de la science et de la technologie. C’est ainsi que parallèlement à l’ouverture du champ possible des brevets, les autorités américaines vont également étendre le champ des acteurs susceptibles de déposer des brevets. Les votes du *Stevenson Wydler Act* et du *Bayh-Dole Act* en 1980 rendent désormais possible aux universités et laboratoires de recherche publics de déposer des brevets, de céder des licences exclusives à des entreprises ou encore de former avec ces dernières des *joint ventures*.

Le vote du *Bayh-Dole Act* va considérablement modifier le fonctionnement de la recherche académique avec notamment la mise en place des *Technological Transfer Offices* (TTO). L’un des principaux rôles de ces offices est d’orienter la recherche vers des domaines susceptibles de déboucher le plus rapidement possible sur l’octroi de brevets. Le Congrès américain votera également en 1982 le *Federal Courts Improvement Act* (FCIA) destiné à créer “une instance unifiée d’appel et de recours judiciaire pour tous les cas concernant les “*patents, trademarks, government contacts, tax, and international trade*” (*ibid*, p. 269). Le vote de cette loi est qualifié par les auteurs d’innovation institutionnelle majeure. La création de ces cours d’appel vont donner lieu à un changement dans

l'évaluation des critères de brevetabilité, jugés comme “plus laxiste que les cours fédérales classiques qui leur préexistaient” (*ibid*, p. 269), renforçant ainsi la tendance pro-brevet.

La volonté des autorités américaines de renforcer leur politique publique en matière de propriété intellectuelle au début des années 1980 s'inscrit dans un contexte économique où les entreprises américaines doivent faire face à la concurrence d'entreprises, notamment japonaises, qui parvenaient à mieux exploiter la recherche scientifique américaine (Coriat & Orsi 2005, Orsi 2002, 2001). “Tout se passe en effet comme si, après les fortes pertes de compétitivité connues par l'industrie américaine dans les années 1980, une réaction s'était organisée, dans les domaines technologiques nouveaux⁹, pour permettre aux firmes américaines de se doter, à travers un droit de propriété intellectuelle élargi et durci, d'un accès privilégié aux connaissances de base fournies par le système scientifique américain” (*ibid*, p. 277). Parallèlement à cette nouvelle politique visant à renforcer les droits de propriété intellectuelle, les autorités américaines vont instaurer une série de réglementations financières inédites.

5.1.3.2 Les changements institutionnels en matière de réglementation financière

Les nouvelles réglementations financières vont permettre “la constitution de nouveaux types de marchés financiers spécialisés dans la marchandisation des droits de propriété intellectuelle” (Coriat & Orsi 2005, p. 278). La création des nouvelles entreprises spécialisées dans les biotechnologies sont, comme nous l'avons vu, le résultat d'une collaboration entre chercheurs scientifiques universitaires et sociétés de capital-risque. Financées par le capital-risque, ces nouvelles entreprises doivent à terme, pour convenir aux critères des sociétés d'investissement qui souhaitent récupérer avec profits leurs investissements de départ, déboucher sur leur rachat par une entreprise de plus grande taille ou sur leur introduction en bourse.

Or, le capital de ces nouvelles entreprises ne repose que sur la détention de brevets qui doivent déboucher sur la commercialisation de nouveaux produits et/ou technologies. Jusqu'alors, seul le marché de “gré à gré” (marché “*over the counter*” aux États-Unis) était susceptible de promouvoir ce type d'entreprises, comme pour Genentech. Néanmoins, ce marché de gré à gré reste, en raison du manque de transparence des méthodes de transaction, des longues périodes exigées dans l'exécution des opérations

⁹Coriat & Orsi (2005) montrent de la même manière que pour la brevetabilité du vivant, comment ont évolué les critères de brevetabilité pour les logiciels et programmes d'ordinateurs (*cf.* p. 270-274).

et de son manque de liquidité, un marché peu attrayant pour les investisseurs institutionnels (Orsi 2001). C'est ainsi que la *National Association of Securities Dealers* (NASD), instance qui sous l'autorité de la *Security Exchange Commission* (SEC) veille à la réglementation et à la sécurité des transactions sur le Nasdaq, va instaurer en 1984 l' "Alternative 2".

Cette nouvelle réglementation autorise désormais les entreprises déficitaires mais disposant d'un fort capital intangible (*i.e.* détenant des droits de propriété considérés comme prometteurs) à être cotées sur "le "First Market" du "National Nasdaq Market", c'est-à-dire sur le premier et le plus attractif des marchés du Nasdaq" (*ibid*, p. 279). Cette décision des instances financières est destinée à "assurer une sortie plus aisée des fonds engagés dans les jeunes pousses et de garantir la continuité et l'enracinement du capital-risque dans cette activité de promotion" des entreprises innovantes (*ibid*, p. 279). Par ailleurs, la mise en place de la réglementation 401k ainsi que la modification de la réglementation "prudent man" vont "jouer un rôle clé pour alimenter en ressources ce marché des firmes déficitaires mais innovantes et jugées à haut potentiel" (*ibid*, p. 280).

Plus précisément la réglementation 401k donne naissance aux fonds de pension tels qu'ils existent sous leur forme actuelle, tandis que la modification de la réglementation "prudent man" permet aux fonds de pension d'investir une partie de leurs ressources sur les titres et actifs risqués, pratiques jusqu'alors interdites. Coriat & Orsi (2005) soulignent ainsi qu' "une grande partie des immenses liquidités concentrées dans les fonds de pension, qui prennent leur essor durant cette période, va permettre la promotion par les marchés financiers de centaines de firmes nouvelles dont la vocation est de faire commerce des droits de propriété intellectuelle acquis depuis l'installation du nouveau régime" (p. 280). La combinaison des évolutions des réglementations financières et des réglementations en terme de droits de propriété nous amène à interpréter ces changements en termes de complémentarité institutionnelle.

5.1.3.3 La complémentarité institutionnelle entre DPI/Finance

Les États-Unis au début des années 1980 ont entrepris une série de changements institutionnels destinés à renforcer la compétitivité de leurs industries dans les nouveaux domaines technologiques. La possibilité pour les acteurs de la recherche publique de breveter leur recherche, l'ouverture du champ de la brevetabilité au domaine du vivant et la mise en place de l'Alternative 2 ont créé les conditions institutionnelles favorables

au développement de l'industrie des biotechnologies. La notion de complémentarité institutionnelle est un concept clé de la littérature des "systèmes sociaux d'innovation et de production" (SSIP)¹⁰. L'approche des SSIP est une tentative de dépasser à la fois les approches des "systèmes nationaux d'innovation" (SNI) et les travaux portant sur les "variétés du capitalisme" (Amable 2003, p. 8).

La littérature traitant des SNI se concentre essentiellement sur les différences institutionnelles entre nations dans les processus de création de technologie et d'innovation expliquant à long terme les différences de performance économique. Les travaux portant sur les variétés de capitalisme à travers une approche comparative "s'interrogent sur la façon dont des sociétés dotées d'arrangements institutionnels différents peuvent développer et reproduire cette diversité malgré l'intégration internationale croissante des économies" et comment cette diversité institutionnelle peut conduire à "des différences dans les capacités des économies à être compétitives" (*ibid*, p. 7).

Amable (2003) identifie l'approche des SSIP comme une tentative de dépassement de ces deux approches dans la mesure où "elle est, comme les travaux portant sur les variétés de capitalisme, une approche d'ensemble de l'économie et ne se restreint donc pas aux seules sphères de la science et la technologie dans sa prise en compte des institutions pertinentes [...] (mais) elle accorde cependant une place particulière à l'innovation et à la technique, [...] parce que la compétitivité technologique et plus généralement l'insertion dans la division internationale du travail est un bon révélateur de l'ensemble des influences réciproques entre les structures institutionnelles et les évolutions macroéconomiques. [...] D'autre part, la prise en compte d'institutions au-delà de la sphère restreinte à la science et la technologie signifie qu'on souhaite prendre en compte et analyser des sources de l'innovation en dehors de cette sphère restreinte" (p. 7).

L'approche des SSIP cherche ainsi à comprendre les relations existantes entre les différentes institutions, les différentes formes organisationnelles, d'où le concept de complémentarité institutionnelle qui permet de mettre en évidence les arrangements institutionnels existants. "La complémentarité exprime que chaque arrangement institutionnel dans un domaine est renforcé dans son existence ou son fonctionnement par d'autres arrangements institutionnels dans d'autres domaines" (*ibid*, p. 8). La complémentarité institutionnelle dans son analyse des interactions entre institutions peut ainsi expliquer la différence persistante entre les diverses économies capitalistes et l'existence d'inertie

¹⁰Pour une analyse plus détaillée de ces différents concepts, cf. Amable (2003).

institutionnelle.

Dans le cas qui nous intéresse, il apparaît que les arrangements institutionnels en termes de nouveau régime de droit de propriété intellectuelle et de nouvelles réglementations financières ont constitué un environnement institutionnel favorable à la promotion des entreprises spécialisées en biotechnologie. D'une part, l'ouverture de la brevetabilité aux chercheurs académiques suite au vote du *Bayh-Dole Act* et l'extension de la brevetabilité aux droits du vivant suite à l'arrêt *Chakrabarty* ont favorisé les conditions permettant aux universitaires de créer leur entreprise, dont le capital repose sur la détention de droits de propriété intellectuelle. D'autre part, le vote de l'Alternative 2, la réglementation 401k et la modification de la réglementation "*prudent man*" ont permis de créer les conditions nécessaires à la mobilisation d'un capital financier capable de soutenir la croissance de ces nouvelles entreprises.

La mise en évidence de cette complémentarité institutionnelle permet de comprendre la domination américaine dans le secteur des biotechnologies. Les nouvelles règles établies par les autorités américaines au début des années 1980 ont sans aucun doute contribué à soutenir le développement d'un secteur économique nouveau pour lequel les attentes étaient considérables à la fois d'un point de vue scientifique et d'un point de vue industriel. Ces attentes se sont vues confirmées par le développement considérable des entreprises spécialisées en biotechnologies depuis le début des années 1980 jusqu'à aujourd'hui. Au terme de cette section, nous avons cherché à donner une analyse assez globale de la compréhension de l'entrée des entreprises spécialisées dans les biotechnologies, qui constituent l'un des principaux types d'acteurs de l'industrie pharmaceutique. De la même manière, dans la section qui suit, nous allons analyser le développement des universités où les nouvelles biotechnologies ont émergé.

5.2 Les universités et la commercialisation de la recherche

Les universités, parce qu'elles sont le lieu d'origine des biotechnologies de troisième génération, constituent des acteurs essentiels du processus d'innovation. Les biotechnologies, en raison de leur nature et de leur objet d'application, ont rendu floues dans le domaine biomédical les frontières entre recherche fondamentale et recherche appliquée. La législation autorisant la brevetabilité du vivant, ainsi que le dépôt de brevets issus de

projets financés par les autorités publiques, ont conduit les universités à développer et renforcer la gestion de leur droits de propriété intellectuelle. Le rôle essentiel des droits de propriété intellectuelle comme catalyseur du changement est souligné par Powell & Owen-Smith (1998) citant les propos de Etzkowitz et Webster (1995), selon lesquels “*science and property, formerly independent and even opposed concepts referring to distinctively different kinds of activities and social spheres, have been made contingent upon each other through the concepts of intellectual property*” (p. 257-258). L'évolution des universités vers un renforcement de la gestion de leurs droits de propriété est certainement marquée par le vote du *Bayh-Dole Act*.

Néanmoins, comme le soulignent Mowery et al. (2001), le vote de la loi est davantage une conséquence qu'une cause de l'intérêt que portent les universités aux activités de dépôt de brevets et d'octroi de licences. Les travaux de Mowery (1995), Rosenberg & Nelson (1994) et Mowery (2010) sur l'industrialisation de la R&D et sur les conséquences du *Bayh-Dole Act* aux États-Unis apportent un éclairage des plus intéressants sur l'évolution des liens entre les universités et l'industrie. *The upstream open science*¹¹, telle que la définit Cockburn (2004), a en effet vu ses priorités se modifier au lendemain de la Seconde Guerre Mondiale. Les universités américaines, qui jusque là étaient centrées sur la résolution de problèmes concernant les besoins des économies et des industries locales, se sont tournées activement vers la recherche fondamentale, *i.e.* vers l'appréhension et la compréhension des phénomènes généraux (à l'inverse des universités européennes qui dès leurs origines ont eu pour vocation de faire de la recherche fondamentale).

Comme le précisent Rosenberg & Nelson (1994) “*in contrast with the pre-World War II era when proponents of basic research had to fight hard against a dominant applications orientation, in the environment after World War II 'basic research' became not only respectable, but widely perceived as what the universities ought to be doing.*” (p. 335). Le changement d'orientation des universités américaines résulte d'une politique volontariste des autorités, au lendemain de la Seconde Guerre Mondiale, visant à financer les secteurs de l'économie qui puissent, d'une part, contribuer à la compétitivité américaine et, d'autre part, contribuer à l'amélioration de la vie des individus. Ce changement de perspective est symbolisé par le rapport sur les politiques scientifiques fédérales d'après-guerre rédigé par Vannevar Bush, à la demande du président Roosevelt, *Science: The Endless Frontier*, dans lequel l'auteur considère que la recherche fondamentale constitue la source ultime de la croissance économique (Mowery & Rosenberg 1998, p. 31).

¹¹Correspond à la recherche académique.

Dans ce contexte, les problèmes liés à la défense et à la santé vont devenir les principaux domaines de financement de la recherche universitaire (Rosenberg & Nelson 1994). Le montant des budgets alloués à la recherche dans le domaine de la défense et de la santé vont connaître un taux d'augmentation sans précédent dans les décennies qui suivirent la fin de la Seconde Guerre Mondiale, contrastant ainsi de manière radicale avec la période d'avant guerre (Mowery & Rosenberg 1998, Henderson et al. 1999)¹².

5.2.1 La croissance des budgets

L'augmentation des dépenses publiques dans le domaine de la santé est un fait commun à l'ensemble des pays développés, mais les États-Unis constituent le pays qui y contribue le plus massivement (Henderson et al. 1999). Le graphique 5.2 de l'*American Association for the Advancement of Science* (AAAS) indique l'augmentation significative des dépenses de R&D de 1946 à 2009 dans les domaines associés à la défense et ceux associés à la non défense, dont font partie les dépenses attribuées au NIH. Ce graphique est basé sur les données historiques du budget du gouvernement fédéral¹³. Il montre que jusqu'au début des années 1960, les dépenses associées à la défense étaient plus élevées que dans les autres domaines, ce qui se comprend par l'entrée des États-Unis dans la guerre froide. A partir des années 1960, la part des dépenses associées à la non défense augmente de manière constante. Le graphique 5.3 de l'AAAS concerne uniquement les dépenses fédérales de R&D pour les domaines considérés comme ceux de la non défense. Ce graphique montre la part croissante des dépenses attribuées au secteur de la santé de 1953 à 2009, bien que le domaine spatial dispose de la plus grande part du budget alloué durant les années 1960, en raison de l'objectif de conquête spatiale des États-Unis à cette période.

Ce soutien financier est important en terme de performance de la recherche publique en ce qu'il soulage en partie les universités et autres laboratoires de recherche publics de la contrainte de financement externe nécessaire jusque-là au développement des projets de recherche. Mowery et al. (2001) soulignent ainsi que "*the Second World War transformed the role of U.S. universities as research performers, as well as the sources of their research funding*" (p. 101). C'est ainsi qu'aux États-Unis, le *National Institute of*

¹²Selon Henderson et al. (1999), "*whereas before the war public support for the health related research had been quite modest, after the war it boomed to unprecedented levels, helping to set at the stage for a period of great prosperity*" (p. 271).

¹³Le graphique indique les dépenses en milliards de dollars converties en dollars constant selon l'année de référence fiscale 2008.

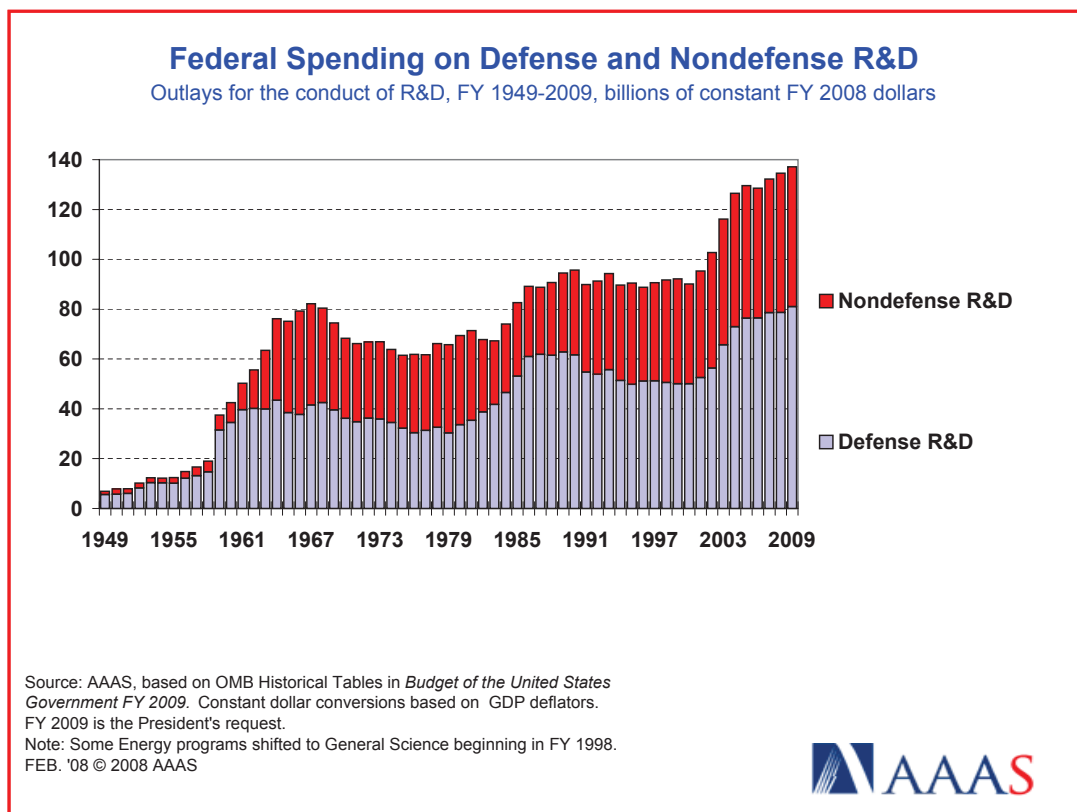


Figure 5.2: Dépenses fédérales de R&D dans les domaines de la Défense et hors Défense

Health sous la charge du *Department of Health and Human Services* (qui deviendra le *Health Education Welfare Department*) devient la principale source de financement de la recherche biomédicale. Au Royaume-Uni, ce sont le Département pour la Santé et le Département pour l'Éducation et la Science, à travers notamment le "*Medical Research Council*" (MRC) qui sont les principales agences gouvernementales dans ce domaine. Dans le cas de la France, les institutions publiques en charge de la recherche biomédicale sont principalement le CNRS et plus particulièrement l'INSERM créée en 1964. En Allemagne, le "*Deutsche Forschungsgemeinschaft*" (DFG) et le "*Max Planck Gesellschaft*" (MPG) étaient les principales institutions en charge de la recherche jusqu'à la mise en place du Ministère de la Science et de la Technologie en 1972 (Henderson et al. 1999, 277-278).

L'augmentation des dépenses publiques allouées au secteur de la santé stimule la recherche académique. La nature désormais fondamentale de la recherche académique ne signifie pas pour autant qu'elle se désintéresse de la résolution de problèmes pra-

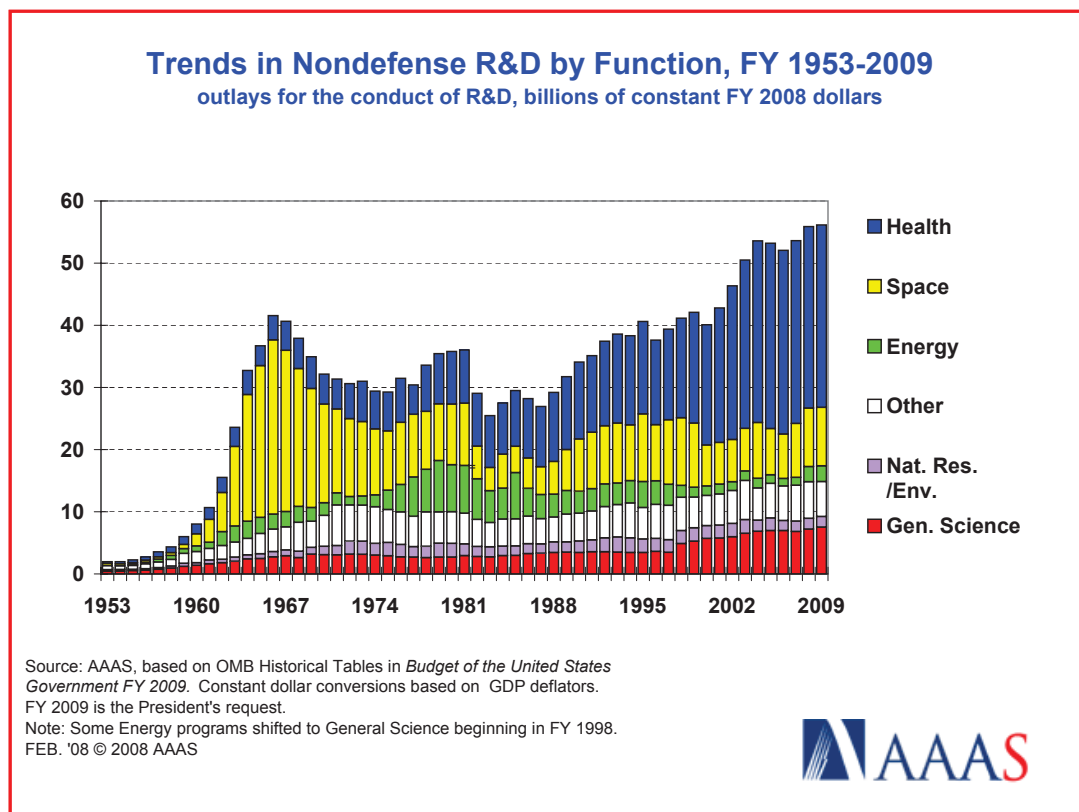


Figure 5.3: Tendances des budgets de R&D hors Défense par secteur

tiques (Rosenberg & Nelson 1994, Mowery et al. 2001). Bien au contraire, la recherche académique, en raison de sa compréhension fondamentale des phénomènes, cherche à fournir des éléments de réponse à des problèmes majeurs de société tels que le combat contre le cancer ou l'HIV. En raison du caractère pratique de la science médicale, les activités de dépôts de brevets et d'octroi de licences étaient des pratiques qui existaient bien avant le vote du *Bayh-Dole Act*. En effet, durant la période 1900-1940, les projets de recherche des universités américaines étaient orientés vers les besoins des économies et des industries locales, donnant lieu à collaborations intensives entre les universités et les industries¹⁴.

Les travaux récents de Furman & MacGarvie (2007) confirment cette analyse dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Leurs résultats empiriques montrent que durant

¹⁴Rosenberg & Nelson (1994), Mowery & Rosenberg (1998) décrivent de nombreux exemples d'industries dans lesquelles les universités ont joué un rôle moteur dans la commercialisation de nombreuses inventions au début du vingtième siècle.

la période 1927-1946, la proximité géographique des laboratoires de recherche académique et industriel était associée à une probabilité plus grande que les firmes adoptent des programmes de recherche et collaborent avec les universités. Réciproquement, cette proximité géographique incitait les universités à mettre en place des programmes de recherche dans le domaine de la chimie. L'existence de ces liens entre universités et industrie pousse les universités à développer la gestion de leurs droits de propriété dans la perspective d'obtenir des ressources financières supplémentaires.

5.2.2 Une tendance antérieure au *Bayh-Dole Act*

Les débats politiques sur l'activité de dépôts de brevets par les universités ont été nombreux tout au long du vingtième siècle (Mowery & Sampat 2001*b*). Jusqu'au début des années 1930, les universités étaient assez réticentes à déposer des brevets en raison du manque d'éthique que cela pouvait signifier pour leurs établissements. Mais la grande dépression des années 1930 et le manque de revenus ont poussé certaines universités à réviser leur politique. L'Université du Wisconsin fut l'une des premières à déposer des brevets. En raison de résistances, l'université décide de créer le *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF) qui justifie les inquiétudes et qui pousse par la suite d'autres universités à privilégier d'autres politiques de gestion de leurs droits de propriété intellectuelle. C'est ainsi que le MIT choisira d'externaliser la gestion de ses droits de propriété et d'en confier en 1937 la charge à la principale institution administrant les DPI des universités : la *Research Corporation* fondée en 1912 (Mowery & Sampat 2001*b*)¹⁵.

A la fin des années 1930, douze des seize universités considérées comme les meilleures aux États-Unis ont instauré une politique de gestion de leurs droits de propriété intellectuelle, avec une nette préférence pour une gestion externalisée plutôt qu'une gestion en interne (Mowery & Sampat 2001*b*, p. 789). La plupart des universités ayant instauré une gestion de leurs droits de propriété restaient néanmoins fortement réticentes à l'activité de brevets et ceci plus particulièrement dans le domaine de la médecine. Toutefois, ces dernières, à l'exception de l'Université de Chicago, considéraient qu'en cas de circonstances exceptionnelles, y compris dans le domaine médical, le dépôt de brevets pouvait être nécessaire afin de pouvoir assurer un contrôle sur leurs recherches (*ibid.*)

L'augmentation des fonds budgétaires destinés à la recherche dans les années 1940

¹⁵Pour une étude détaillée de la gestion des droits de propriété intellectuelle par la Research Foundation, se référer à Mowery & Sampat (2001*a*).

donne lieu à un changement d'orientation des politiques de brevets menées par les universités. Mowery & Sampat (2001*b*) expliquent les causes de ce changement en raison, d'une part, de l'étendue des domaines de recherche qui accroissent la probabilité de breveter une invention et, d'autre part, de la volonté des sponsors gouvernementaux finançant la recherche de développer une réelle politique de droits de propriété intellectuelle (p. 790). Toutefois, les universités continuent de privilégier une gestion externe de leurs droits de propriété, via principalement la *Research Corporation* et la mise en place des "*Invention Administration Agreements*" (IAA). Mowery & Sampat (2001*b*) montrent qu'en 1946, seules 6 institutions disposaient d'IAA, ce chiffre passant à 37 institutions en 1950, 122 en 1960, 219 en 1970 et 278 en 1979 (p. 792). C'est à partir des années 1960 que les universités vont s'orienter vers une véritable politique de gestion des droits de propriété.

Les dépenses gouvernementales bien que s'étant intensifiées au lendemain de la guerre, connaissent un taux de croissance sans précédent dans les années 1960-1970 et dans les décennies qui suivirent jusqu'à aujourd'hui. Le graphique 5.4 de l'AAAS issu des données sur les fonds fédéraux attribués à la R&D publiés par la *National Science Foundation* (NSF) présentent les dépenses de recherche fédérales de 1970 à 2004 dans les différentes disciplines. Les dépenses destinées aux sciences de la vie s'intensifient à la fin des années 1980 et les années 1990, en raison du déclin des dépenses associées à la défense (notamment dans les sciences de l'ingénierie et de la physique) du fait de la fin de la guerre froide. De plus, les dépenses sont effectuées à travers le NIH qui accroît l'attribution de son budget à la recherche académique. Mowery (2009) précise ainsi que "*by 2006, at most US universities with academic medical centers, the NIH had become the largest single source of research funding*" (p. 30). Cette augmentation massive des dépenses gouvernementales va transformer la nature de la recherche faite au sein des universités et spécialement dans la recherche biomédicale qui accroît l'intérêt de nombreuses universités à gérer leurs droits de propriété (Mowery et al. 2001).

Cette augmentation des dépenses dans le secteur biomédical dans les décennies 1960 et 1970 contribue à l'émergence des biotechnologies de troisième génération, dont les applications commerciales vont susciter un vif intérêt dans la sphère industrielle. Les enjeux commerciaux des biotechnologies vont pousser les universités à repenser la gestion de leurs droits de propriété. Alors que cette gestion était principalement déléguée à une institution externe, de nombreuses universités vont désormais privilégier une gestion en interne de leurs brevets et des licences à attribuer. Ce changement de gestion par les universités est marqué par l'augmentation croissante du nombre de création de TTO (Technological

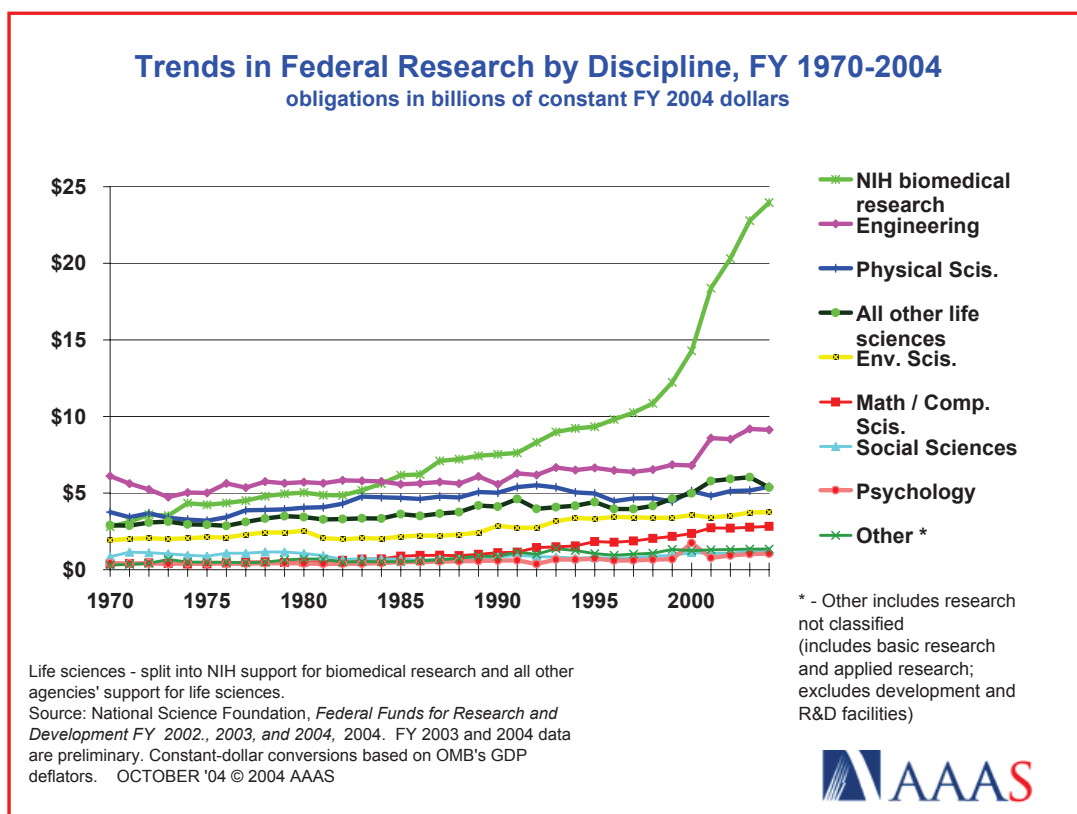


Figure 5.4: Tendances des dépenses fédérales par discipline

Transfer Offices), qui ont pour but d'identifier les projets de recherche ayant un potentiel commercial et de déterminer les stratégies en vue de leur commercialisation.

La volonté des universités de gérer activement et efficacement leurs droits de propriété intellectuelle les pousse à revendiquer davantage de flexibilité dans les règles d'attribution de brevets et d'octroi de licences, qui nécessitaient jusqu'alors une négociation au cas par cas. Face à la demande croissante des universités, les agences fédérales mettent en place les "*Institutional Patents Agreements*" (IPAs), qui instaurent un début de politique générale pour l'activité de brevetabilité des universités. L'instauration des IPAs élimine la négociation au cas par cas et facilite l'octroi de licences exclusives. Néanmoins, des incertitudes demeurent du fait de la nécessaire négociation entre les sponsors fédéraux et les universités sur l'issue des brevets déposés. C'est ainsi qu'à la fin des années 1970, seuls le NIH et l'agence HEW (*Health Education and Welfare*) ont créé des programmes d'IPAs. Par ailleurs, le HEW commence à émettre des doutes quant à l'octroi de licences exclusives sur les brevets issues de la recherche académique.

C'est dans ce contexte d'incertitude et de manque de politique générale de brevetabilité que les universités et d'autres institutions, dont la *Research Corporation*, vont revendiquer une réelle politique globale dans le but de favoriser et faciliter leurs activités de dépôts de brevets et de licences (*ibid*, p. 795). Ces revendications donneront lieu en 1980 au vote du *Bayh-Dole Act*. Comme le soulignent Mowery & Sampat (2005), "*lobbying by US research universities was one of the several factors behind the passage of the Bayh-Dole Act in 1980. The Act therefore is as much an effect as a cause of expanded patenting and licensing by US Universities during the post-1960 period*" (p. 119). La commercialisation de la recherche par les universités américaines est une tendance, qui comme nous venons de le voir, est antérieure au vote du *Bayh-Dole Act* et qui s'accroît principalement durant les années 1970. Néanmoins, en raison de l'uniformisation, le vote de la loi facilite la démarche des universités dans la gestion de leurs droits de propriété intellectuelle en remplaçant les négociations entre agences fédérales et universités *via* les IPA. Ce vote affirme également le soutien du Congrès à l'autorisation de délivrer des licences exclusives sur des brevets issus de la recherche financée par les fonds publics (Mowery & Sampat 2005, Mowery 2010). Le vote de cette loi s'inscrit dans une tendance générale de la volonté des autorités américaines de soutenir la croissance économique dans les années 1980. Le renforcement des modalités d'attribution et de gestion des droits de propriété intellectuelle est destiné à favoriser le transfert technologique entre les acteurs de la science fondamentale et les acteurs de la science appliquée.

5.2.3 La prépondérance des activités de dépôts de brevets et d'octrois de licences dans le domaine biomédical

Suite au *Bayh-Dole Act*, la tendance qui prévalait dans les années 1970 pour les activités de dépôt de brevets par les universités va se renforcer et s'accroître dans les années 1980. Le tableau 5.1 tiré de l'article de Mowery et al. (2001) montre l'augmentation croissante du nombre de brevets délivrés aux universités entre 1969 et 1997. Alors que le nombre de brevets augmente d'environ 40% entre 1969 et 1979, il augmente de près de 365% entre 1979 et 1989 et d'environ 98% entre 1989 et 1997. Les auteurs précisent également que durant la période 1975-1990, le ratio brevets U.S. sur dépenses de R&D des universités dans le domaine biomédical double presque passant de 57 brevets en 1970 à 96 brevets en 1990 par milliard de dollars constants de dépenses en R&D, tandis que ce même ratio calculé pour l'ensemble des brevets U.S. décroît passant de 780 en 1970 à 429 en 1990 (*ibid*, p. 104).

Les activités de licences de brevets augmentent parallèlement se traduisant par le nombre croissant d'universités créant des TTO. Powell et al. (2007) citant les chiffres de Mowery & al. (2004) indiquent que l'on comptait moins de 20 TTO à la fin des années 1970 et que l'on en comptait plus de 200 au début des années 2000 (p. 124). La création en 1974 de la *Society of University Patent Administrators* (SUAP), qui deviendra par la suite l'*Association of University Technology Managers* (AUTM), est destinée à accompagner ces offices dans le transfert technologique entre les institutions publiques et les entreprises, à travers des stages, des conférences et la publication de rapports. L'AUTM qui ne comptait que 75 membres en 1974 en compte aujourd'hui plus de 3500 à travers le monde.

Year	1969	1974	1979	1984	1989	1994	1997
Number of U.S. patents	188	249	264	551	1228	1780	2436

Sources: USPTO (1998), (Mowery et al. 2001)

Tableau 5.1: Brevets délivrés à des universités et collèges américains, 1969-1997 (année de délivrance du brevet)

Le nombre de brevets délivrés aux institutions publiques augmente considérablement à partir des années 1970. Bien que les universités américaines ont considérablement accru leurs activités de brevets depuis 1981, les données du tableau 5.1 indiquent que cette croissance constituait davantage l'accélération d'une tendance qui existait avant le vote du *Bayh-Dole Act*. Le tableau 5.2 tiré de l'article de Powell & Owen-Smith (1998) décrit les classes technologiques dans lesquelles les universités ont déposé des brevets sur deux périodes de temps : de 1962 à 1973 et de 1989 à 1994. Les chiffres indiquent, d'une part, l'augmentation du nombre de brevets déposés par les universités dans l'ensemble des classes technologiques entre les deux périodes et, d'autre part, la domination des classes technologiques liées aux sciences de la vie (à savoir les classes 435, 514 et 424).

La prépondérance des brevets dans le domaine biomédical résulte des enjeux commerciaux qui découlent de l'exploitation des biotechnologies de troisième génération. Les universités pionnières dans le domaine désirent s'approprier les résultats de leur recherche et bénéficier des ressources financières qui en découlent. Le contexte d'intensification de brevets délivrés dans les biotechnologies au cours des années 1980 et 1990 fait écho à la période 1930-1940 durant laquelle les universités déposent de manière croissante des

Class		Number of patents
1969-1973		
73	Measuring and testing	56
128	Surgery	32
435	Chemistry: molecular biology and microbiology	31
424	Drug: bio-affecting and body treating compositions	31
204	Chemistry: electrical and wave energy	28
514	Drug: bio-affecting and body treating compositions	27
56	Harvesters	26
423	Chemistry of inorganic compounds	25
324	Electricity: measuring and testing	23
310	Electrical generations and motors	23
1989-1994		
435	Chemistry: molecular biology and microbiology	863
514	Drug: bio-affecting and body treating compositions	789
424	Drug: bio-affecting and body treating compositions	518
128	Surgery	306
250	Radiant energy	241
530	Chemistry: peptides or proteins	229
324	Electricity: measuring and testing	192
204	Chemistry: electrical and wave energy	188
364	Electrical computers and data processing systems	178
73	Measuring and testing	171

Sources: National Science Board [1996, p. 252-253] tiré de l'article de Powell & Owen-Smith (1998)

Tableau 5.2: Classes technologiques des brevets les plus protégés par les universités

brevets dans le domaine de la chimie, considérée alors comme une science fondamentale dont les applications commerciales sont multiples et qui conduit à une intensification des collaborations entre les universités et les industriels de la chimie¹⁶. Les travaux de Mowery et al. (2001) sur les activités de recherche, de dépôt de brevets et d'octroi de licences de trois universités - l'Université de Columbia, l'Université de Californie et l'Université de Stanford - montrent que ces activités résident principalement dans le domaine biomédical et plus particulièrement dans les biotechnologies.

En ce qui concerne l'Université de Columbia, durant la période 1981-1995, 75% des 877 inventions divulguées relèvent du domaine biomédical, parmi lesquelles 60% sont des inventions qualifiées de biotechnologiques. Sur ces 877 inventions, 45% ont donné lieu à la délivrance d'un brevet, et près de 70% ont fait l'objet d'une licence (p. 106). L'Université de Californie voit ses activités de DPI augmenter durant la période 1974-1988, avec un pic dans les années 1978-1979, qui correspond à la période durant laquelle le brevet de l'ADN recombinant fut délivré (1978). Durant la période 1975-1979, les inventions relevant du domaine biomédical comptent pour 33% de l'ensemble des inventions divulguées, pour 60% des brevets délivrés et pour 59% des licences générant des revenus positifs. Durant la période 1984-1988, cette tendance se confirme et s'accroît dans la mesure où les inventions dans le domaine biomédical comptent pour 60% des découvertes, 65% des brevets délivrés et pour 74% des licences attribuées (p. 111). Concernant l'Université de Stanford, le nombre d'inventions dans le domaine biomédical augmente fortement dans les années 1977-1980 passant d'une dizaine d'inventions en 1978 à une cinquantaine d'inventions en 1980, puis tendra à décroître à partir de l'année 1983 jusque dans les années 1990. Le nombre de brevets délivrés augmente à partir de l'année 1982 pour atteindre un pic en 1988 représentant environ un tiers de l'ensemble des brevets délivrés. Les activités de licence, quant à elles, connaissent une progression durant la période 1975-1990, bien que cette progression fluctue beaucoup plus fortement que pour l'Université de Californie (p. 112-114).

Les tendances de ces trois universités dans leurs activités de recherche, de dépôt de brevets et d'octroi de licences correspondent à la nature des changements qui s'opèrent au sein de la recherche scientifique avec l'émergence des biotechnologies de troisième génération dans les années 1970. Le potentiel commercial des nouvelles biotechnologies dans les industries de la chimie, de l'agriculture ou encore de la pharmacie les poussent à devenir de

¹⁶Cf. Rosenberg & Nelson (1994) pour une analyse plus détaillée des liens entre les industriels et les universités dans le domaine de la chimie.

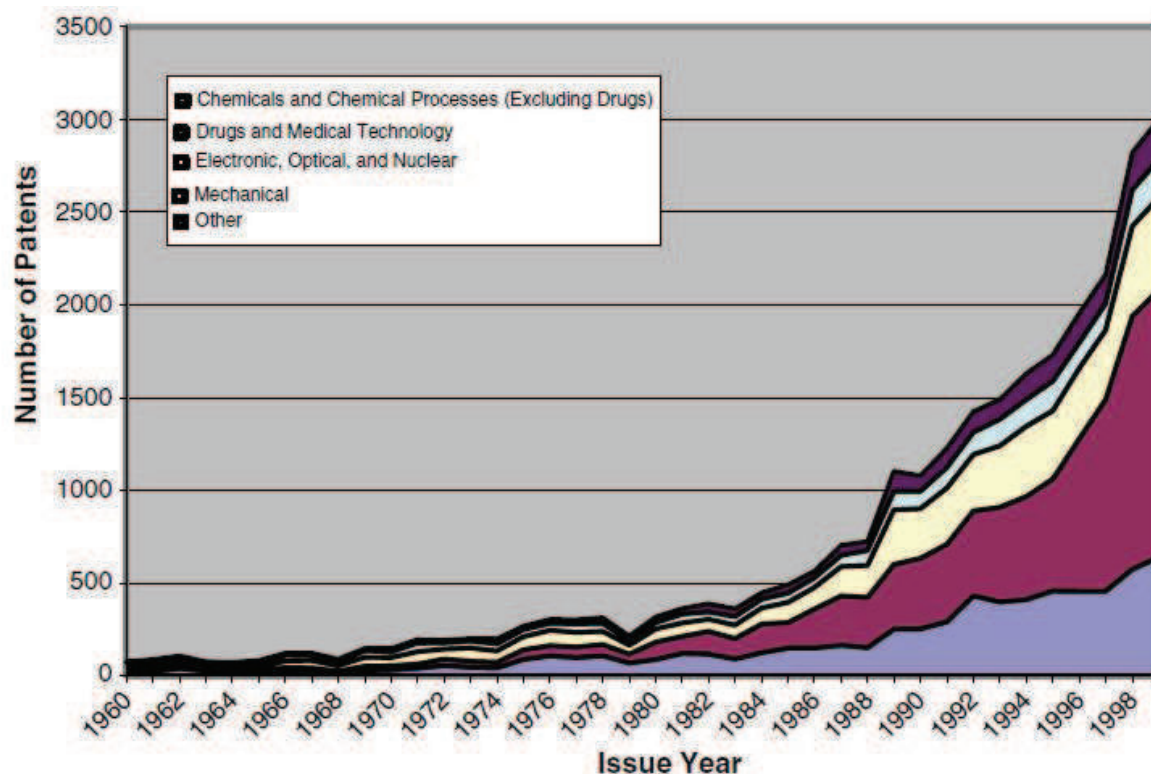
plus en plus agressives dans leur volonté de protéger leurs découvertes afin de bénéficier des retours financiers de leurs recherches.

La nature des changements technologiques et l'aide massive du gouvernement fédéral dans la recherche fondamentale transforment la nature de la recherche effectuée au sein des universités. Les propos de Mowery & Sampat (2005) attestent de l'importance de cette tendance : *“The increased share of biomedical disciplines within overall federal academic R&R funding, the dramatic advances in biomedical science that occurred during the 1960s and 1970s, and the strong industrial interest in the results of this biomedical research, all affected the growth of university patenting during this period”* (p. 121). Le graphique 5.5 montre l'augmentation de l'activité de brevets pour les meilleures universités américaines durant la période 1960-1999 et la prépondérance de ces activités dans le domaine des médicaments et des technologies médicales à partir des années 1980 par rapport aux autres domaines scientifiques (la chimie et les procédés chimiques, l'électronique, l'optique et le nucléaire, la mécanique et autres).

La décision d'accorder de manière uniforme des brevets issus de la recherche financée par des fonds publics et d'octroyer des licences exclusives réside dans la volonté des autorités américaines de permettre à leurs industries de bénéficier des résultats de la recherche menée au sein de leurs universités. Les défenseurs de cette politique considéraient qu'une faible propriété intellectuelle n'incitaient pas les industriels à financer et à collaborer avec les institutions publiques en raison du risque de ne pas bénéficier en totalité du retour sur leurs investissements, conduisant ainsi à une sous-exploitation des connaissances et des technologies potentiellement commercialisables. Les universités encore réticentes à la brevetabilité de leurs recherches, notamment dans le domaine biomédical, franchissent le pas suite au vote du *Bayh-Dole Act* en 1980, bien que, comme nous l'avons vu, cette tendance s'accroît principalement dans les années 1970, en raison de la nature même des biotechnologies sources de nombreuses applications industrielles. Ceci nous amène à considérer plus particulièrement les transferts technologiques entre les universités et les grandes entreprises pharmaceutiques.

5.2.4 Le transfert technologique entre universités et Big Pharma

Comme le soulignent Powell et al. (2007) *“the commercialization of science has become not just acceptable, but a key part of the mission of U.S. universities”* (p. 125). L'impact de la recherche académique sur la R&D industrielle a fait l'objet de plusieurs travaux,



Source : Mowery & Sampat (2005)

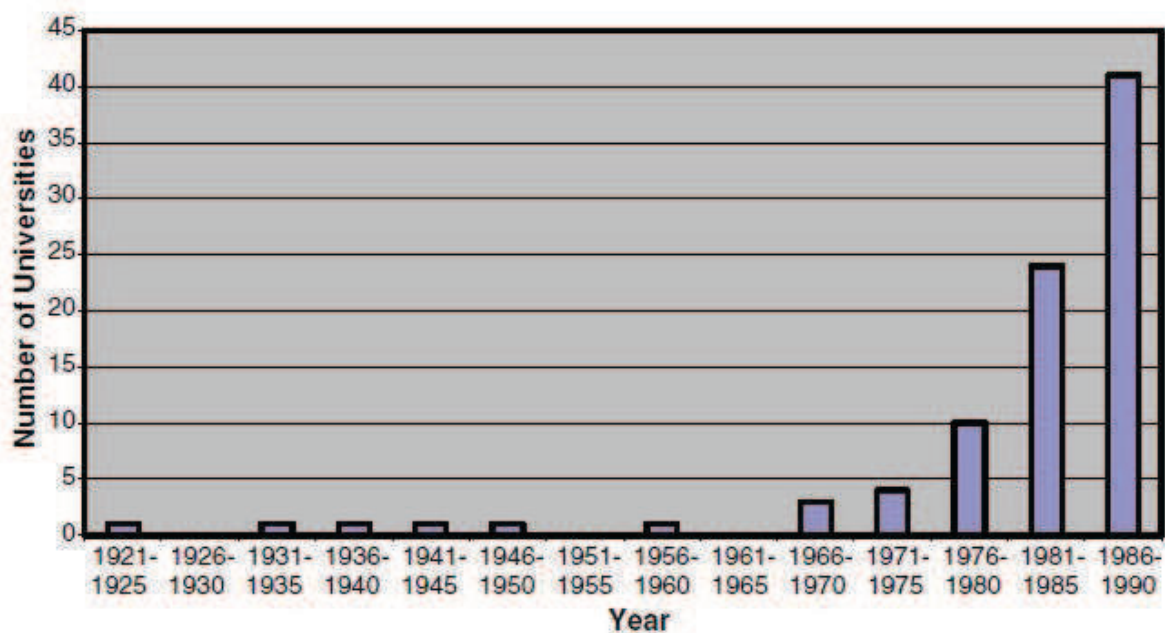
Figure 5.5: Domaine technologique des brevets déposés par l'Université de Carnegie, 1960-1999

dont ceux de Mansfield (1991), Jaffe (1989) et Cohen et al. (2002), qui soulignent la spécificité de l'industrie pharmaceutique dans ce domaine. L'industrie du médicament est, en effet, en lien direct avec la recherche fondamentale. La découverte d'une nouvelle molécule, par exemple, par un laboratoire de recherche publique susceptible d'avoir un effet thérapeutique dans les maladies cancéreuses est d'un grand intérêt pour les grandes entreprises pharmaceutiques.

Le graphique 5.6 indique le nombre d'entrée d'universités dans les activités de brevets et de licences mesuré par le nombre de salariés employés à temps plein dans les activités de transfert technologique sur la période 1921-1990 (Mowery & Sampat 2005)¹⁷. Ce graphique indique l'augmentation de ces activités de transfert technologique à la fin des années 1960 qui ne cesse de s'accélérer par la suite, avec un nombre d'entrées qui double dans les années 1981-1985 par rapport à la période précédente 1976-1980 et qui double presque à nouveau pour la période 1986-1990, périodes qui correspondent à l'émergence

¹⁷Les auteurs utilisent des données issues d'une enquête menée par l'AUTM (1998).

des biotechnologies de troisième génération.



Source : Mowery & Sampat (2005)

Figure 5.6: Années d'entrée dans les activités de transfert technologique

Les travaux analytiques et empiriques des années 1980-1990 (Kline & Rosenberg 1986, Jaffe 1989, Nelson 1990, Mansfield 1991, Rosenberg & Nelson 1994, entre autres) traitant du processus d'innovation remettent en cause le modèle linéaire d'innovation, selon lequel la recherche industrielle suit le schéma suivant : recherche - développement - production - marketing, la recherche fondamentale étant faite en amont par les institutions publiques pour être ensuite transformée en recherche appliquée par les industriels. La remise en cause de ce modèle met en évidence que le processus d'innovation est bien plus complexe du fait de l'existence d'interactions entre les différentes étapes du processus d'innovation et de la nécessité de *feedback* entre chacune d'entre elles. La citation de Cohen et al. (2002) résume l'enseignement tiré de ces différents travaux portant sur les processus d'innovation : *“from this research, we learned that, while upstream research can spawn new research projects, downstream technical advances can also investigate and shape upstream research. Moreover, innovative efforts are often guided by perceptions of need and demand, although more fundamental understandings will often then shape how and with what success those efforts proceed”* (p. 3).

Les travaux de Cohen et al. (2002) reposent sur l'utilisation de la base de données du Carnegie Mellon Survey afin d'évaluer l'influence de la recherche publique sur la R&D industrielle. Cette base de données est le résultat de questionnaires portant sur les activités de gestion de la R&D par les managers d'industries manufacturières. L'étude porte notamment sur l'utilisation qui est faite de la recherche publique à la fois en termes de nouveaux et d'achèvement de projets de R&D durant les trois premières années qui précèdent le projet. Pour chacune de ces fonctions les auteurs distinguent 6 facteurs susceptibles d'influencer la R&D industrielle : la recherche publique (provenant des universités et des autres laboratoires de recherche publique), les concurrents, les fournisseurs, les consommateurs, les consultants et contrats de R&D entre firmes, les coentreprises ou coopératives et les chaînes de fabrication propres aux firmes. Les résultats montrent la spécificité de l'industrie pharmaceutique dans laquelle l'influence de la recherche publique est essentielle, contrairement aux autres secteurs de l'industrie dans lesquels le retour des consommateurs et la chaîne de fabrication propre à la firme constituent les principales sources de nouveaux et d'achèvements de projets de R&D. Un autre volet de leur travaux porte sur le domaine de la recherche publique qui contribue le plus à la R&D des industries¹⁸ et ceci dans les 10 années qui précèdent les projets de recherche. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, le domaine de la biologie se révèle essentiel avec 64% des réponses attestant de la contribution de ce domaine scientifique pour leurs projets de R&D (p. 10).

Un dernier volet de la recherche, qui nous paraît essentiel au vu de la spécificité de l'industrie pharmaceutique, concerne les différents canaux de transfert d'information entre recherche académique et recherche industrielle. Les canaux identifiés sont : les publications et rapports, les échanges informels, les conférences et réunions publiques, les contrats de recherche, les activités de consulting, les coentreprises et coopératives, l'échange de personnel, l'emploi de nouveaux diplômés, les brevets et les licences. Une nouvelle fois, l'industrie pharmaceutique fait figure d'exception, dans la mesure où c'est la seule industrie dans laquelle les brevets constituent l'un des plus importants canaux de transfert d'information, contrairement à l'ensemble des autres industries pour lesquelles les publications et rapports, les réunions publiques et les conférences sont identifiées comme les plus importants canaux de transfert d'information. 50% et 34% des réponses

¹⁸Les domaines émis dans le questionnaire sont : la biologie, la chimie, la physique, l'informatique, la science des matériaux, les sciences de la santé et médicale, l'ingénierie de la chimie, l'ingénierie de l'électronique, l'ingénierie mécanique et les mathématiques

attestent respectivement que les brevets et les licences constituent un des canaux les plus importants (p. 17). Néanmoins, les échanges d'information et les canaux de l'*open science*, à savoir les publications et rapports, les réunions publiques et les conférences sont considérés comme importants à l'image des autres industries. Les travaux de Cohen et al. (2002) mettent en évidence que les relations entre recherche académique et recherche industrielle dans l'industrie pharmaceutique diffèrent des autres industries à haute intensité de connaissances du fait de la spécificité des connaissances produites et du processus d'innovation, long et coûteux.

Au vu de cette section, il apparaît que la nature des changements technologiques qui se sont opérés dans le domaine biomédical avec l'émergence des biotechnologies de troisième génération est à l'origine d'une intensification des activités de commercialisation de la science par les universités. Les découvertes scientifiques majeures de ces dernières décennies sont le résultat de l'augmentation des finances publiques allouées à ce domaine de recherche considéré par les autorités publiques comme un enjeu de société. Si, à la lumière des travaux de Cohen et al. (2002), les brevets et les licences constituent des canaux de transfert technologique essentiels dans l'industrie pharmaceutique, il n'en est pas de même pour les autres industries manufacturières. Aussi, serait-il nécessaire de questionner la viabilité de l'uniformisation des lois concernant la commercialisation de la science à tous les domaines de recherche. Certains travaux récents, notamment ceux de Mowery & Sampat (2005), Geuna & Nesta (2006), Powell et al. (2007), et Lissoni et al. (2007), posent cette question et les résultats laissent présumer un certain scepticisme quant à la généralisation de la commercialisation de la science. En effet, de nombreux pays européens désireux de suivre le modèle américain ont renforcé les possibilités de commercialisation de la science pour leurs universités, sans considérer le caractère idiosyncratique du système universitaire américain datant du début du vingtième siècle.

Dans cette seconde section, nous avons montré en quoi l'évolution de la commercialisation de la recherche par les universités s'est intensifiée avec l'émergence des nouvelles biotechnologies et les liens qui existent entre les universités et les grandes entreprises pharmaceutiques. Dans la section qui suit, nous traitons plus particulièrement des grandes entreprises pharmaceutiques, dont l'organisation des activités de R&D va se trouver transformée suite à l'émergence des biotechnologies.

5.3 Le modèle chandlerien des Big Pharma

The downstream Big Pharma, comme la qualifie Cockburn (2004) correspond à de grandes entreprises largement intégrées qui ont su, depuis la fin de la Première Guerre Mondiale, investir massivement dans le processus de R&D et développer en interne des capacités et des compétences organisationnelles leur permettant de produire à grande échelle. Comme le soulignent Henderson et al. (1999) “*the organizational capabilities developed to manage the process of drug development and delivery - competencies in the management of large-scale clinical trials, the process of gaining regulatory approval, and marketing and distribution - [...] appear to have acted as powerful barriers to entry into the industry*” (p. 275). Le développement des techniques de “*mass random screening*” durant la période d’après-guerre s’est traduit par l’accroissement de leur pipeline de molécules et par la mise sur le marché de nombreux blockbusters.

Cette technique de “*mass random screening*” basée sur des connaissances fortement tacites est l’un des principaux facteurs de l’existence des barrières à l’entrée dans ce secteur (*ibid*). La réussite des grandes entreprises pharmaceutiques réside également, comme le précise Cockburn (2004), dans le fait que les investissements massifs et durables dans le processus de R&D, les actifs marketing, et les capitaux humain et organisationnel ont largement été financés par le *cash flow* interne, procurant ainsi aux firmes un fort avantage concurrentiel (p. 14). Ceci nous amène à considérer plus précisément la structure organisationnelle des grandes entreprises pharmaceutiques, principaux producteurs de médicaments.

5.3.1 L’adoption de la forme M par les Big Pharma

La nature de ces grandes entreprises fait écho aux analyses de Chandler (1962, 1990) traitant de la firme moderne dans la société industrielle. Les récents travaux de l’auteur s’attachent à étudier les industries de haute technologie, que sont les industries de l’électronique, l’informatique, la chimie et la pharmacie. Chandler (2005) exprime son intérêt pour l’étude de ces industries ainsi : “*I examine manufacturing industries that led to new opportunities to commercialize, and bring to public use, products based on new scientific learning. To me, these are central events in business history.*” (p. 595-596). La forme d’organisation prévalant jusque dans les années 1910 était l’organisation centralisée pour une majorité d’entreprises américaines dans les domaines de l’acier, du pétrole, de l’alimentation, de la chimie, des équipements électroniques et bien d’autres industries

manufacturières (Chandler 2006, p. 6). L'analyse historique de l'auteur montre comment l'avènement de la Première Guerre Mondiale conduit les entreprises à remplacer leur organisation basée sur un modèle centralisé par ce qu'il a appelé la structure multidivisionnelle (forme M).

Historiquement, la toute première entreprise ayant adoptée cette nouvelle forme d'organisation est l'entreprise *Du Pont*¹⁹ en raison de la nécessité de développer de nouvelles capacités de production et de distribution au lendemain de la Première Guerre Mondiale. Cette structure multidivisionnelle repose sur la création de plusieurs divisions autonomes avec leurs propres *integrated learning base*²⁰ pour chaque ligne de produits nécessitant d'intégrer les étapes de R&D, de production, de marketing et de distribution. Cette innovation organisationnelle repose ainsi sur la capacité d'administration des managers de ces différentes divisions en charge des profits et pertes de leurs divisions. Comme le précise Chandler (2006), "*they were accountable for building and maintaining the company's capabilities in their related but different product paths*" (p. 9).

L'adoption de cette forme organisationnelle résulte de l'existence de problèmes de transfert d'information liés à la forme centralisée qui, du fait de la complexité de l'entreprise, rend difficile la coordination des différentes activités. Ainsi, la structure multidivisionnelle "permet de définir des sous-ensembles relativement indépendants entre lesquels les interactions et les circulations d'informations pourront être limitées" (Coriat & Weinstein 1995, p. 68). Au-delà de la création de divisions autonomes, la structure multidivisionnelle se caractérise par la création d'une structure hiérarchique, *i.e.* d'une direction générale ayant pour fonctions : "l'identification d'activités séparables, leur attribution d'un statut de quasi-autonomie (sous-forme de centres de profits, la surveillance et l'évaluation de leurs performances), l'attribution de récompenses et de pénalités, l'allocation interne des ressources et la mise en œuvre des décisions stratégiques (acquisitions, cessions ...)" (*ibid*, p. 69). Selon Coriat & Weinstein (1995), cette forme organisationnelle "peut se lire comme un arrangement institutionnel qui assure de manière contractuelle la protection et la cohésion de l'organisation" (p. 69).

L'industrie pharmaceutique moderne s'est créée entre les années 1880 et 1920. Cette transformation fut initiée par les entreprises chimiques allemandes à la fin du dix-neuvième

¹⁹L'entreprise Du Pont était à l'origine une usine de fabrication de poudre à canon qui à partir des années 1900 se diversifie dans le secteur de la chimie.

²⁰Nous reviendrons sur cette notion dans la section 5.3.2 qui suit.

siècle suite aux progrès effectués dans le domaine de la chimie et de la biologie à cette période. Les entreprises pionnières dans ce domaine furent les grandes entreprises chimiques *Bayer* et *Hoechst* qui, en intégrant la biologie à leur base de connaissances, commercialisèrent les premiers médicaments issus de la chimie organique. Très rapidement, ces deux entreprises commercialisèrent leurs produits sur le marché mondial avec l'implantation de nouvelles structures de production et de marketing aux États-Unis. Les entreprises *Merck* et *Schering* feront de même, ainsi que l'entreprise suisse *Hoffman La Roche*. En développant leurs propres infrastructures et capacités techniques de production, ces entreprises deviennent les leaders sur le marché mondial du médicament et vont jouer un rôle majeur dans la création de l'industrie pharmaceutique américaine (Chandler 2005). Chandler (2006) souligne ainsi que “*as a result, the first-movers in the high-technology chemical and pharmaceutical industries created, as Joseph Schumpeter wrote in 1942, a “market structure involving large firms with a considerable degree of market power” which is “the price that society must pay for rapid technological progress”*” (p. 9)²¹.

L'industrie pharmaceutique américaine s'était également développée dans les années 1880, mais les produits pharmaceutiques commercialisés différaient de ceux de leurs concurrents allemands. Les entreprises pharmaceutiques américaines spécialisées dans la vente de produits OTC (*over-the-counter*)²² furent pionnières dans le développement de pilules assurant un exact dosage de la substance thérapeutique. A cette période, les leaders américains - *Smith Kline*, *Abbott*, *Eli Lilly* et *Upjohn* - dominaient le marché sur ce segment des produits pharmaceutiques, en développant leurs propres *integrated learning base*, créant ainsi de fortes barrières à l'entrée. Deux entreprises américaines, *Squibb* et *Parke-Davis*, faisaient figure d'exception en ce qu'elles avaient établi dès le début des années 1900 un modèle d'organisation à l'image des Big Pharma allemandes.

L'entreprise *Squibb* commercialisa des produits issus de la chimie organique grâce à l'embauche d'un chimiste ayant travaillé pour *Merck* aux États-Unis. L'entreprise *Parke-Davis*, quant à elle, fut la première entreprise américaine intégrant en interne un laboratoire de R&D pharmaceutique et développa des filiales au Canada, en Grande-Bretagne, en Australie et en Inde (Chandler 2006, p. 16). Ces deux entreprises vont devenir, au lendemain de la Première Guerre Mondiale, des modèles pour les entreprises *Smith Kline*, *Eli Lilly*, *Abbott*, et *Upjohn*. Cette dernière échouera néanmoins à développer les ca-

²¹Citation de Chandler (2006) reprenant lui-même les propos de T. Nicholas (2003), *Why Schumpeter Was Right: Innovation, Market Power, Creative Destruction in the 1920s*, *Journal of Economic History*, p. 1023.

²²Les produits OTC sont développés à partir de plantes naturelles.

capacités techniques nécessaires à la commercialisation des produits issus de la biologie et de la chimie organique. Chandler (2006) précise ainsi que “*for this reason, the European multinationals played a major role in the beginning of the twentieth century in shaping the evolution of the U.S. pharmaceutical industry*” (p. 17).

L’adoption de la structure multidivisionnelle, par son organisation en divisions autonomes dirigées par une structure hiérarchique, constitue le fondement des industries modernes. Les activités et opérations menées au sein de l’entreprise constituent un ensemble et non la somme de chacune de ses divisions. Par conséquent, “*the purpose of managerial hierarchy is to capture scale and scope economies within and among functions through planning and coordination*” (Teece 1993)²³. Les notions d’économies d’échelle et de champ mises en évidence dans les travaux de Chandler (1962, 1990, 2009, 2006) expliquent l’existence des barrières à l’entrée qui positionnent certaines firmes comme leaders sur le marché.

5.3.2 L’exploitation d’économies d’échelle et de champ par les Big Pharma

Les économies d’échelle et de champ proviennent des capacités organisationnelles, propres à chaque firme, qui déterminent ainsi leur *integrated learning base*. Chandler (2006) définit les capacités organisationnelles comme le concept de base de ses analyses, qu’il qualifie de la manière suivante : “*the capabilities are product-related in terms of technologies used and market served. These product-related capabilities, moreover, are learned and embodied in an organizational setting*” (p. 6). Les capacités organisationnelles reposent plus précisément sur trois domaines de connaissances et de compétences : les capacités techniques, les capacités fonctionnelles et les capacités managériales. Nous reprenons ici les définitions de chacune de ces capacités proposées par (Chandler 2009, p. 6-7).

- *Les capacités techniques*

Elles correspondent à la base de connaissances des firmes requise dans le processus de recherche (*i.e.* le R de la R&D). Elles concernent l’utilisation des connaissances scientifiques et appliquées, existantes et nouvelles, dans la création de nouvelles technologies à partir desquelles de nouveaux produits et procédés peuvent être commercialisés ou mis en œuvre.

²³L’auteur citant les propos de (Chandler 1990, p. 15-17).

- *Les capacités fonctionnelles*

Elles englobent les capacités de développement (*i.e.* le D de la R&D), les capacités de production et enfin les capacités de distribution et de marketing. Les capacités de développement reposent sur l'apprentissage d'un savoir-faire dans le développement de produits liés au domaine de connaissances initial de la firme. Ce savoir-faire est fondamental dans la commercialisation des produits ou encore des technologies existantes ou nouvelles destinés à être vendus sur les marchés nationaux et internationaux. Les capacités de production reposent sur l'apprentissage des firmes dans leur capacité à produire à grande échelle les nouveaux produits et technologies. Celles-ci définissent la force de travail (par le recrutement, la formation et la supervision) nécessaire à cette production à grande échelle. Les capacités de distribution et de marketing sont le résultat de l'apprentissage des firmes à connaître la nature et les besoins du marché et des consommateurs. Cette connaissance leur permet de déterminer les systèmes publicitaires, de ventes et de distribution nécessaires pour atteindre les marchés et les consommateurs.

- *Les capacités managériales*

Elles sont essentielles en ce qu'elles déterminent la profitabilité d'une entreprise. Ces capacités sont destinées à administrer les différentes unités de l'entreprise, intégrer les différentes activités et coordonner les flux de biens entre les fournisseurs de matières premières afin de procéder aux processus de production et de distribution. Chandler distingue ces capacités de celles qu'il définit comme le *top management*. Le *top management* gère la performance de chacune des unités de l'entreprise, décide de l'allocation du personnel et des ressources financières qui déterminent le sort de l'entreprise.

Les *first movers* ne sont pas nécessairement les entreprises à l'origine des technologies, mais celles ayant appris à développer, produire, et commercialiser des produits à la fois sur les marchés nationaux et internationaux suite à l'intégration des nouvelles connaissances scientifiques et techniques (p. 7). Selon l'auteur, "*they are the first to develop an integrated set of functional capabilities essential to commercialize the new products in volume for national and usually worldwide markets. Once the new enterprise's competitive power has been demonstrated, its sets of integrated organizational capabilities become learning bases for improving existing products and processes and for developing new ones in response to changes in technical knowledge and markets*" (p. 7-8). L' *integrated learning base* correspond ainsi aux procédures permettant de rassembler et coordonner les capacités techniques et les capacités fonctionnelles de l'entreprise, permettant de bénéficier

d'économies d'échelle et de champ, tout en continuant à s'approprier les nouvelles connaissances scientifiques et techniques destinées à produire de nouveaux produits et/ou technologies.

Teece (1993), reprenant les propos de Chandler (1990), décrit le processus de croissance des entreprises bénéficiant d'économies d'échelle et de champ comme suit : *“industrial firms, once they had honed their organizational capabilities and begun generating significant cash flow, continued to expand through investment abroad and through diversification. Where the dynamics of growth rested on scale economies, firms grew more by direct investment abroad (e.g., machinery and transport equipment); where economies of scope were available, growth was through diversification (...). The latter strategy was supported in part by organized research which expanded significantly as firms built R&D facilities in the 1920s first to improve products and processes, and subsequently to develop new ones”* (p. 205).

Les stratégies de croissance et de diversification dans des produits liés à la base de connaissance des firmes reposent sur l'exploitation d'économies d'échelle et de champ. Chandler (1992) considère les industries basées sur la science, en raison des opportunités technologiques qu'elles engendrent, comme les premières industries ayant su exploiter les économies de champ dans les processus de production et de R&D (p. 94). Davantage encore que l'exploitation de ces économies de champ, Chandler (2005, 2006) précise, reprenant Nightingale (2000), que dans les industries de haute c'est la dynamique d'économies d'échelle et de champ liée à la production de connaissances qui détermine la position des firmes sur le marché. Les grandes entreprises pharmaceutiques ont ainsi su s'adapter au changement technologique tout au long du vingtième siècle.

Achilladelis & Antonakis (2001) soulignent que *“the succession of technologies did not create waves but only ripples of creative destruction because leading companies were flexible enough to adapt to the exigencies of the new regimes and even to prosper from them”* (p. 536). Cette stratégie de diversification des entreprises pharmaceutiques repose sur leurs stratégies technologiques et par conséquent sur leurs stratégies d'accumulation des connaissances. Comme nous l'avons vu, le paradigme biotechnologique ne s'est pas substitué au paradigme de la chimie. Bien au contraire, les connaissances et technologies mobilisées au sein de ces deux paradigmes présentent des complémentarités technologiques nécessaires au processus d'innovation pharmaceutique. Plus particulièrement, l'innovation est contrainte par l'existence d'une base de connaissances propre à chaque

firme qui détermine leurs choix technologiques (Pavitt, 1994). L'émergence des biotechnologies pose alors la question de la capacité des grandes entreprises pharmaceutiques à maintenir l'exploitation des économies d'échelle et de champ.

5.3.3 Le dépassement d'une analyse chandlerienne des Big Pharma et de l'industrie pharmaceutique

L'intégration successive jusque dans les années 1970 des progrès scientifiques dans les domaines de la fermentation, de la chimie organique et la chimie de synthèse, de la microbiologie et de l'enzymologie ont permis aux grandes entreprises pharmaceutiques de produire des milliers de nouvelles molécules, parmi lesquelles de nombreux *blockbusters*. Cette capacité des grandes entreprises pharmaceutiques à intégrer les nouvelles connaissances scientifiques les distingue, comme le souligne Chandler (2009, 2006), des grandes entreprises chimiques. Alors que ces deux industries suivaient des processus de croissance et de diversification similaires jusque dans les années 1960, l'industrie de la chimie, du fait des limites des progrès scientifiques dans ce domaine, se limite à commercialiser de nouveaux produits et procédés issus de leurs bases de connaissances passées. A l'inverse, les industries pharmaceutiques vont trouver dans les biotechnologies de troisième génération le moyen d'intégrer de nouvelles connaissances scientifiques et techniques, leur permettant de commercialiser de nouveaux produits (Chandler 2005, 2009, 2006).

Le caractère radicalement nouveau de ces connaissances scientifiques implique *a new supporting nexus*, que Chandler (2009) caractérise comme suit : “*the new discipline and the new engineering technology required specially trained scientists and their supporting staffs, innovative approaches to drug discoveries, and a fresh set of ingredients and services - that is to say, a new supporting nexus*” (p. 35). Ce *nexus* contient à la fois les acteurs établis du secteur tels que les firmes spécialisées dans l'instrumentation (par exemple *New Brunswick Scientific, Dynatech, Flow General*), dans la recherche (par exemple *Cetus, Biotech Research Laboratories, Agri Genetics*), dans l'exploitation de la fermentation et de l'enzymologie (*Novo Laboratories*) et de nouvelles start-ups dont le nombre s'accroît rapidement au début des années 1980. Insérées dans ce nouveau *nexus*, les grandes entreprises vont développer un ensemble d'arrangements contractuels (licences, essais-cliniques, accords conjoints ...) dans le but d'acquérir et d'intégrer les nouvelles connaissances scientifiques à leur base de connaissances, autrement dit les capacités techniques.

A l'inverse, les start-ups vont chercher à développer les capacités fonctionnelles leur permettant de produire et distribuer les nouvelles molécules thérapeutiques découvertes dans leurs laboratoires. Les défis auxquels doivent faire face les start-ups sont d'autant plus grands qu'elles rivalisent avec les grandes entreprises pharmaceutiques qui, depuis le début du vingtième siècle, ont construit des infrastructures leur permettant de produire à grande échelle. Néanmoins, comme le précise Chandler (2009), certaines de ces start-ups ont réussi à construire leur propre *integrated learning bases*, en se spécialisant notamment dans la production de médicaments pour les maladies orphelines, comme ce fut le cas pour l'entreprise *Amgen*. Le résultat fut que dans les années 1990 cette structure initiale sous-tendant la nouvelle industrie biotechnologique a engendré une division du travail : les principales entreprises pharmaceutiques se concentraient sur la commercialisation de nouveaux médicaments basés sur la génétique pour les marchés nationaux et internationaux, tandis que les petites *start-ups* se concentraient sur des médicaments spécifiques au prix élevé pour de plus petits marchés (*ibid*, p. 36).

Si les travaux de Chandler sont essentiels pour la compréhension historique de l'émergence des Big Pharma, depuis le début du vingtième siècle jusqu'à l'émergence des biotechnologies de troisième génération, ils restent limités dans la mesure où la performance des grandes entreprises ne repose que sur leurs capacités organisationnelles à réussir les investissements nécessaires à la production, à la distribution et au management. Seules les stratégies de diversification semblent expliquer la performance des entreprises sur le long terme, grâce à l'exploitation des économies d'échelle et de champ qui découlent de la structure multidivisionnelle. Mowery (2010), analysant les récents travaux de Chandler, met en évidence que l'intérêt porté par l'auteur à la performance de long terme des grandes entreprises établies dans les industries intensives en connaissances au vingtième siècle l'ont conduit à sous-estimer le rôle des changements qui se sont opérés au cours du temps dans les structures des industries de la chimie, de la pharmacie, de l'électronique et de l'informatique (p. 499).

Si Chandler souligne l'importance des différents accords contractuels entre les acteurs du secteur, nécessaires à l'acquisition des capacités techniques et fonctionnelles ainsi que l'émergence d'une nouvelle infrastructure industrielle liée à l'émergence des biotechnologies, sa vision actuelle de la division du travail au sein de l'industrie pharmaceutique reste limitée. L'auteur ne tient pas suffisamment compte de la complexité des changements organisationnels et institutionnels majeurs que sous-tend le processus d'innovation issu du paradigme biotechnologique. Ceci résulte en partie du fait qu'il applique la même

logique managériale capitaliste aussi bien aux industries issues de la seconde révolution industrielle qu'à celles issues de la troisième révolution industrielle. Or, les enjeux sont quelques peu différents et les formes organisationnelles qui convenaient pour chacune peuvent varier à certains niveaux et peuvent différer de celles qui prévalaient durant la seconde révolution industrielle. Néanmoins, c'est la thèse de Chandler que de penser la logique du capitalisme managérial comme invariante (Teece 1993, p. 216).

Au delà des grandes et petites entreprises cherchant à acquérir des capacités techniques et fonctionnelles, c'est l'ensemble de la chaîne de production de médicaments qui s'est vue transformée en raison de l'émergence des biotechnologies modernes. Comme l'écrit Mowery (2010), "*these industries*²⁴ *have undergone significant structural change since 1950, as the vertically integrated structure of leading firms has been replaced by an industry-wide structure characterized by "vertical specialisation", in which specialist firms dominate successive stages of the industry-wide chain"* (p. 499). Ces entreprises spécialisées en biotechnologies constituent davantage qu'un *supporting nexus*, mais bien des entreprises qui à la fois rivalisent et collaborent avec les grandes entreprises pharmaceutiques. Mowery (2010) ajoute ainsi que "*[Chandler did not] consider the implications of such vertically specialized industry structures for the diffusion of critical process expertise or knowledge*" (p. 501). Chandler (2009) centre essentiellement son analyse sur les sources et le management des connaissances internes aux firmes pour développer leur *integrated learning bases*, les sources externes de connaissances que sont les universités et les NEB jouant un rôle secondaire.

Or, comme nous l'avons vu, ces sources externes ont été des acteurs essentiels dans la construction de l'industrie biotechnologique. A côté de l'ensemble des facteurs institutionnels évoqués précédemment, à savoir la commercialisation de la science par les universités, le financement des NEB par le capital-risque, la complémentarité institutionnelle DPI/Fiance, le soutien majeur des politiques publiques au financement de la science, il faut également tenir compte, comme le mentionne Mowery (1995, 2009), des politiques concurrentielles menées par les autorités américaines qui ont été déterminantes dans l'industrialisation de la recherche tout au long du vingtième siècle. Durant l'après-guerre et jusque dans les années 1970, les autorités vont durcir les réglementations concurrentielles rendant plus difficiles pour les grandes firmes l'acquisition des connaissances

²⁴Les industries auxquelles Mowery (2010) fait référence sont celles dont il est question dans le paragraphe ci-dessus, à savoir les industries de la chimie, de la pharmacie, de l'électronique et de l'informatique.

et des technologies *via* des sources externes (contrairement à la période d'avant guerre), et obligeant ainsi les firmes à se concentrer sur leurs ressources internes. L'ensemble de ces facteurs ont contribué aux différences nationales dans le développement des structures intégrées verticalement suggérant que les barrières à l'entrée, mises en évidence par Chandler dans son analyse historique, étaient en partie le résultat de politiques publiques, davantage que des caractéristiques sectorielles inévitables (Mowery 2010, p. 502).

Au terme de cette section, nous avons analysé le dernier acteur au cœur du processus d'innovation pharmaceutique. L'évolution concomitante des trois acteurs (producteurs de connaissances) que nous venons de présenter, nous amène à considérer les liens qui les caractérisent aujourd'hui dans l'organisation des activités de R&D. A la fin des années 1970, l'émergence des biotechnologies et donc des entreprises spécialisées dans les biotechnologies va conduire les grandes entreprises pharmaceutiques à repenser leurs stratégies de R&D. Alors que l'ensemble du processus d'innovation était largement intégré au sein des grandes entreprises pharmaceutiques, la nature des connaissances mobilisées au sein du paradigme biotechnologique va donner lieu à une nouvelle structure industrielle verticalement spécialisée, dominée par des relations inter-entreprises, qui s'opèrent tout au long de la chaîne du processus d'innovation.

5.4 La nouvelle structure de l'industrie pharmaceutique : de l'intégration verticale à la spécialisation verticale

Avant l'entrée des entreprises spécialisées dans les biotechnologies, les deux principaux acteurs de la recherche scientifique dans l'industrie pharmaceutique étaient les universités et les grandes entreprises pharmaceutiques. Comme le souligne Cockburn (2004) *'the vertical structure of the industry prior to 1980 can [...] be characterized as being essentially binary, with a clear distinction drawn between upstream open science and a downstream commercial sector dominated by "Big Pharma" - [...], highly integrated firms'* (p. 14). Le dépassement de cette structure binaire réside dans la nature même des connaissances biotechnologiques qui, en raison de leur caractère fondamental, a permis d'atténuer la contrainte locale du processus d'innovation qui prévalait jusqu'alors. La prise en compte des éléments relatifs aux connaissances fondamentales et à la décontextualisation des connaissances constitue un éclairage complémentaire et pertinent pour la compréhension de l'évolution des principaux acteurs de cette industrie et des liens qui les unissent.

5.4.1 Les conséquences de la nature des connaissances biotechnologiques sur l'organisation de la recherche

L'émergence des biotechnologies provient du développement des progrès réalisés dans trois principaux domaines scientifiques : la compréhension théorique des problèmes, l'instrumentation et l'informatique. Arora & Gambardella (1994a) notent que *“the complementarity between these three areas is apparent, and progress in all three areas is together changing the ‘technology of technological change’”* (p. 525). Les progrès scientifiques dans ces domaines ont favorisé la création de connaissances que nous avons définies comme abstraites et générales. En effet, les nouveaux artefacts, règles et heuristiques qui découlent du paradigme biotechnologique ont engendré une meilleure compréhension des mécanismes chimiques, physiques et biologiques qui sous-tendent les interactions positives entre les molécules cibles et les candidats médicaments. Les progrès de l'instrumentation et de l'informatique ont permis parallèlement aux chercheurs de mieux visualiser la structure des molécules, de construire des algorithmes portant sur le comportement des molécules, enrichissant la compréhension théorique des mécanismes biologiques, ainsi que le stockage d'informations dans des bases de données spécifiques permettant une observation plus rapide et constante des informations nécessaires à la recherche.

Comme le précisent Arora & Gambardella (1994a) : *“the value of computational capabilities depends on the advances in theoretical understanding as well. The use of computer simulation requires that engineers conceptualise problems in abstract forms. [...] The ability to formalise problems in abstract terms depends critically upon a good theoretical understanding of the problems themselves”* (p. 525). En raison de ces progrès complémentaires et parallèles, les connaissances issues du paradigme biotechnologique ont une portée qui s'étend à différents domaines d'application. Ces connaissances correspondent à ce que nous avons défini comme des connaissances abstraites et générales, *i.e.* des connaissances qui permettent, d'une part, la représentation abstraite de phénomènes concrets et, d'autre part, la mise en relation de faits a priori distants ou étrangers l'un de l'autre. Le fait de considérer les connaissances produites comme abstraites et générales permet de dépasser la vision traditionnelle selon laquelle les acteurs du monde de la science produiraient de la connaissance fondamentale et les acteurs du monde de l'industrie produiraient des connaissances appliquées.

La nature abstraite et générale des connaissances biotechnologiques rend possible une décontextualisation de la production des connaissances relevant des activités de R&D au

sein de l'industrie pharmaceutique (Guilhon 2004). Cette décontextualisation de la connaissance permet l'utilisation des connaissances nécessaires au processus d'innovation à différents projets et dans différents contextes. Plus encore, la connaissance n'est plus restreinte aux acteurs qui la produisent. La production des connaissances biotechnologiques a ainsi contribué à une intensification des stratégies de spécialisation. "C'est parce qu'il existe une connaissance abstraite dont le champ d'application est étendu que les agents économiques se spécialisent progressivement dans la production de nouvelles connaissances" (Guilhon 2004, p. 72). Tandis qu'une entreprise ou institution scientifique s'attachera à déterminer la structure d'une certaine famille de cellules réceptrices du corps humain, une autre pourra s'attacher à comprendre le comportement biologique de ces cellules réceptrices. Une troisième se chargera de déterminer les candidats médicaments susceptibles de s'attacher sans effets secondaires à ces cellules réceptrices, tandis qu'une quatrième entreprise pourra s'occuper du développement des essais cliniques et de la commercialisation finale de ces candidats médicaments (p. 79). Les entreprises peuvent ainsi se spécialiser dans un type de connaissances et/ou technologies qui concernent une étape particulière du processus d'innovation pharmaceutique (Gambardella 1995).

Les stratégies de spécialisation rendues possibles par la nature abstraite et générale des connaissances biotechnologiques ont modifié l'organisation industrielle de la pharmacie. Les grandes entreprises pharmaceutiques ont dû faire face à un changement de paradigme qui bouleversa leur environnement technologique et qu'elles n'étaient pas en mesure de produire en raison de leurs routines technologiques basées sur le paradigme chimique, engendrant de fortes inerties et rigidités organisationnelles (Henderson & Clark 1990, Gambardella 1995). Gambardella (1995) souligne que "*chemical capabilities were "sunk" in the corporate tradition and "culture" of large pharmaceutical firms*" (p. 66). A l'inverse, les entreprises spécialisées dans les biotechnologies n'ont pas de coûts irrécupérables, ni de biais organisationnel face à l'ancienne technologie ce qui les rend par conséquent les plus à même d'exploiter les biotechnologies de troisième génération. Comme le dit Nesta (2001) "dès que les avancées scientifiques influencent directement les conditions d'exploitation des connaissances nouvelles, le créateur de connaissances devient, du moins potentiellement, son utilisateur le plus immédiat" (p. 185). On assiste alors, à partir des années 1980, à une vague d'entrée successive d'entreprises spécialisées dont les stratégies de R&D vont évoluer à mesure que le paradigme biotechnologique se stabilise.

5.4.2 Les stratégies technologiques successives des entreprises spécialisées dans les biotechnologies

Pisano (2006) distingue trois générations d'entrée sur le marché d'entreprises spécialisées dans les biotechnologies : (1) 1976-1985, (2) 1986-1992, (3) 1992-2000²⁵. Ces trois vagues d'entrée sont le résultat de l'évolution du paradigme biotechnologique, ainsi que de l'ensemble des actifs nécessaires à la production des innovations, qui modifient les stratégies de R&D de ces entreprises qui se spécialisent progressivement dans les phases amonts de la recherche. L'auteur souligne, en effet, que *“there is no single “biotechnology” but instead many technologies. This complexity is reflected in the new firms that enter the industry. From a technological point of view, the biotechnology sector is composed of subsegments with distinct technological approaches and strategies”* (p. 82).

La première génération d'entreprises (1976-1985) se spécialise dans les nouvelles techniques d'ADN recombinant et d'anticorps monoclonaux, à l'image de *Genentech, Amgen, Biogen, Chiron, Cetus, Geneticts Institute*. Plus précisément, ces entreprises se spécialisent dans la production de larges molécules que l'on peut distinguer en trois catégories : les hormones de remplacement (insuline, hormone de croissance ...), les protéines recombinantes (interféron, érythropoïétine ...) et les anticorps monoclonaux. La seconde génération (1986-1992) se spécialise davantage dans l'étude de catégories thérapeutiques spécifiques (cancer, déficiences neurologiques ...), des mécanismes biologiques spécifiques à certaines maladies (inflammation, angiogénèse ...), ou encore dans l'identification des cibles biologiques à l'origine des maladies. Ces entreprises se spécialisent ainsi dans la production de petites molécules chimiques de synthèse. La dernière génération d'entreprises (1992-2000) se spécialise dans la génomique grâce au développement du Projet Génome Humain (Pisano 2006, p. 88-89). L'étude de la cartographie du génome humain ouvre tout un éventail de recherches permettant aux chercheurs, grâce au progrès de l'informatique et de l'automatisation des techniques, de se spécialiser dans l'exploitation de quelques gènes déterminants pour comprendre les causes des maladies et essayer d'en déterminer les traitements thérapeutiques.

Au delà des avancées scientifiques dans les domaines de la biologie moléculaire et du génie génétique qui permettent aux firmes de se spécialiser dans un domaine de

²⁵Pisano précise que les entreprises de son échantillon sont celles qui ont fait l'objet d'une introduction en bourse, ce qui induit un biais de survie. Son choix réside dans sa volonté d'obtenir des informations détaillées sur les stratégies technologiques des entreprises, soumises à la divulgation de ces informations dans le cadre de leur introduction en bourse (p. 217).

compétences technologiques nouveau, ces trois vagues d'entrée d'entreprises traduisent un changement de stratégie technologique qui s'explique également par une évolution de leurs stratégies organisationnelles liée à la nature des actifs nécessaires au processus d'innovation. La première génération d'entreprises spécialisées dans les biotechnologies étaient, comme le souligne Pisano (2006), des "entreprises virtuelles" dans la mesure où elles ne disposaient pas d'infrastructures et avaient très peu d'employés. Parce que le processus de découverte de médicaments est extrêmement long et coûteux, ces entreprises étaient confrontées à de fortes barrières à l'entrée face aux grandes entreprises pharmaceutiques établies sur ce marché depuis des décennies.

L'entreprise *Genentech*, toute première entreprise spécialisée dans les biotechnologies dont nous avons déjà caractérisé les conditions d'émergence, va suite à ses stratégies de R&D, transformer le modèle d'innovation qui prévalait jusqu'alors dans l'industrie pharmaceutique. L'accord de R&D conclu entre *Genentech* et *Eli Lilly* en 1978, destiné à financer le programme de recherche sur l'insuline recombinante, marque la toute première stratégie d'externalisation de la recherche de la part d'une grande entreprise pharmaceutique. Comme le précise Pisano (2006), "*the Genentech-Lilly agreement was the first transaction in what became a burgeoning market for know-how with young start-ups (like Genentech) on the supply side and established pharmaceutical companies (like Lilly) on the demand side*" (p. 86). La multiplication de contrats de recherche avec les grandes entreprises pharmaceutiques devient ainsi l'une des principales sources de financement pour les NEB. Entre 1976 et 1980, les revenus de *Genentech* provenant de tels accords financent approximativement 70% de leurs coûts et dépenses (Pisano 2006, p. 87)²⁶.

Le besoin de financement de ces jeunes entreprises va être modifié par l'entrée en bourse de *Genentech* en 1980. La possibilité d'acquérir des capitaux via le marché financier pousse les entreprises spécialisées en biotechnologie à reconsidérer leur stratégie organisationnelle et aspirer à devenir des entreprises pharmaceutiques entièrement intégrées Pisano (2006). L'engouement de ces nouvelles entreprises et du marché financier pour cette stratégie organisationnelle résidaient dans les molécules produites par ces entreprises, à savoir de larges molécules protéiques de trois types : les hormones de remplacement, les nouvelles protéines recombinantes et les anticorps monoclonaux. Le succès de commercialisation des hormones de remplacement (l'insuline recombinante, les hormones de croissance et la protéine appelée facteur VIII (un anti-hémophilique)) a laissé penser les

²⁶Pisano (2006) citant lui même ces chiffres d'un rapport annuel de Genentech "10-K SEC" daté du 31 Décembre 1981.

scientifiques et les investisseurs que la production de ces larges molécules serait moins longue et moins coûteuse à développer.

Or, les hormones de remplacement, contrairement aux deux autres types de protéines, étaient des traitements thérapeutiques déjà connus des chercheurs. D'un point de vue scientifique, les nouvelles protéines recombinantes avaient seulement fait l'objet d'investigation sur des animaux de laboratoires. Aussi, les résultats de ces molécules chez l'homme ne donnèrent-ils pas les résultats escomptés, de même que les anticorps monoclonaux, pour lesquels il faudra attendre les années 1990 pour leur mise sur le marché. En raison des difficultés et du risque à produire de larges molécules comme nouveaux traitements thérapeutiques, les aspirations des jeunes entreprises à devenir des grandes entreprises pharmaceutiques intégrées furent revues à la baisse. Il restait très difficile pour ces jeunes entreprises d'acquérir les ressources financières pour financer de nombreux programmes de recherche sans établir de partenariat avec les grandes entreprises pharmaceutiques. Parmi cette première génération d'entreprises spécialisées dans les biotechnologies, seules *Genentech* et *Amgen* réussirent à devenir de grandes entreprises pharmaceutiques intégrées (Arora et al. 2001, Pisano 2006, Chandler 2009).

Comme le souligne Pisano (2006), "*a better appreciation of the realities of rDNA and MAb drug development, along with growing skepticism about the desirability of the FIPCO²⁷ strategy, influenced the second wave of biotechnology entrants*" (p. 90). Contrairement à la première génération d'entreprises qui s'était focalisée sur la production de larges molécules, la seconde génération d'entreprises va se spécialiser dans l'étude de maladies spécifiques ou encore de cibles spécifiques dans le traitement de ces maladies (cancers, maladies neurologiques ...) cherchant à produire de petites molécules chimiques de synthèse. Les stratégies de R&D de cette seconde génération d'entreprises étaient ainsi essentiellement consacrées aux premières phases du processus d'innovation pharmaceutique, préférant développer des accords de coopération avec les grandes entreprises pharmaceutiques dans les étapes de développement et de commercialisation des médicaments. La stratégie adoptée par ces nouveaux entrants leur permettait d'acquérir des revenus dès l'initiation du projet, durant la progression des résultats et d'obtenir des royalties sur les ventes une fois le projet réalisé. Le risque associé à cette stratégie était également moins grand dans la mesure où les jeunes entreprises pouvaient accroître la diversité de leurs projets de recherche ainsi que le nombre de leurs partenaires.

²⁷FIPCO : Fully Integrated Pharmaceutical Companies.

La troisième génération d'entreprises se spécialise dans la génomique grâce au programme Génome Humain qui a permis d'identifier la cartographie complète du génome. Parmi cette dernière génération, on distingue notamment les entreprises *Applied Biosystems* et *Affymetrix*, qui se spécialisent dans la production d'outils nécessaires à l'étude de la génomique tels que les séquences d'ADN ou encore les biopuces à ADN, et les entreprises *Celera*, *Incyte*, *Millennium Pharmaceuticals* qui se spécialisent directement dans la recherche en génomique (*ibid*). Contrairement à la seconde génération, la troisième génération se spécialise dans la création de plateformes technologiques destinées à développer des *inputs* nécessaires au processus de découverte de médicaments (données, outils, cibles thérapeutiques) plutôt que développer la molécule thérapeutique. Comme le souligne Pisano (2006), “ *whereas earlier generations of entrants tried to capture as much value as possible on specific drugs (e.g., 100 percent for the FIPCO model), the platform business model was predicated on the idea of getting a small slice of a very broad cross-section of drugs. As expressed in a common adage among venture capitalists, it is better to get 1 percent royalties on \$200 billion in product sales, than 100 percent of the profits from a billion-dollar drug*” (p. 93). Cette stratégie adoptée par la troisième génération d'entreprises leur donne la possibilité d'accroître le nombre de partenaires avec lesquels elles peuvent collaborer.

L'engouement ouvert par la génomique chez les scientifiques et les investisseurs a conduit certaines de ces entreprises de troisième génération à considérer l'intégration des activités de développement et de production de médicaments, revenant ainsi aux stratégies adoptées par la première génération d'entreprises biotech. C'est ainsi que *Millennium Pharmaceutical* acheta l'entreprise *Core Therapeutics*, qui disposait déjà d'un segment du marché du médicament. Pisano (2006) précise ainsi que “ *in terms of business models, the industry had gone full circle*” (p. 96). Les stratégies de spécialisations engendrées par la nature des connaissances biotechnologiques ont transformé l'industrie pharmaceutique. Ces stratégies de collaborations permises par l'intensification des stratégies de spécialisation ont donné lieu à une nouvelle division du travail du processus d'innovation pharmaceutique. Passant d'une intégration verticale à une spécialisation verticale des activités de R&D, les innovations pharmaceutiques sont aujourd'hui le résultat d'un réseau complexe de collaborations entre les entreprises spécialisées dans les biotechnologies, les universités et les grandes entreprises pharmaceutiques (Arora et al. 2001, p. 64).

5.4.3 La division du travail entre grandes entreprises pharmaceutiques, entreprises spécialisées et universités

Comme nous venons de le voir, les stratégies de R&D adoptées par les entreprises spécialisées dans les biotechnologies sont diverses. Si certaines entreprises ont réussi à devenir des entreprises productrices de médicaments, nombreuses sont celles qui, en raison de leur stratégie technologique, ne peuvent lever les ressources nécessaires pour développer l'ensemble du processus d'innovation pharmaceutique (Orsenigo 1989, Gambardella 1995, Arora et al. 2001, Pisano 2006). L'apport financier des sociétés de capital-risque reste insuffisant pour pouvoir réaliser l'ensemble des étapes nécessaires à la production d'une nouvelle molécule thérapeutique, ce qui pousse les jeunes entreprises à développer des collaborations avec les grandes entreprises pharmaceutiques à travers notamment des contrats de recherche, des *joint ventures* et des contrats de licence.

En effet, si la première phase du processus d'innovation pharmaceutique (celle de la recherche fondamentale) se trouve modifiée par l'émergence des biotechnologies de troisième génération, les phases de développement, de production et de commercialisation restent quant à elles inchangées. Par conséquent, les grandes entreprises pharmaceutiques disposent, face aux jeunes entreprises biotechnologiques, d'un avantage certain de par leurs ressources et capacités organisationnelles, managériales et financières qu'elles ont bâti depuis des décennies. *A contrario*, ces collaborations sont pour les grandes entreprises pharmaceutiques le moyen d'acquérir les connaissances et technologies offertes par le paradigme biotechnologique. Comme le soulignent Galambos & Sturchio (1998), à la fin des années 1970, en raison de l'issue encore incertaine des biotechnologies, les grandes entreprises pharmaceutiques, dont les bases de connaissances reposaient principalement sur le paradigme chimique (biochimie microbiologique, enzymologie), sont réticentes à investir directement dans le nouveau paradigme mais restent attentives à son évolution.

C'est pourquoi les grandes entreprises pharmaceutiques vont, dès le début des années 1980, développer diverses alliances stratégiques²⁸ avec les jeunes entreprises biotechnologiques. Comme le souligne Pisano (2006), "*collaborations with specialised companies provided a vehicle for exploring the terrain with a fairly limited and reversible commitment*" (p. 104). De manière générale et telles que les identifient Galambos & Sturchio (1998), deux types de stratégies furent adoptées par les grandes entreprises pharmaceu-

²⁸Nous revenons plus particulièrement dans la section qui suit sur la définition des alliances stratégiques et sur la compréhension de ce mode d'organisation et ses conséquences dans le processus d'innovation.

tiques. La première fut d'acquérir et de développer un haut niveau d'expertise, notamment dans les nouvelles techniques d'ADN recombinant et de généraliser ces nouvelles techniques à un large éventail d'applications thérapeutiques pour lesquelles elles disposaient au préalable des capacités de développement et de production (à l'image des entreprises *Eli Lilly* et *Merck*). La seconde stratégie fut de ne pas acquérir les premières étapes de la recherche fondamentale, les grandes entreprises préférant alors acquérir et bâtir des compétences générales en développant des contrats de licences, de recherche ou des participations financières avec les jeunes entreprises biotechnologiques (à l'image d'*Hoffman La Roche*).

Comme le soulignent Galambos & Sturchio (1998), "*whichever path they selected, by the early 1990 all the large corporations had found it prudent to extend their traditional networks by establishing new types of contractual ties with biotech firms*" (p. 254). Le réseau traditionnel auquel les auteurs se réfèrent sont principalement les universités et autres institutions publiques avec lesquelles les grandes entreprises ont toujours développé des liens étroits depuis le début du vingtième siècle. Comme nous l'avons développé dans la section 5.2, le transfert technologique entre grandes entreprises pharmaceutiques et universités constitue l'une des principales caractéristiques de l'industrie pharmaceutique. La recherche menée dans les universités, bien qu'ayant des applications commerciales, reste principalement fondamentale ce qui constitue pour les grandes entreprises pharmaceutiques une source externe de connaissances essentielle dans la veille technologique. Aussi, les recherches menées au sein des universités concernent-elles principalement la première phase du processus d'innovation et nécessitent, par conséquent, des développements supplémentaires pour pouvoir faire l'objet d'essais cliniques.

Si les grandes entreprises pharmaceutiques disposent des ressources et des compétences nécessaires en termes d'essais cliniques, de commercialisation et de marketing pour la mise sur le marché de nouveaux médicaments, elles ne disposent pas des connaissances scientifiques nécessaires pour produire les nouvelles molécules issues des biotechnologies de troisième génération, telles que la caractérisation et la purification des molécules, les procédés de culture cellulaire ... A l'inverse, ces activités sont trop appliquées pour les universités dont le but est essentiellement de faire des percées scientifiques dans les domaines de la science (Pisano 2006). Aussi, les entreprises spécialisées dans les biotechnologies (principalement nées de collaborations avec des chercheurs académiques) constituent-elles le pont entre universités et grandes entreprises, entre recherche fondamentale et recherche appliquée. Comme le souligne parfaitement Pisano (2006), "*thus biotechnology firms filled*

the gap between scientific discovery and applied development. Most of the R&D done by biotechnology firms was too applied for a university setting, but too early-stage for most pharmaceutical companies. Until they built up their own internal capabilities, pharmaceutical companies needed to collaborate with biotechnology firms for bridging this gap” (p. 105).

Avec les biotechnologies émerge une nouvelle division du travail dans le processus d’innovation caractérisé par une spécialisation verticale, qui transforme la structure de l’industrie pharmaceutique qui prévalait jusqu’alors. Grâce aux progrès de la biologie moléculaire et de la génétique, il est devenu plus aisé de décomposer le processus de découverte de médicaments. Cette décomposition verticale du processus d’innovation a entraîné une intensification des stratégies de collaboration. Parce que l’acquisition de connaissances externes constitue une activité non triviale pour les acteurs d’une industrie, nous considérons qu’au-delà de la question de l’acquisition, il est nécessaire de s’interroger sur les déterminants cognitifs des collaborations, autrement dit des modalités de la mise en commun des bases de connaissances de deux acteurs. Nous cherchons alors à montrer comment les processus d’intégration des connaissances entre firmes peuvent constituer une grille de lecture nécessaire à l’analyse des alliances stratégiques.

5.5 Alliances stratégiques et intégration des connaissances

En permettant une décontextualisation du processus d’innovation, l’émergence des biotechnologies a conduit à une nouvelle division du travail au sein de l’industrie pharmaceutique. La R&D, jusqu’alors verticalement intégrée au sein des grandes entreprises pharmaceutiques, est désormais le moteur de collaborations entre les divers acteurs de l’industrie, et dont le nombre n’a cessé de croître depuis le début des années 1980 (Rojakkers & Hagedoorn 2006). Les stratégies de collaboration n’ont pas toujours été traitées dans la littérature économique comme une forme d’organisation pérenne, considérées par les tenants de la théorie des coûts de transaction comme une forme d’organisation hybride à mi-chemin entre la firme et le marché (Williamson 1975, 1985). Or, comme le souligne Powell (1990) *“the idea that economic exchanges can be usefully arrayed a continuum is too quiescent and mechanical. It fails to capture the complex realities of exchange. [...] By sticking to the twin pillars of markets and hierarchies, our attention is deflected from a diversity of organizational designs that are neither fish nor fowl, nor some mongrel hybrid,*

but a distinctly different form” (p. 299). Dès lors que l’on ne considère plus les collaborations comme le résultat de défaillances de marché, se pose la question des modalités du choix de collaborer pour les acteurs d’une industrie.

Dans le cadre de cette thèse, nous faisons le choix de nous intéresser aux déterminants cognitifs des collaborations, nous intéressant à la mise en commun des bases de connaissances de deux acteurs. Plus précisément, nous utiliserons le terme d’alliances stratégiques car il permet de tenir compte des formes multiples de collaboration qui existent entre les différents acteurs d’une industrie. Reprenant ainsi la définition de Teece (1992), nous considérons les alliances stratégiques comme l’ensemble des accords qui caractérisent l’engagement de deux ou plusieurs acteurs à poursuivre un but commun, entraînant la mise en commun de leurs ressources et de leurs activités. Dès lors que deux acteurs décident de partager leurs compétences et leurs ressources respectives, nous nous interrogeons quant aux principes d’intégration des bases de connaissances des deux acteurs. Dans les industries de haute technologie, l’un des principaux enjeux des alliances réside dans la volonté des acteurs d’échanger, de partager ou de développer conjointement des technologies, des produits ou des services (Gulati 1998). Or, le transfert et l’acquisition de connaissances constituent un coût pour la firme du fait de la part indubitablement tacite de la connaissance. Par ailleurs, les firmes sont soumises à un certain déterminisme technologique en raison du caractère cumulatif des connaissances qui contraint les firmes dans leurs choix technologiques.

Avec la mise en évidence du concept de cohérence technologique (Nesta 2001, Nesta & Saviotti 2005), il a été montré que les firmes intègrent les connaissances dans le but d’obtenir des synergies productives. L’intégration des connaissances est donc le processus qui permet une diversification cohérente des connaissances au sein de la firme. Qu’en est-il alors des principes d’intégration de connaissances entre firmes? Nous avançons que le choix de collaborer avec un acteur plutôt qu’un autre réside dans les synergies productives qui peuvent découler de la mise en commun des bases de connaissances de deux acteurs. En d’autres termes, la mutualisation des bases de connaissances de deux acteurs doit être motivée par leur volonté respective de bénéficier des compétences et des ressources de chacun en vue de générer des complémentarités technologiques. Le but de cette section va être de démontrer dans quelle mesure la cohérence technologique commune à deux acteurs peut être un facteur explicatif du choix du partenaire dans la formation d’alliances stratégiques. Aussi, revenons-nous dans un premier temps sur les analyses traditionnelles des alliances, pour ensuite, montrer l’intérêt d’analyser les alliances sous

l'angle de l'intégration des connaissances et présenter nos propositions théoriques.

5.5.1 Les déterminants cognitifs des alliances stratégiques

Par son approche historique sur l'activité de R&D aux États-Unis, Mowery (2009) souligne que les tenants de la seconde révolution industrielle avaient su développer au début du vingtième siècle des stratégies de coopération technologique avec des inventeurs indépendants, d'autres firmes ou encore des universités dans le but d'acquérir et de développer des technologies nouvelles. Aussi, existe-t-il une certaine similitude entre l'activité de R&D telle qu'elle était menée au début du vingtième siècle et l'activité de R&D telle qu'elle est menée depuis le milieu des années 1980 dans les industries de haute technologie (la période suivant la Seconde Guerre Mondiale étant caractérisée par des stratégies d'internalisation de la R&D). Comme le note l'auteur, "*many of the elements of the "Open Innovation" model, defined by its leading proponent as a new model for managing corporate innovation in which "firms can and should use external ideas as well as internal ideas, and internal and external paths to market, as the firms look to advance their technology", are apparent in the early development of US industrial R&D*" (p. 5)²⁹. La nécessité pour les firmes d'acquérir des connaissances hors de leurs frontières dans le cadre de l'activité d'innovation remet en cause la compréhension des alliances comme le résultat de défaillances du marché.

5.5.1.1 La firme n'est pas un îlot de production

En posant la question de l'existence de la firme³⁰, Coase (1937) remet en cause l'hypothèse néoclassique d'efficacité des marchés par le système de prix. S'intéressant à la firme comme mode d'organisation à part entière, l'auteur met en évidence les principes de coordination qui la régissent, à savoir une coordination de type administrative liée à l'autorité de l'entrepreneur. Ainsi, une forme alternative de coordination des activités économiques existe qui ne repose pas sur les mécanismes de marché. Cette rupture avec la théorie économique traditionnelle réside dans l'identification par l'auteur de coûts liés à la coordination marchande, qui "recouvrent les coûts de "découverte des prix adéquats" et les coûts "de négociation et de conclusion de contrats séparés, pour chaque transaction"

²⁹Le modèle d'innovation ouvert s'inscrit comme l'antithèse des modèles traditionnels d'intégration verticale en considérant que l'activité d'innovation requiert tout autant des connaissances externes que des connaissances internes. Chesbrough (2006) définit ainsi le modèle d'innovation ouvert comme "the use of purposive inflows and outflows of knowledge to accelerate internal innovation, and expand the markets for external use of innovation, respectively". Voir Chesbrough et al. (2006), Chesbrough & Appleyard (2007), Gassmann et al. (2010).

³⁰Pour une étude approfondie des travaux portant sur la théorie de la firme, voir Coriat & Weinstein (1995).

(Coase 1937). Aussi, le choix du mode de coordination résulte-t-il de la comparaison des coûts de transaction aux coûts de coordination interne. Dès lors que les coûts de transaction sont supérieures aux coûts de coordination interne, la stratégie d'internalisation des activités domine, apportant ainsi une justification théorique à l'existence de la firme.

Cette dichotomie entre la firme et le marché fera l'objet d'une attention renouvelée dans les travaux menés par Williamson (1975, 1985), dont le propos réside dans l'explication des différents arrangements institutionnels (*governance structures*) conçues comme des systèmes de contrats, selon un principe de minimisation des coûts de transaction (Coriat & Weinstein 1995). L'économie des coûts de transaction développée par l'auteur repose sur la spécification d'hypothèses de comportement : la rationalité limitée ayant pour conséquence une incomplétude des contrats, et l'opportunisme qui, du fait de l'imperfection de l'information, peut pousser les agents à ne pas respecter leurs engagements. À partir de ces hypothèses, l'auteur identifie une typologie des transactions sur la base de trois critères que sont : la spécificité des actifs, l'incertitude et la fréquence. L'existence d'une multiplicité d'arrangements institutionnels s'explique alors sur la base des différences dans les attributs des transactions (chaque type d'arrangements entraînant des coûts) avec pour objectif la minimisation de ces coûts (Williamson 1985, Saussier & Yvrande-Billon 2007).

Les travaux pionniers de Williamson (1975) distinguaient essentiellement deux types d'arrangements institutionnels : la firme et le marché, s'inscrivant ainsi dans l'approche coasienne des formes organisationnelles. Par la suite, Williamson (1985) admet l'existence de formes hybrides entre la firme et le marché qui correspondent à des contrats de long terme entre deux parties dans le cas où la spécificité des actifs se combine à une fréquence élevée de transactions. Pour autant, l'analyse de ces formes de coordination intermédiaires entre la firme et le marché reste limitée à démontrer que l'intégration verticale constitue le mode de coordination le plus efficace afin de bénéficier d'économies d'échelle que l'acheteur ne pourrait réaliser lui-même, dans le cas d'une très forte spécificité des actifs et de transaction récurrentes (Coriat & Weinstein 1995). L'approche de Williamson (1985) rejoint ainsi l'approche chandlérienne de la firme en ce sens que la firme constitue la forme organisationnelle la plus adéquate en termes d'adaptabilité face à l'incertitude environnementale.

L'économie des coûts de transaction cantonne les alliances à un problème d'efficience des marchés, analysant les formes diverses de coopération intermédiaires d'un point de vue strictement marchand. Dans une situation d'incertitude informationnelle, c'est par son portefeuille de contrats que la firme peut atteindre une efficience économique

substantielle. Cette analyse ne nous semble pas appropriée dès lors que l'on s'intéresse à l'étude de l'organisation des industries de haute technologie. Les alliances, davantage que des formes hybrides, constituent des formes d'organisation nécessaires à l'activité d'innovation (Teece 1992). Dans un contexte de changement technologique rapide, le rythme soutenu de création de connaissances nouvelles rend difficile l'exploitation par la firme de l'ensemble des compétences et des ressources nécessaires à l'activité d'innovation. En ce sens, les travaux de Richardson (1972) constituent une avancée théorique majeure pour la compréhension de l'organisation industrielle et des modes de coopération.

Dans son article "*The Organization of Industry*", Richardson (1972) met en évidence le manque de réalisme d'une analyse de l'organisation industrielle basée sur une dichotomie entre la firme et le marché. Selon l'auteur, davantage qu'une exception, la coopération constitue la structure de gouvernance la plus courante. Richardson identifie ainsi l'une des limites majeures de la théorie standard de la firme : l'absence d'une analyse des éléments organisationnels, de la connaissance, de l'expérience ainsi que des capacités organisationnelles. Selon l'auteur : "*it is worth observing that we learn nothing about this division of labour from the formal theory of the firm. And this is perhaps not surprising as the theory, in its bare bones, is little more than an application of the logic of choice to a particular set of problems.[...] it seems to me that we cannot hope to construct an adequate theory of industrial organisation and in particular to answer our question about the division of labour between firm and market, unless the elements of organisation, knowledge, experience and skills are brought back to the foreground of our vision*" (p. 887-888). L'ensemble de ces éléments sont à mettre en relation avec l'idée que la firme n'est pas un processeur d'informations mais un processeur de connaissances (Fransman 1994, Cohendet & Llerena 1999). Dès lors que la connaissance n'est plus assimilée à de l'information, les phénomènes de production et d'apprentissage deviennent des éléments nécessaires à la compréhension des alliances, dépassant ainsi l'analyse marchande de la firme et de la coopération.

5.5.1.2 L'apprentissage organisationnel à travers les alliances stratégiques

En définissant la firme comme un processeur de connaissances, nous nous intéressons aux processus qui supposent de privilégier le renouvellement des compétences en investissant les modalités de création et d'utilisation des bases de connaissances. Ces processus reposent sur les routines et les apprentissages qui déterminent ce que la firme est capable de bien faire. Face à un changement de paradigme scientifique et technologique, les firmes

doivent être en mesure de s'adapter à l'environnement technologique dans lequel elles évoluent afin de rester compétitives. Comme le souligne Dodgson (1993), "*technological change involves the need for an external orientation within firms to enable them to learn*³¹ *to detect and comprehend the extent of the uncertainties*³² *in their operating environment, and begin to reduce them by accessing relevant and novel know-how*" (p. 78). Dans un contexte de changement technologique rapide, où le rythme de création de connaissances est soutenu, il devient difficile pour la firme innovante d'acquérir l'ensemble des connaissances nécessaires au processus d'innovation. Aussi, l'acquisition des connaissances par des alliances stratégiques constitue-t-elle l'un des modes d'apprentissage qui peut favoriser l'innovation par le partage des connaissances entre acteurs d'une industrie (Malerba 1992).

Comme le soulignent Powell et al. (1996), trois angles d'analyse peuvent être envisagés lorsque l'on s'intéresse aux alliances stratégiques. Le premier consiste à considérer que les alliances stratégiques permettent d'accroître l'apprentissage organisationnel des firmes (Hamel 1991, Dodgson 1993). L'apprentissage organisationnel (concept issu de la théorie *behavioriste* des organisations) considère que la firme est une organisation apprenante, que Lewitt & March (1988) définissent ainsi : "*organizations are seen as learning by encoding inferences from history into routines that guide behavior*" (p. 319). La firme étant composée d'individus, l'apprentissage organisationnel soulève la question des interactions entre ces différents individus, leur permettant de partager leurs apprentissages respectifs révélant de la sorte l'importance de la forme organisationnelle en vigueur. Les auteurs précisent que les organisations apprennent d'expériences directes, des expériences des autres et que les firmes développent dans ce but des cadres conceptuels ou des paradigmes afin d'interpréter ces expériences (p. 319). Le second angle d'analyse tend à considérer les alliances stratégiques comme une variante de la décision du "faire ou faire-faire" en ce sens que le choix de mettre en commun des ressources dépend du calcul risques-coûts-gains qu'implique une telle collaboration. Le choix du partenaire dépend ainsi de sa taille, de sa position dans la chaîne de la valeur, du niveau de technologie détenu, des contraintes de ressources ainsi que des expériences acquises dans les pratiques de collaboration (Powell et al. 1996). Le troisième angle d'analyse considère l'apprentissage organisationnel comme un processus de construction sociale. L'apprentissage est alors considéré sous sa dimension sociale dans la mesure où la création de connaissances provient de sources diverses (universités, laboratoires de R&D, consommateurs, sous-traitants). Aussi, le degré

³¹Souligné par l'auteur.

³²Souligné par l'auteur.

d'apprentissage des firmes dépend-il de leur capacité à participer à de telles collaborations (*ibid.*).

L'intérêt des travaux de Powell et al. (1996) est d'intégrer l'ensemble de ces analyses en considérant le lien entre collaboration et apprentissage organisationnel. L'apprentissage organisationnel est à la fois le moyen d'accéder à de nouvelles connaissances et d'être capable de les utiliser pour créer de nouvelles connaissances. Dans ce contexte, les alliances stratégiques constituent l'arrangement organisationnel permettant d'accéder rapidement à de nouvelles connaissances et de bâtir de nouvelles compétences sur des routines existantes. Selon les auteurs, "*firms deepen their ability to collaborate not just by managing relations diadically, but by instantiating and refining routines for synergistic partnering*" (p. 119). Dans un contexte de rapide changement technologique où les sources de connaissances sont dispersées, les entreprises doivent être expertes dans la recherche en interne et dans la recherche en externe par le biais des collaborations. L'apprentissage organisationnel implique que les firmes disposent d'une capacité d'absorption (Cohen & Levinthal 1989). La construction de la base de connaissances des firmes réside à la fois dans l'accumulation de savoirs développés en interne et dans l'absorption de connaissances produites ailleurs. Cette capacité d'absorption est essentielle pour les firmes car elle permet de d'identifier les flux externes de connaissances, susceptibles de réorienter les activités des firmes vers de nouveaux impératifs scientifiques et techniques, aussi la fonction de R&D est-elle double : l'innovation et l'apprentissage.

Il existe donc une certaine complémentarité entre les connaissances mobilisées au sein des frontières de la firme et celles acquises hors de ses frontières. Comme le soulignent Powell et al. (1996) "*internal capability and external collaboration are not substitutes for one another, but complementary*" (p. 119). L'analyse des alliances stratégiques à travers la notion d'apprentissage organisationnel permet d'aller au delà d'une approche strictement contractuelle des modes de coopération entre firmes. En développant des alliances avec divers acteurs, les firmes acquièrent un ensemble de ressources, de compétences, d'expériences qui accroît leurs bases de connaissances et par-là même leur capacité d'innovation (Powell & Grodal 2005). De nombreux travaux empiriques, parmi lesquels ceux de Arora & Gambardella (1990), Veugelers (1997), Cassiman & Veugelers (2006) et Hagedoorn & Wang (2010), ont montré l'existence d'une telle complémentarité entre les fonctions de R&D interne et de R&D externe. L'ensemble de ces travaux soulignent, toutefois, que cette complémentarité n'est efficace que si les firmes disposent au sein de leurs frontières de fortes capacités de R&D. Ceci nous amène à nous interroger

alors plus particulièrement sur les modalités de mises en commun des bases de connaissances entre acteurs engagés dans des alliances stratégiques.

Considérer les alliances stratégiques comme un mode d'apprentissage organisationnel permet de considérer les dynamiques de création, d'acquisition et d'utilisation des connaissances qui s'opèrent dès lors que deux acteurs collaborent. Selon Powell et al. (1996) : *“firms deepen their ability to collaborate not just by managing relations diadically, but by instantiating and refining routines for synergistic partnering”* (p. 119). Si les acteurs qui s'allient cherchent à créer des synergies par la redéfinition de leurs routines, nous soutenons que la mise en commun de leurs bases de connaissances doit constituer l'une des variables explicatives de l'entrée en collaboration de deux acteurs. Nous supposons en effet que l'acquisition et l'exploitation de connaissances externes n'est profitable à la firme qu'à condition qu'elle soit en mesure de les intégrer à sa propre base de connaissances. En nous intéressant au processus d'intégration des connaissances, nous souhaitons mettre en avant les capacités des firmes à combiner leurs bases de connaissances communes. Les travaux portant sur la cohérence technologique ont permis de mettre en évidence que les firmes présentant un fort degré de cohérence technologique étaient plus performantes que des firmes aux bases de connaissances non intégrées (Nesta & Saviotti 2005). Dès lors qu'au sein de la firme la cohérence technologique oriente les stratégies de diversification technologique, le choix pour deux acteurs d'entrer en collaboration doit être motivée par cette même volonté de bénéficier de complémentarités technologiques.

5.5.2 La cohérence technologique et les alliances stratégiques

Avant d'identifier la notion de cohérence technologique dans le cadre des alliances stratégiques, nous revenons sur les travaux de Richardson (1972) portant sur la complémentarité et la similarité des activités qui apportent les premiers éléments d'une analyse de la cohérence de la division du travail.

5.5.2.1 La complémentarité et la similarité des activités

En mettant en évidence les notions de complémentarité et de similarité des activités comme facteurs explicatifs des collaborations entre firmes, Richardson (1972) critique la division du travail selon la dichotomie firme/marché telle qu'elle est formulée par la théorie économique standard. L'analyse de Richardson (1972) s'inscrit dans la lignée des travaux de Penrose (1959) pour qui les ressources et les compétences sont des éléments essentiels d'une analyse de la firme et de sa croissance. La croissance de la firme ne

dépend pas seulement de la somme des ses ressources, mais également de la manière dont elles sont combinées, soulignant l'importance des processus de coordination des différentes ressources par l'équipe dirigeante. Appliquée aux relations entre firmes, Richardson (1972) définit l'industrie comme la mise en œuvre d'activités diverses (découverte et appréciation des besoins futurs, recherche et développement, production, commercialisation ...) dont la réalisation dépend des capacités des organisations. Ces capacités sont constituées des connaissances, des expériences et des qualifications des individus qui composent la firme. La notion de capacités est un des éléments clé de l'analyse par Richardson (1972) de la coordination des différentes activités au sein d'une industrie, dans la mesure où elles lui permettent d'opérer de manière générale une première distinction entre deux types d'activités : celles qui sont similaires et celles qui sont non similaires.

Pour Richardson (1972), les activités similaires sont celles qui requièrent des capacités identiques. Les firmes auront ainsi tendance à se spécialiser dans des activités similaires afin de bénéficier d'avantages comparatifs. Au delà de cette distinction entre les activités similaires et non similaires, l'auteur constate qu'au sein d'une industrie les activités relèvent d'une certaine complémentarité. Cette notion de complémentarité est à comprendre dans le cadre plus général de l'activité de production. Les activités sont dites complémentaires lorsqu'elles correspondent à différentes phases du processus de production qui nécessitent une certaine coordination pour être réalisées. Tandis que le concept de similarité fait référence aux compétences et capacités de la firme, le concept de complémentarité correspond à la localisation des différentes activités le long de la chaîne de production (Foray 1991). Se basant ainsi sur ces concepts de similarité et de complémentarité des activités, Richardson (1972) envisage les différentes formes de coordination que sont la firme, le marché et les coopérations entre firmes.

Pour l'auteur, dès lors que des activités sont similaires et complémentaires, c'est le mode de coordination par la firme qui prévaut. En revanche, lorsque les activités sont non similaires, le choix entre une coordination par le marché ou une coordination par la coopération dépend du degré de complémentarité des activités. Ainsi, comme le précise Richardson (1972), le choix de coopérer apparaît dès lors que : *"we require to match not the aggregate output of a general-purpose input with the aggregate output for which it is needed, but of particular activities which, for want of a better word, we might call closely complementary. The co-ordination, both quantitative and qualitative, needed in these cases requires the co-operation of those concerned"* (p. 891). Ainsi, la coopération passe par le marché dès lors qu'il est impossible pour les acteurs de prévoir *ex ante* les

plans d'investissements et de production. Les notions de similarité et de complémentarité sont donc les éléments déterminants de la compréhension de la division du travail au sein d'une industrie. Richardson (1972) résume son analyse de l'organisation industrielle de la manière suivante: *“Here then we have the prime reason for the existence of the complex networks of co-operation and association [...]. They exist because of the need to co-ordinate closely complementary but dissimilar activities. This co-ordination cannot be left entirely to direction within firms because the activities are dissimilar, and cannot be left to market forces in that it requires not the balancing of the aggregate supply of something with the aggregate demand for it but rather the matching, both qualitative and quantitative, of individual enterprise plans”* (p. 892).

En s'intéressant aux concepts de complémentarité et de similarité, Richardson (1972) permet de dépasser l'analyse strictement contractuelle des stratégies de collaboration entre firmes. Par la mise en évidence des éléments cognitifs qui caractérisent les firmes et les processus de production, l'auteur apporte les premiers éléments d'une analyse de la cohérence de la division du travail entre firmes. Ce sont les caractéristiques des activités mises en œuvre dans le processus de production qui déterminent l'organisation de l'industrie. Pour autant, l'analyse en termes d'activités reste tributaire d'une analyse marchande de la coopération, dans la mesure où ce sont les demandes et les offres envisagées *ex ante* dans les plans d'investissement et de production qui déterminent les relations entre les firmes. Nous retenons néanmoins que l'élément théorique de départ de l'analyse des collaborations réside dans l'identification des capacités et des compétences de la firme. Dans ce contexte, les notions de similarité et de complémentarité ne doivent pas être laissées aux seuls phénomènes marchands mais doivent d'abord s'appliquer aux compétences technologiques de la firme.

5.5.2.2 La complémentarité et la similarité des compétences technologiques

Le choix pour des firmes innovantes d'entrer en collaboration réside dans la volonté commune des acteurs de partager, d'échanger des compétences et des ressources dans le but de développer, de produire conjointement des produits ou des procédés innovants. Pour autant, la décision pour deux acteurs de s'allier doit s'inscrire dans une certaine logique relative à leurs stratégies d'accumulation de compétences technologiques. En effet, au delà de l'acquisition de connaissances, les acteurs doivent être en mesure d'intégrer leurs bases de connaissances communes. De nombreux auteurs ont montré dans le cadre de la firme que les stratégies de diversification technologique relevaient de choix discrétionnaires con-

traints à la fois par les opportunités technologiques et par les processus d'apprentissage (Granstrand et al. 1997, Patel & Pavitt 1997, Maupertuis 1999). Les firmes sont contraintes par leur environnement à diversifier leurs connaissances, mais cette diversification reste stable dans le temps, les firmes accumulant des connaissances au voisinage de leurs connaissances existantes. En identifiant la notion de cohérence technologique, Nesta (2001, 2008) pose la question de la diversification technologique au regard des relations qui existent entre les différentes technologies composant la base de connaissances de la firme.

Appliquant le concept de cohérence des marchés (Teece et al. 1994) à l'analyse des compétences technologiques de la firme, Nesta (2001) et (Nesta & Saviotti 2005) étudient la cohérence non plus comme un processus de combinaison des activités, mais comme le degré de complémentarité des services rendus par les technologies. Cette définition de la cohérence technologique présente un intérêt théorique important pour l'analyse des stratégies technologiques des acteurs d'une industrie. Elle offre l'avantage de distinguer, d'une part, les technologies et, d'autre part, les services rendus par ces technologies (Saviotti 1988, Saviotti & Metcalfe 1984). L'hypothèse de départ de cette approche réside dans l'idée que l'utilisation de deux technologies n'est pas un processus univoque. Deux états peuvent être appréhendés pour décrire l'utilisation conjointe de deux technologies : la similarité et la complémentarité. Deux technologies a et b sont similaires dès lors qu'à l'utilisation de la technologie a peut lui être substituée la technologie b . Deux technologies sont complémentaires quand leur mobilisation conjointe permet de mettre en relation des éléments initialement indépendants. Ainsi, la technologie a est complémentaire de la technologie b si l'utilisation conjointe de ces deux technologies est nécessaire pour rendre le service productif c . Ce sont les complémentarités technologiques qui permettent de déterminer le degré de cohérence de la firme.

La mise en évidence de la complémentarité et de la similarité des services fournis par les technologies permet d'appréhender la structure de l'espace cognitif de la firme. Au-delà de l'acquisition des technologies, les firmes doivent être capables d'intégrer les connaissances nouvelles dans le but de favoriser des complémentarités technologiques. L'intégration des connaissances est donc le processus qui permet une diversification cohérente des connaissances au sein de la firme. Comme le soulignent Nesta & Saviotti (2005), *“the difficulty for firms is that they deal with numerous activities, based on differentiated technologies and heterogeneous research projects, the relatedness across which may well vary significantly. Thus, coherence is not given to firms, but must be created and sustained by the*

firm's R&D investments in related technologies" (p. 125). Les firmes aux bases de connaissances intégrées bénéficient d'économies d'échelle ainsi que d'une baisse des coûts liée à la coordination de leurs activités, les rendant par conséquent plus performantes que celles aux bases de connaissances non intégrées.

Si l'intégration cohérente des bases de connaissances est essentielle pour comprendre les stratégies d'accumulation des connaissances au sein de la firme, il doit en être de même lorsque deux acteurs s'engagent dans des alliances stratégiques. Le choix du partenaire doit dépendre de la capacité des firmes à combiner et à assimiler respectivement leurs bases de connaissances scientifiques et techniques. La combinaison des bases de connaissances de deux acteurs s'engageant dans une alliance ne relève pas d'un processus aléatoire, mais repose sur l'identification des services rendus par le portefeuille technologique de la firme partenaire, qui peuvent être de nature similaires et/ou complémentaires. Comme l'ont souligné Cohen & Levinthal (1989), l'activité de R&D constitue pour les firmes à la fois le moyen d'innover et d'apprendre, aussi est-il nécessaire pour la firme de disposer d'une capacité d'absorption. Ces deux fonctions de la R&D renvoient aux phases d'exploitation et d'exploration des connaissances telles qu'elles ont été développées par March (1991). La phase d'exploitation correspond au réagencement des compétences et des technologies existantes, tandis que l'exploration des connaissances consiste à expérimenter de nouvelles alternatives.

La réalisation d'une alliance stratégique repose sur la volonté des deux acteurs d'échanger, de partager ou de développer conjointement des technologies, des produits ou des services. Aussi, nous considérons que deux acteurs s'engageant dans une alliance stratégique cherchent à exploiter leurs compétences technologiques respectives *via* leurs capacités d'absorption mutuelles. Dans ce contexte, nous choisissons de ne pas nous intéresser à la similarité des services rendus par les technologies mais à la similarité des profils technologiques. En effet, nous considérons que les deux acteurs doivent au préalable partager des profils technologiques similaires en vue de pouvoir intégrer respectivement leurs connaissances scientifiques et techniques. Par ailleurs, la similarité des profils technologiques permet aux partenaires de l'alliance de réduire leurs coûts de recherche dans la mesure où le processus d'accumulation des connaissances est moins coûteux lorsque les firmes partagent des compétences technologiques similaires. Nous identifions ainsi la similarité des profils technologiques comme un facteur déterminant de la formation d'une alliances entre deux acteurs. Au-delà de l'exploitation des compétences existantes, l'innovation repose également sur la capacité des firmes à explorer de nouveaux domaines scientifiques et

techniques. Deux acteurs aux compétences technologiques complémentaires peuvent ainsi bénéficier d'économies d'échelle, ainsi que d'une baisse des coûts liés à la coordination de leurs activités respectives. Aussi, la complémentarité des services rendus par les technologies doit-elle être un facteur déterminant de la formation d'alliances stratégiques. Rappelant ainsi notre hypothèse générale **P2** énoncée dans le second chapitre, nous faisons les hypothèses complémentaires suivantes :

Proposition P2 *Dans le cadre de l'apprentissage externe, l'intégration des connaissances communes à deux acteurs contribue à la formation d'alliances stratégiques.*

Proposition P2.1 *La similarité des profils technologiques de deux acteurs contribue à la formation d'alliances stratégiques.*

Proposition P2.2 *La complémentarité technologique de la base de connaissances potentielle de deux acteurs contribue à la formation d'alliances stratégiques.*

En posant les notions de similarité des profils technologiques et de complémentarité technologique, nous avons fait l'hypothèse que l'intégration des connaissances entre firmes détermine la décision pour deux acteurs d'entrer en collaboration. Pour autant, il nous semble qu'il manque à cette analyse des alliances stratégiques la dimension relative à l'évolution des technologies. Si l'identification de la similarité et la complémentarité par les partenaires constitue un déterminant de la formation d'une alliance, il convient de s'interroger sur l'importance relative de celles-ci durant le processus de maturation d'une technologie. Les technologies suivent un processus de maturation qui implique que leur utilisation ainsi que leur intégration diffèrent dans le temps. Dans ce contexte, la littérature portant sur le cycle de vie des produits constitue un cadre théorique pertinent pour analyser la co-évolution du changement technologique et des alliances stratégiques.

5.5.3 La coévolution du changement technologique et des alliances stratégiques

S'incrinant dans une perspective schumpeterienne de l'analyse économique, les travaux portant sur le cycle de vie des produits ont montré qu'il existe une certaine logique entre l'évolution des technologies et la structure des industries (Gort & Klepper 1982, Klepper 1997, Klepper & Simons 2005)³³. De manière générale, la théorie du cycle de vie du produit et de l'industrie distingue différentes phases dans le processus d'innovation

³³Pour une revue de la littérature, se référer à Agarwal & Tripsas (2008).

auxquelles on peut associer différentes phases de compétition entre les différents acteurs d'une industrie. Abernathy & Utterback (1978), à l'issue de leurs observations empiriques sur l'industrie automobile aux États-Unis, ont introduit le concept de *dominant design*, qui constitue un moment pivot dans le changement technique et le cycle de vie du produit, rejoignant ainsi les concepts de paradigme technologique (Dosi 1982) et de régime technologique (Nelson & Winter 1982). Deux phases successives sont distinguées : la phase de compétition technologique et de destruction créatrice (Phase 1) et la phase d'émergence d'un *dominant design* et de phénomène de *shakeout* (Phase 2).

- Phase 1 : compétition technologique et destruction créatrice

L'entrée d'une nouvelle technologie en rupture forte avec les technologies jusqu'alors utilisées marque le commencement d'un nouveau cycle technologique. Cette discontinuité technologique (Tushman & Anderson 1986) se traduit par un contexte de forte incertitude à la fois sur la technologie elle-même et sur ses débouchés. Cette incertitude provient de la profonde modification des connaissances scientifiques et techniques existantes, mettant ainsi en concurrence deux paradigmes technologiques. Cette phase de rupture technologique permet l'entrée de plusieurs nouvelles technologies se définissant ainsi comme différentes trajectoires technologiques situées au sein d'un même paradigme (Dosi 1982). Tushman & Anderson (1990) précisent que ces différentes technologies sont rivales, donnant lieu à une période de fermentation durant laquelle sont testées ces différentes technologies. En raison du caractère radicalement nouveau des technologies, les nouveaux entrants et les firmes établies ont potentiellement des chances identiques de concevoir de nouveaux modèles. Les firmes établies présentent néanmoins de fortes rigidités organisationnelles du fait de la forte prégnance des anciennes technologies sur l'organisation des firmes. Cependant, ces barrières à l'entrée liées à la nouvelle technologie peuvent être compensées par les actifs complémentaires (tels que les réseaux de production et de distribution) détenus par les firmes établies.

- Phase 2 : émergence d'un *dominant design* et phénomène de *shakeout*

La seconde phase du processus d'innovation marque l'émergence d'un *dominant design* mettant ainsi fin à la période de fermentation. L'émergence d'un *dominant design* marque la période durant laquelle il est établi une architecture unique dans une classe donnée de produits. Comme le soulignent Tushman & Anderson (1990) "*a discontinuity not only moves forward the state of the art; it also represents a new way of making something or a new fundamental product architecture*" (p. 609). L'évolution de la technologie suit ainsi

une trajectoire naturelle durant laquelle émerge une technologie dominante qui ne peut cependant uniquement se comprendre comme résultant de la supériorité intrinsèque de la technologie. Pour Dosi (1982), en effet, les acteurs porteurs de la technologie nouvelle influencent considérablement la trajectoire technologique retenue, pouvant aboutir à des rendements croissants d'une technologie particulière. L'émergence d'un *dominant design* implique un changement dans la nature de la compétition entre les firmes, dans la mesure où les firmes se concentrent sur des innovations incrémentales du modèle dominant, sur la diminution des coûts de production (innovation de procédé), ainsi que sur l'amélioration des caractéristiques du produit. Les actifs complémentaires des acteurs et la recherche d'économies d'échelle conduisent à l'établissement de barrières à l'entrée élevées. Durant cette seconde phase, le nombre de firmes diminue fortement, le marché tendant vers une structure oligopolistique. Les acteurs sont amenés à se spécialiser au regard de leurs choix stratégiques qui conduisent à de fortes irréversibilités.

La description d'une évolution cyclique du changement technologique permet de tenir compte du processus de maturation des technologies. L'émergence d'un nouveau paradigme scientifique et/ou technologique constitue une perturbation de l'environnement technologique des firmes, qui doit les amener à réorienter leurs stratégies technologiques. Il est une source d'avantages compétitifs si la firme peut en tirer profit en approfondissant un domaine scientifique et technique d'excellence sous la condition qu'il soit stratégiquement pertinent. Il est une menace si la firme ne dispose pas des capacités d'adaptation, les plaçant de fait dans une situation d'inertie organisationnelle et de *lock-in*. Comme le soulignent Afuah & Utterback (1997) "*as technology evolves, so do industry characteristics, products and critical success factors. Firms without the right capabilities are forced to quit the scene. Thus an industry's structure, attractiveness and the kinds of capabilities that it needs to succeed may vary over time, suggesting different strategies for each phase*" (p. 183). Ceci nous amène à considérer plus particulièrement la co-évolution des alliances stratégiques et du changement technologique.

Si les alliances stratégiques constituent un mode d'apprentissage organisationnel permettant aux firmes à la fois d'accéder à de nouvelles connaissances et de les utiliser dans le but de créer de nouvelles connaissances (Powell et al. 1996), celles-ci doivent alors évoluer au regard de l'évolution du paradigme technologique. En d'autres termes, le but recherché dans les alliances stratégiques évolue à mesure que les technologies issues du nouveau paradigme technologique se stabilisent. Dans la phase d'émergence du paradigme, les firmes sont en situation de forte incertitude quant aux progrès qui peuvent résulter de

l'utilisation des nouvelles technologies. Dans une industrie où les partenaires sont diversifiés et dispersés, le choix du partenaire doit alors porter sur des acteurs dont les profils technologiques sont similaires. La recherche de similarité entre les bases de connaissances repose sur la volonté des acteurs d'explorer les technologies nouvelles tout en diminuant les coûts de monitoring ainsi que les coûts de recherche liés à l'acquisition de connaissances nouvelles. Une fois le paradigme technologique stabilisé, une seconde phase réside dans l'exploitation des technologies nouvelles. Aussi, le choix du partenaire évolue-t-il vers des acteurs aux services complémentaires. Ainsi, de manière générale, nous faisons l'hypothèse que la diversification cohérente des bases de connaissances entre firmes ne suit pas en dynamique un objectif identique. L'intégration cohérente des bases de connaissances entre firmes co-évolue avec le changement technologique. En conséquence, nous faisons les propositions suivantes :

Proposition P2.3 *La similarité des profils technologiques de deux acteurs contribue à la formation d'alliances stratégiques, mais l'impact de la similarité décroît à mesure que le paradigme technologique se stabilise.*

Proposition P2.4 *La complémentarité technologique de la base de connaissances potentielle de deux acteurs contribue à la formation d'alliances stratégiques, mais l'impact de la complémentarité s'accroît à mesure que le paradigme technologique se stabilise.*

5.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons cherché dans un premier temps à analyser l'ensemble des facteurs organisationnels, institutionnels et technologiques qui permet de comprendre l'organisation des activités de R&D menées par les acteurs de l'industrie pharmaceutique. Cette analyse nous a permis de mettre en évidence la nouvelle dynamique industrielle de la pharmacie caractérisée par une nouvelle division du travail où chacun des acteurs se spécialise dans une des étapes du processus d'innovation. La spécialisation verticale, qui remplace l'intégration verticale des activités de R&D qui prévalait jusque dans les années 1970, est l'une des conséquences de la production et de l'exploitation des nouvelles biotechnologies, qui en raison de leur nature abstraite et générale, ont permis une décontextualisation des connaissances mobilisées dans les processus d'innovation. Aussi, les alliances stratégiques sont-elles devenues l'un des modes d'apprentissage organisationnel privilégié des acteurs de la pharmacie.

Parce que nous appréhendons les alliances stratégiques comme la volonté pour les acteurs à la fois d'accéder à de nouvelles connaissances et d'être capables de les utiliser pour en créer des nouvelles, nous nous sommes intéressés à la mise en relation des bases de connaissances respectives de deux acteurs d'engageant dans une alliance. L'intérêt de notre recherche réside dans la mise en évidence du concept de cohérence technologique (premier volet des principes d'intégration des connaissances traité dans le second chapitre de la thèse) que nous appliquons à l'analyse des relations entre acteurs d'une même industrie. Nous soutenons que les acteurs qui sont en mesure d'intégrer de manière cohérente leurs bases de connaissances auront une probabilité plus grande de s'allier. Nous avons ainsi émis deux propositions théoriques **P2.1** et **P2.2**, complémentaires à notre proposition générale **P2**, qui identifient la similarité et la complémentarité des compétences technologiques comme des facteurs déterminants de la formation d'alliances stratégiques.

De plus, l'intérêt de notre recherche réside dans l'étude que nous faisons de la co-évolution du changement technologique et des alliances stratégiques. En nous concentrant sur la similarité et la complémentarité des compétences technologiques, nous soutenons que l'intégration cohérente des bases de connaissances de deux acteurs ne suit pas en dynamique un objectif identique, dans la mesure où les compétences technologiques à mobiliser dans le processus d'innovation évoluent à mesure que le paradigme technologique évolue. Ceci nous a amené à faire deux propositions complémentaires **P2.3** et **P2.4**. Tout l'enjeu du chapitre suivant va être alors de tester empiriquement l'ensemble des propositions que nous venons de faire en étudiant la formation des alliances stratégiques au sein de l'industrie pharmaceutique.

Intégration des connaissances et alliances stratégiques : une étude empirique

Ce chapitre a pour but d'étudier empiriquement les processus d'intégration des connaissances comme déterminants des stratégies d'alliances au sein de l'industrie pharmaceutique. Avec l'émergence des biotechnologies, l'industrie qui était jusqu'alors caractérisée par une intégration verticale des activités de R&D a connu l'entrée de nouvelles petites entreprises spécialisées conduisant à une spécialisation verticale du processus d'innovation. Cette nouvelle division du travail est le résultat d'une co-évolution du changement technologique, des institutions et des organisations, qui ont conduit à une intensification de la formation d'alliances stratégiques entre les trois principaux acteurs de l'industrie pharmaceutique : les grandes entreprises pharmaceutiques, les entreprises spécialisées dans les biotechnologies et les organisations publique de recherche. Nous identifions les alliances stratégiques comme l'un des modes d'apprentissage organisationnel qui permettent aux acteurs d'acquérir un ensemble de compétences, de ressources et d'expériences contribuant à l'accroissement de leurs bases de connaissances.

Notre propos est d'étudier plus particulièrement les facteurs déterminant la mise en commun de leurs bases de connaissances par deux acteurs. En nous concentrant sur l'analyse des bases de connaissances de deux acteurs entrant en collaboration, nous soutenons que l'intégration des connaissances doit être un facteur déterminant de la formation d'alliances stratégiques. En d'autres termes, la capacité de deux acteurs à combiner leurs bases de connaissances respectives doit contribuer positivement à la formation d'alliances stratégiques. Cette approche s'inscrit comme une extension des travaux por-

tant sur la cohérence technologique (Nesta & Saviotti 2006b) dans la mesure où nous analysons la cohérence technologique non plus au sein de la firme mais entre deux acteurs d'une industrie. Aussi, dans un premier temps revenons-nous sur les travaux théoriques et empiriques traitant des alliances et du choix du partenaire (section 6.1) pour, dans un second temps, présenter notre modèle économétrique (section 6.2).

6.1 Les déterminants cognitifs des alliances stratégiques

Une étude exhaustive des travaux portant sur les alliances stratégiques serait une tâche ardue tant ce sujet est complexe et pourrait à lui seul faire l'objet d'une thèse¹. Dans ce chapitre, nous nous intéressons aux facteurs motivant l'alliance de deux acteurs d'une même industrie, nous interrogeant ainsi sur les facteurs déterminant le choix du partenaire. Depuis les travaux de Penrose (1959) et Richardson (1972), de nombreux auteurs se sont intéressés à la mise en commun des ressources et des compétences comme facteur de l'entrée en collaboration de deux agents (Hamel et al. 1989, Mowery et al. 1998, Teece 1992, Rothaermel & Boeker 2008). Au delà des compétences et des ressources, certains auteurs soulignent que la structure sociale dans laquelle les acteurs sont insérés joue également un rôle dans le choix de collaborer (Gulati 1995, 1998). Ces deux types d'approche sont aujourd'hui largement complémentaires comme en témoignent des travaux récents (Chung et al. 2000, Ahuja 2000b, Rothaermel & Boeker 2008). Notre compréhension des alliances s'inscrit dans la lignée de ces travaux, du fait de notre analyse théorique des firmes et du changement technologique qui implique des processus d'acquisition et d'apprentissage des connaissances externes dans un environnement incertain.

6.1.1 Antécédents théoriques et empiriques

Les industries de haute technologie sont aujourd'hui caractérisées par un rythme soutenu de création de connaissances rendant difficile l'internalisation de l'ensemble des compétences et des ressources nécessaires aux activités de R&D (Powell & Grodal 2005). L'analyse des alliances stratégiques en termes d'interdépendance des ressources/compétences et d'apprentissage organisationnel permet de dépasser l'analyse strictement marchande de la théorie des coûts de transaction. Comme le souligne Ozman (2009) "*most of the time the motives underlying the formation of alliances are more complex than mere cost consider-*

¹Pour une revue des différentes approches théoriques en matière d'alliances, se référer à Hagedoorn (1993), Hagedoorn et al. (2000), Ozman (2009).

ations and factors like transfer of know-how among parties, accessing other firms' capabilities, and/or improving the firms' own capabilities via organisational learning can be very important motives" (p. 44). L'étude du changement technologique et de l'innovation est aujourd'hui largement considérée comme un processus collectif pour lequel les alliances stratégiques et donc la structure plus large de réseau jouent un rôle essentiel (*ibid*). Dans ce contexte, de nombreux auteurs se sont intéressés à l'impact des alliances sur la performance des firmes².

Considérant l'évolution des activités de R&D menées par les firmes innovantes, des auteurs se sont concentrés plus particulièrement sur la relation entre les activités de R&D internes et les activités de R&D externes comme facteur explicatif de la performance des firmes (Freeman 1991, Veugelers 1997, Cassiman & Veugelers 2006, Hagedoorn & Wang 2010), mettant en évidence une relation de complémentarité entre ces deux types d'activités. Cassiman & Veugelers (2006) reprenant les travaux de Milgrom & Roberts (1990, 1995) montrent qu'il existe une complémentarité entre les activités de R&D internes et les activités d'acquisition de connaissances externes, mais que le degré de complémentarité dépend d'autres éléments relatifs à l'environnement stratégique de la firme. Les auteurs constatent ainsi que les universités et les centres de recherche, comme sources de connaissances, constituent une variable contextuelle déterminante de la relation entre les activités d'innovations internes et externes des firmes.

Hagedoorn & Wang (2010) étudient plus particulièrement les conditions sous lesquelles ces deux types d'activités peuvent être complémentaires ou bien substituables. Analysant la performance (mesurée par le nombre de brevets accordés) de 89 firmes de l'industrie pharmaceutique sur la période 1986-2000, les auteurs soulignent qu'une relation de complémentarité nécessite que les firmes soient engagées de manière élevée dans des activités de R&D en interne, autrement on assiste à une relation de substituabilité entre les deux types d'activités. La capacité de R&D interne des firmes constitue une capacité d'absorption qui leur permet de réagir et de tirer profit des changements technologiques externes. Dans

²Cette question a été traitée sous des angles nombreux et divers : la structure sociale dans laquelle les acteurs sont insérés (Uzzi 1997, Uzzi & Gillespie 2002, Echols & Tsai 2005), le capital social des acteurs (Walker et al. 1997, Ahuja 2000a), l'effet de la diversité des partenaires (Baum et al. 2000, Hoang & Rothaermel 2005), l'effet de la taille des firmes (Singh & Mitchell 2005, Rogers 2004), l'effet du type d'alliances (Bae & Cargiulo 2004, Park et al. 2004). De manière générale, l'ensemble de ces travaux soulignent l'importance des stratégies d'alliances comme source de performance des firmes, bien que les résultats diffèrent quelque peu au regard de l'industrie analysée et des acteurs concernés. Les lecteurs intéressés pourront également se référer au numéro spécial *Strategic Network* de la revue *Strategic Management Journal* (2000), Vol.21, n°3.

le cas où cette capacité de R&D interne est faible, les entreprises ont plus de difficulté à sélectionner et assimiler les connaissances externes, ce qui peut diminuer leur performance innovante expliquant ainsi la relation de substitution entre les activités de R&D interne et de R&D externe.

La prise en compte de la nécessité de combiner les activités de R&D internes et externes a conduit certains auteurs à décrire le contexte actuel des industries de haute technologie comme modèle d'innovation ouvert (*open innovation*) (Chesbrough et al. 2006, Chesbrough & Appleyard 2007, Mowery 2009). Un modèle d'innovation ouvert décrit un contexte au sein duquel les firmes innovantes ne peuvent être compétitives qu'en accédant à des sources de connaissances externes. En investissant dans l'acquisition de connaissances externes, les firmes peuvent saisir des opportunités technologiques favorables à la création de connaissances, ainsi qu'à l'utilisation et la combinaison des connaissances nouvelles aux connaissances passées. De manière plus générale, les travaux se concentrant sur le modèle d'innovation ouvert suggèrent que le réseau de relations entre la firme et son environnement joue un rôle déterminant dans la performance des firmes. Laursen & Salter (2006) utilisant ce cadre théorique introduisent les concepts de largeur et de profondeur de recherche de connaissances externes (*external search breadth* et *external search depth*).

Les auteurs définissent "*the external search breadth*" comme les différentes sources de connaissances auxquelles les firmes font appel pour leurs activités d'innovation et "*the external search depth*" comme l'utilisation intensive de ces différentes sources de connaissances dans les activités d'innovations. Plus précisément, les auteurs montrent que la largeur et la profondeur de recherche de connaissances externes ont un impact positif sur la performance des firmes, mais que leur impact suit une courbe curvilinéaire. Autrement dit, l'ouverture des firmes aux sources externes de connaissances leur permet d'accroître leur potentiel d'idées nouvelles et d'approfondir leurs compétences technologiques, mais cet impact décroît à partir d'un seuil en raison des coûts liés à la recherche de partenaires. Ainsi, la recherche d'acquisition de connaissances externes peut conduire à un sur-investissement des efforts de recherche traduisant une surdispersion de la part des dirigeants dans leur gestion de sources externes nombreuses. Ceci nous amène à nous interroger plus spécifiquement sur le choix du partenaire.

- *Le choix du partenaire*

Parce que le fait de s'engager dans une alliance est un processus coûteux pour les acteurs, le choix du partenaire est essentiel. S'intéressant à cette question, les travaux de Mowery et al. (1996, 1998) et Rothaermel & Boeker (2008) portent sur la similarité des profils technologiques de paires d'agents s'engageant dans des alliances. Mowery et al. (1998) suggèrent que la collaboration entre deux acteurs nécessite le partage d'un certain degré de proximité technologique dans le but de faciliter l'échange et le développement des compétences. De plus, adoptant une approche en termes d'apprentissage organisationnel, les auteurs considèrent que les acteurs doivent disposer d'une capacité d'absorption nécessaire à l'assimilation des compétences externes, ce qui suppose que les profils technologiques, une fois l'alliance engagée, tendent à être de plus en plus similaires. Deux types de mesures identifient la similarité des profils technologiques des firmes : les citations croisées de brevets et les citations de brevets communs³. Étudiant un échantillon de 151 *joint ventures* impliquant 229 firmes, leurs résultats montrent que des acteurs engagés dans une alliance ont une plus forte similarité de leurs profils technologiques que des acteurs non engagés dans une alliance et que cette similarité des profils technologiques est supérieure après l'alliance. Rothaermel & Boeker (2008) reprennent ces mesures de la similarité mais s'intéressent également à la complémentarité des ressources et des compétences comme déterminant des alliances.

Les travaux de Rothaermel & Boeker (2008) portent sur les alliances formées entre les grandes entreprises pharmaceutiques et les entreprises spécialisées dans les biotechnologies. Obtenant 32 332 paires d'agents pharma-biotech entre 1998 et 2001, les auteurs distinguent deux types de complémentarité. La première mesure porte sur le chevauchement des niches, s'inscrivant ainsi dans la lignée des travaux de Gulati (1995) et Chung et al. (2000). Le concept de niche organisationnelle utilisé dans les travaux de l'écologie des populations met en évidence que les firmes appartenant à une même niche disposent des mêmes ressources et capacités, les distinguant ainsi des firmes appartenant à d'autres niches. Rothaermel & Boeker (2008) mesurent la complémentarité en distinguant 54 domaines relevant des biotechnologies et calculent pour chaque paire d'agents les domaines dans lesquels les compétences des deux firmes se chevauchent. Ensuite, les auteurs soustraient cette mesure à la valeur maximale de chevauchement (54 domaines

³La mesure portant sur les citations croisées de brevets permet d'identifier l'importance relative des brevets détenus par la firme i faisant parti du portefeuille technologique de la firme j , tandis que la mesure portant sur les citations de brevets communs permet d'identifier le réservoir de compétences communes détenues par les firmes i et j .

biotechnologiques) afin d'obtenir la mesure de non chevauchement des niches pour chaque paire d'agents, utilisée comme une variable proxy de l'interdépendance stratégique entre deux acteurs. Alors que les résultats de Gulati (1995) et Chung et al. (2000) montrent que le chevauchement de niches complémentaires a un impact positif sur la formation d'alliances, les travaux de Rothaermel & Boeker (2008) montrent que le chevauchement de niches complémentaires n'a pas d'impact sur la probabilité des firmes à former une alliance. Cette différence dans les résultats s'explique par la nature des alliances étudiées.

Dans les premiers travaux, les alliances sont analysées sous l'angle de relations horizontales, les acteurs étudiés étant des grandes entreprises établies dans des industries matures (l'automatisation industrielle, les nouveaux matériaux, les produits automobiles, l'investissement bancaire). Les alliances étudiées par Rothaermel & Boeker (2008) concernent des relations verticales entre grandes entreprises pharmaceutiques et entreprises spécialisées dans les biotechnologies. Au-delà de la différence de nature des alliances, Rothaermel & Boeker (2008) expliquent que le chevauchement de niches complémentaires peut être une condition nécessaire mais non suffisante à la formation d'alliances stratégiques. Aussi, les auteurs identifient-ils un autre type de complémentarité : la complémentarité des actifs (Teece 1992, Rothaermel 2001). Étudiant les compétences mobilisées en amont par les entreprises biotechnologiques (les médicaments en essais cliniques) et celles mobilisées en aval par les grandes entreprises pharmaceutiques (les activités administratives, de vente et de marketing), les auteurs établissent qu'il existe un effet positif et significatif de la complémentarité des actifs sur la probabilité des firmes à former des alliances.

Au-delà de l'accès à des ressources et compétences similaires et/ou complémentaires, certains auteurs ont souligné que la structure sociale du réseau dans lequel les acteurs sont insérés (*embeddedness*) devait être tout aussi importante dans le choix du partenaire (Granovetter 1985, Gulati 1995, 1998). En identifiant la structure sociale, il est mis en évidence que l'évolution des liens entre les différents acteurs d'une industrie doit avoir des conséquences sur leurs actions économiques. Plus précisément, Gulati (1998) définit le réseau social comme "*a set of nodes (e.g., persons, organizations) linked by a set of social relationships (e.g., friendship, transfer of funds, overlapping membership) of a specified type* (Laumann, Galaskiewicz, and Marsden, 1978: 458)" (p. 295). L'analyse du réseau social met en évidence que la position des acteurs (au sein du réseau dans lequel ils sont insérés) influence leurs décisions économiques, dans la mesure où le réseau de contacts peut être source d'informations majeures et que la prise en compte de la nature des liens

entre les acteurs (et de leur évolution) est tout aussi déterminante que leurs identités (*ibid*). Podolny (1994) montre ainsi que les acteurs déterminent le choix du partenaire au regard des collaborations passées ainsi que de leur position au sein du réseau. En développant le concept de réseau en tant que ressource (mesurée par la centralité des firmes au sein du réseau), Gulati & Westphal (1999) montrent que plus les firmes ont une position centrale, plus elles sont enclines à entrer en collaboration.

De récents travaux adoptent une approche plus globale en analysant conjointement les ressources et la structure sociale comme des facteurs déterminant le choix du partenaire (Ahuja 2000b, Chung et al. 2000, Lin et al. 2009). Ahuja (2000b), prenant pour cadre d'analyse la théorie des ressources, souligne que le choix de collaborer n'est pas seulement dû aux incitations (*inducements*) qui résident dans le besoin de partager des ressources, mais également dans les opportunités que l'auteur définit comme le stock de ressources possédées par une firme qui attirent des partenaires potentiels. L'auteur distingue trois types de ressources : le capital technique, le capital commercial et le capital social⁴. Étudiant l'industrie chimique, les résultats mettent en évidence que ces trois types de capitaux contribuent positivement à la formation de collaboration. Les travaux de Chung et al. (2000) portant sur les banques américaines d'investissement montrent que les ressources complémentaires, le statut de la firme et le capital social favorisent les stratégies de collaboration⁵. Bien que les travaux de Lin et al. (2009) portent sur la performance des firmes, leur étude de quatre grandes industries américaines (l'informatique, l'acier, la pharmacie, le pétrole et le gaz naturel) souligne également la nécessité de tenir compte de la complémentarité des ressources ainsi que des facteurs institutionnels (tels que le statut de la firme et les facteurs environnementaux) pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent les collaborations et leurs effets sur la performance des firmes⁶.

⁴Le capital technique constitue les capacités des firmes à créer de nouvelles technologies, produits et procédés (mesuré par le nombre de brevets détenus par la firme correspondant aux classes technologiques de la chimie). Le capital commercial correspond aux actifs complémentaires qui permettent aux firmes de commercialiser les technologies (mesurée comme le produit des actifs détenus par la firme et le chiffre d'affaires total). Le capital social représente les relations antérieures que la firme a créées avec d'autres firmes (mesuré par le degré de centralité de la firme, autrement dit le nombre de liens).

⁵Dans ces travaux, la complémentarité est mesurée selon les travaux de Gulati (1995) comme le non chevauchement des niches.

⁶Dans ces travaux, la complémentarité est mesurée en comparant le code à quatre chiffres SIC (*Standard Industrial Classification*) de la firme et de celui de ses partenaires. Les auteurs comptent le nombre de partenaires ayant un code SIC différent, et divisent ce nombre par le nombre total de partenaires. Ainsi par exemple, pour une firme qui a trois partenaires dont un ayant le même code SIC et les deux autres des codes SIC différents, les auteurs mesurent la complémentarité entre la firme et ses partenaires comme étant égale à $2/3$ soit 0,667.

Si l'ensemble de ces travaux a permis d'enrichir l'analyse des facteurs contribuant à la formation d'alliances et au choix du partenaire, il nous semble que l'étude de l'intégration des bases de connaissances de deux acteurs engagés dans une alliance stratégique constitue un domaine encore peu exploité. L'intérêt de notre approche réside dans la description qualitative des bases de connaissances des firmes, en ce sens que nous concentrons notre analyse sur les services rendus par les technologies qui composent le portefeuille technologique des firmes entrant en collaboration. Plus encore, l'originalité de notre approche réside dans la mise en évidence d'une co-évolution du changement technologique et des alliances stratégiques qui traduit une évolution des compétences recherchées auprès des partenaires de l'alliance à mesure que le paradigme technologique se stabilise.

6.1.2 Alliances stratégiques et intégration des connaissances

Reprenant la définition de Teece (1992), nous considérons les alliances stratégiques comme l'ensemble des accords qui caractérisent l'engagement de deux ou plusieurs acteurs à poursuivre un but commun, entraînant la mise en commun de leurs ressources et de leurs activités. Analysées sous l'angle de l'apprentissage organisationnel, nous caractérisons plus précisément les alliances stratégiques non seulement comme le moyen d'accéder à de nouvelles ressources et compétences, mais également comme la capacité des firmes à exploiter et explorer de nouvelles compétences sur la base de leurs connaissances existantes (Powell et al. 1996, March 1991). L'analyse des alliances stratégiques comme mode d'apprentissage organisationnel nous permet de tenir compte des dynamiques d'accumulation des connaissances des acteurs engagés dans des activités innovantes. Analysées dans le cadre de la firme, de nombreux travaux ont souligné que les stratégies de diversification technologique relevaient de choix discrétionnaires à la fois contraints par les opportunités technologiques et par les processus d'apprentissage des firmes (Patel & Pavitt 1997, Granstrand et al. 1997). Aussi, la décision pour tout acteur d'une industrie de s'allier avec un partenaire potentiel doit-elle s'inscrire dans une logique relative à ses stratégies d'accumulation des compétences technologiques.

6.1.2.1 Les hypothèses portant sur la similarité et la complémentarité

Les divers travaux que nous venons de mentionner dans la section précédente ont mis en évidence l'importance de la similarité des profils technologiques des firmes, de même que la complémentarité des ressources et des actifs comme facteurs de l'entrée en collaboration de deux acteurs d'une même industrie. Pour autant, ces divers travaux ne traitent pas spécifiquement du processus d'intégration des connaissances, que nous avons défini

comme la capacité des firmes à combiner un ensemble de savoirs dans le but de rendre une activité productive performante. Identifiant la notion de cohérence technologique, Nesta & Saviotti (2006b) et Nesta (2008) caractérisent les bases de connaissances des firmes au regard des différentes combinaisons de technologies présentes et utilisées par la firme. Cette caractérisation des bases de connaissances réside dans la différenciation entre les technologies, d'une part, et l'identification des services rendus par les technologies, d'autre part (Saviotti & Metcalfe 1984, Saviotti 1988). L'hypothèse de départ des travaux portant sur la cohérence technologique consiste à supposer que l'utilisation conjointe de deux technologies a et b n'est pas univoque. D'une part les technologies peuvent partager des éléments, *i.e.* des variables en commun, ce qui favorise leur articulation. D'autre part, les services rendus par ces technologies peuvent être similaires ou complémentaires (Nesta 2001).

Deux technologies a et b sont similaires dès lors qu'à l'utilisation de la technologie a peut être substituée la technologie b . Deux technologies sont complémentaires quand leur utilisation conjointe permet la réalisation d'opérations scientifiques et techniques particulières, irréductibles à l'utilisation indépendante des deux connaissances. Ainsi, la technologie a est complémentaire de la technologie b si l'utilisation conjointe de ces deux technologies est nécessaire pour rendre le service productif c . Le degré de cohérence technologique est alors défini par les complémentarités technologiques que la firme met en oeuvre et l'intégration des connaissances est le processus qui permet une diversification cohérente des connaissances au sein de la firme. L'intérêt des travaux portant sur la cohérence technologique réside dans la mise en évidence du fait qu'au delà de l'acquisition de technologies, les firmes doivent être capables d'intégrer les connaissances nouvelles dans le but de favoriser les complémentarités technologiques. Une firme à la base de connaissances cohérente sera plus performante qu'une firme à la base de connaissances non cohérente (Nesta & Saviotti 2006b).

Si l'intégration cohérente des bases de connaissances contribue à la compréhension des stratégies d'accumulation des connaissances au sein de la firme, nous soutenons qu'il doit en être de même dans le cadre de l'apprentissage externe de connaissances. La combinaison des connaissances de deux acteurs décidant de former une alliance ne doit pas relever d'un processus aléatoire, mais doit reposer sur l'identification des services rendus par les technologies dans le but de créer des complémentarités technologiques. Si de précédents travaux traitent de la similarité (Mowery et al. 1998, Rothaermel & Boeker 2008), notre compréhension de la complémentarité appliquée au cas des alliances stratégiques réside

dans l'intégration cohérente des bases de connaissances de deux acteurs qui décident de s'allier.

Bien que nous ayons présenté la notion de similarité des services rendus par les technologies, nous ne nous intéressons pas ici à ce type de similarité mais à la similarité des profils technologiques de deux acteurs s'engageant dans une alliance. Cette position tient au fait que nous nous intéressons aux alliances stratégiques qui supposent que deux acteurs doivent présenter un certain degré de similarité technologique pour entrer en collaboration (Mowery et al. 1998), facilitant ainsi le processus d'intégration des connaissances. En revanche, la complémentarité porte sur la complémentarité des services rendus par les technologies. Comme l'ont souligné Powell et al. (1996), les firmes qui s'allient cherchent à créer des synergies productives par la redéfinition de leurs routines. En identifiant la complémentarité technologique, nous nous intéressons à la base de connaissances potentielle de deux acteurs entrant en collaboration. En d'autres termes, nous supposons que la formation d'alliances stratégiques est déterminée, d'une part, par une certaine similarité des profils technologiques et, d'autre part, par un certain degré de cohérence technologique, autrement dit de complémentarité des services rendus par les technologies.

L'acquisition de connaissances externes nécessite que la firme dispose d'une capacité d'absorption lui permettant de comprendre et d'assimiler ces connaissances (Cohen & Levinthal 1989). Aussi, identifions-nous la similarité des compétences technologiques comme un facteur déterminant de l'entrée en collaboration de deux acteurs. En partageant un certain de degré de similarité technologique, les acteurs décidant de former une alliance auront plus de facilité à assimiler leurs bases de connaissances respectives. De plus, nous supposons que la similarité technologique de deux acteurs peut conduire à des économies d'échelle par une réduction de leurs coûts de recherche dans la mesure où le processus d'accumulation des connaissances peut être moins coûteux lorsque deux acteurs disposent des mêmes compétences technologiques. En conséquence :

Proposition P2.1 *La similarité des profils technologiques de deux acteurs contribue à la formation d'alliances stratégiques.*

Au delà de la volonté des firmes d'exploiter des connaissances existantes, deux acteurs décidant de former une alliance doivent être motivés par la volonté d'explorer de nouveaux domaines de compétences scientifiques et techniques. Aussi, l'intégration cohérente des bases de connaissances de deux acteurs doit-elle être un facteur déterminant de leur entrée

en collaboration. Nous supposons que la mise en commun des bases de connaissances de deux acteurs destinée à favoriser des complémentarités technologiques doit contribuer à la formation d'alliances stratégiques. En générant des complémentarités technologiques, deux acteurs peuvent bénéficier d'économies d'échelle en diversifiant leurs activités de recherche à de nouveaux domaines proches de leurs bases de connaissances existantes, de même que d'une baisse des coûts liés à la coordination de leurs activités. En conséquence :

Proposition P2.2 *La complémentarité technologique de la base de connaissances potentielle de deux acteurs contribue à la formation d'alliances stratégiques.*

En identifiant la similarité et la complémentarité comme déterminants de l'entrée en collaboration de deux acteurs, nous restons cependant dans un cadre d'analyse statique des alliances stratégiques. La similarité et la complémentarité relèvent de la volonté des acteurs de combiner conjointement leurs compétences. Or, la recherche de compétences doit évoluer à mesure que les technologies se stabilisent. C'est pourquoi la prise en compte de l'évolution du changement technologique nous amène à considérer plus particulièrement la co-évolution du changement technologique et des alliances stratégiques. Il nous semble en effet nécessaire, pour mieux comprendre l'évolution de la structure du réseau et du choix du partenaire, d'analyser le processus d'intégration des connaissances au regard du processus de maturation des technologies.

6.1.2.2 Les hypothèses portant sur la co-évolution du changement technologique et des alliances stratégiques

Étudiant l'industrie pharmaceutique, les travaux de Orsenigo et al. (2001) ont montré qu'il existait une relation entre l'évolution des trajectoires technologiques et l'évolution des liens qui unissent les divers acteurs de cette industrie. Utilisant la théorie des graphes, les auteurs construisent des cartes retraçant les discontinuités technologiques majeures des sciences de la vie, en l'occurrence les biotechnologies, et montrent comment les diverses trajectoires technologiques issues du paradigme biotechnologique ont conduit à complexifier les relations entre les divers acteurs de l'industrie. En effet, si les biotechnologies en tant que paradigme scientifique ont permis de généraliser certains principes théoriques, elles n'ont pas pour autant simplifié le processus de découverte de nouvelles molécules. Bien au contraire, l'ensemble des nouvelles technologies et techniques qui en découlent a accru l'espace de recherche vers des trajectoires spécifiques et encore incertaines, dont certaines sont devenues transversales au début des années 1990, conduisant ainsi à une

large variété de domaines de recherches. Aussi, les alliances de R&D ont-elles été le moyen pour les divers acteurs de s'adapter au changement technologique. Les auteurs distinguent deux logiques d'exploration des trajectoires technologiques qui ont co-existé et qui ont été complémentaires dans l'évolution de la structure de réseau qui caractérise l'industrie pharmaceutique.

La première trajectoire illustre la période 1980-1990 durant laquelle l'exploration des biotechnologies résidait essentiellement dans la définition d'hypothèses biologiques et de molécules spécifiques à certains domaines d'application (les auteurs qualifient ces technologies de "*co-specialized technologies*") qui ont conduit les grandes firmes pharmaceutiques à s'allier avec les nouvelles entreprises spécialisées dans les biotechnologies. Durant cette première période, le réseau tend vers une structure hiérarchique entre les entreprises établies et les générations successives d'entreprises spécialisées. La seconde trajectoire illustre la période *post-1990* qui caractérise l'émergence de nouveaux outils technologiques (tels que la chimie combinatoire, la bio-informatique ... que les auteurs qualifient de "*transerval technologies*") et qui est marquée par l'entrée de nouvelles entreprises qui s'allient indifféremment avec l'ensemble des acteurs de l'industrie, tendant ainsi à réduire la structure hiérarchique qui prévalait jusqu'alors. De ces travaux, il apparaît que la nature et l'évolution des conditions technologiques conditionnent l'évolution des stratégies organisationnelles qui structurent l'industrie pharmaceutique.

L'originalité de notre approche réside dans ce que nous cherchons plus précisément à comprendre le choix du partenaire qui doit, selon nous, évoluer au rythme de l'exploitation et de l'exploration des technologies. Ce n'est donc pas la question de la structure de réseau qui nous intéresse, mais les déterminants qui poussent les acteurs à s'allier à mesure que les technologies se stabilisent. Aussi, la théorie du cycle de vie de la technologie nous semble-t-elle constituer un cadre théorique pertinent pour notre analyse (Abernathy & Utterback 1978, Klepper 1997, Jovanovic & MacDonald 1994, Afuah & Utterback 1997). Cette théorie met en évidence qu'il existe différentes phases dans le processus d'innovation auxquelles on peut associer différentes phases de compétition entre les acteurs d'une industrie. De manière générale, deux phases sont distinguées: (1) la phase de compétition technologique et de destruction créatrice, et (2) la phase d'émergence d'un *dominant design* et de phénomène de *shakeout*. La distinction de ces deux phases met en évidence le processus de maturation des technologies dans la mesure où la première phase décrit l'émergence d'une discontinuité technologique impliquant un nouveau cycle de changement technologique (innovation d'ordre radical), et dont l'utilisation modifie

en profondeur les connaissances scientifiques et techniques existantes. La seconde phase décrite par l'émergence d'un *dominant design* traduit la stabilisation de la dite technologie en ce sens qu'est établie une architecture unique dans une classe donnée de produits (innovation d'ordre incrémentale).

La prise en compte du cycle de vie de la technologie nous amène à reconsidérer la formation d'alliances stratégiques au regard du processus de maturation des technologies. Parce que nous avons défini les alliances stratégiques comme un mode d'apprentissage organisationnel permettant aux acteurs d'acquérir de nouvelles technologies, mais également de créer de nouvelles connaissances sur la base de leurs connaissances existantes, nous supposons que le but recherché dans les alliances stratégiques doit évoluer à mesure que le paradigme technologique se stabilise. En d'autres termes, nous supposons que les compétences recherchées auprès du partenaire ne suivent pas en dynamique un objectif identique. Ceci tient aux propriétés intrinsèques de la connaissance qui par nature est cumulative et qui repose sur les routines et les apprentissages déterminant le processus de construction des bases de connaissances des acteurs d'une industrie. Ainsi, durant la première phase du cycle de vie de la technologie, les acteurs sont en présence d'une forte incertitude quant aux possibles bénéfices qu'ils peuvent tirer de la nouvelle technologie. Aussi, dans une industrie où les producteurs de connaissances sont nombreux et dispersés, le choix pour deux acteurs de s'allier doit-il être déterminé par un certain degré de similarité de leurs profils technologiques. En cherchant des partenaires au profil technologique similaire, les acteurs peuvent explorer les technologies tout en diminuant les coûts de monitoring ainsi que les coûts de recherche liés à l'acquisition de nouvelles connaissances.

Une fois la technologie stabilisée, nous supposons que le choix du partenaire doit évoluer en conséquence. En effet, l'incertitude (bien qu'elle soit intrinsèque à tout processus d'innovation) est moins radicale que durant la phase d'émergence de la technologie. Ainsi, nous soutenons que l'identification de la complémentarité des services rendus par les technologies devient plus importante à mesure que le paradigme technologique se stabilise. Le processus de maturation des technologies implique que les acteurs soient en meilleure capacité d'identifier les services rendus par les technologies. Aussi, les acteurs doivent-ils rechercher des partenaires avec lesquels ils pourront exploiter les connaissances scientifiques et technologiques dans le but de favoriser des complémentarités technologiques. En d'autres termes, nous supposons que l'intégration cohérente des bases de connaissances de deux acteurs suit en dynamique un rôle plus important. En conséquence :

Proposition P2.3 *La similarité des profils technologiques de deux acteurs contribue à la formation d’alliances stratégiques, mais l’impact de la similarité décroît à mesure que le paradigme technologique se stabilise.*

Proposition 2.4. *La complémentarité technologique de la base de connaissances potentielle de deux acteurs contribue à la formation d’alliances stratégiques, mais l’impact de la complémentarité s’accroît à mesure que le paradigme technologique se stabilise.*

Notre contribution à la compréhension des déterminants des alliances stratégiques réside dans ce que nous identifions le processus d’intégration des connaissances comme facteur de l’entrée en collaboration de deux acteurs d’une industrie. Bien que la similarité ait déjà été traité dans de précédents travaux, notre apport réside dans la mise en évidence de la complémentarité des services rendus par les technologies comme déterminant du choix du partenaire. Plus encore, nous mettons en évidence que la similarité et la complémentarité ne suivent pas en dynamique un objectif identique, soulignant ainsi le rôle croissant de l’intégration cohérente des bases de connaissances de deux acteurs, traduisant ainsi une co-évolution du changement technologique et des alliances stratégiques. Nous développons dans la section qui suit notre modèle économétrique permettant de tester empiriquement nos hypothèses.

6.2 Les choix méthodologiques

6.2.1 Les données

- *Données alliances*

Nous utilisons la base de données RECAP (Recombinant Capital, version 2000), contenant 6 762 alliances, permettant d’obtenir des informations sur les alliances faites dans l’industrie pharmaceutique et biotechnologique entre 1973 et 2001⁷. Pour chacune des alliances, cette base de données permet d’obtenir des informations sur la date à laquelle l’alliance a été faite, le type d’agents s’engageant dans l’alliance, le pays d’origine des agents, ainsi que le type d’alliance. Quatre types d’alliances sont distinguées : les alliances de R&D, les alliances de production, les alliances de distribution et les alliances constituant des *joint-ventures* (inclus les fusions et acquisitions). Les agents contractant

⁷Les informations obtenues par cette société basée à San-Fransisco sont vérifiées et complétées par les rapports publics que les agents remplissent auprès de la SEC afin d’obtenir des informations pertinentes concernant les alliances.

des alliances sont les trois principaux acteurs de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique : les entreprises spécialisées dans les biotechnologies (*Small and Medium Enterprises* : SME), les grandes entreprises pharmaceutiques (*Large Diversified Company* : LDC) et les organismes de recherche publique (*Public Research Organization* : PRO). Les abréviations SME, LDC, et PRO seront celles utilisées dans nos modèles. La base de données nous a ainsi permis d'obtenir les alliances formées par 1 474 agents.

Le tableau 6.1 donne des informations sur les alliances par types d'agents (LDC, PRO, SME) et par types d'alliances (R&D, production, distribution, *joint ventures* (inclus M&A⁸)), tandis que le tableau 6.2 donne des informations sur les alliances engagées entre des agents (LDC/LDC, LDC/PRO, LDC/SME, PRO/PRO, PRO/SME, SME/SME) provenant du même pays d'origine et de pays d'origine différents. Pour chacun de ses tableaux nous avons effectué un test de χ^2 afin d'établir l'existence d'une relation d'indépendance entre ces variables de type qualitative. Pour chaque type de relations, il apparaît que les variables ne sont pas indépendantes les unes des autres. Les données du tableau 6.1 indiquent que les trois types d'acteurs s'engagent fortement dans les alliances de R&D et de production, ce qui n'est pas surprenant puisque l'industrie pharmaceutique est une industrie basée sur la science. Le faible nombre d'alliances réalisées par les PRO dans le domaine de la distribution indique que les PRO produisent essentiellement des connaissances associées au savoir et au savoir-faire, ce qui correspond à leur fonction première. Enfin, il apparaît que quel que soit le domaine, les SME sont les acteurs les plus engagés dans chaque type de partenariat avec un nombre total de 7 338 alliances contre 4 610 pour les LDC.

Le tableau 6.2 indique, de manière générale, que les acteurs privilégient des relations avec des partenaires de même nationalité. Une nationalité identique apparaît comme un facteur déterminant de la formation d'alliances stratégiques pour les PRO, dont la participation la plus active réside dans les alliances engagées avec les SME de même nationalité, ce qui n'est pas surprenant au regard de l'histoire de l'émergence des entreprises spécialisées dans les biotechnologies. En revanche, pour les LDC, la nationalité ne constitue pas une barrière à la formation d'alliances stratégiques dans la mesure où pour chaque type de partenariats (LDC/LDC, LDC/PRO, LDC/SME), le nombre d'alliances réalisées entre partenaires étrangers est plus élevé que le nombre d'alliances réalisées entre partenaires de même nationalité. Enfin, pour les SME, la nationalité n'apparaît pas comme une barrière à la formation d'alliances lorsque les partenaires sont des LDC. En

⁸Mergers & Acquisitions.

	LDC	PRO	SME	Total
R&D	1,928 [1,974.0]	722 [704.8]	3,171 [3,142.2]	5,821 [5,821.0]
Production	1,577 [1,768.9]	776 [631.6]	2,863 [2,815.6]	5,216 [5,216.0]
Distribution	949 [653.1]	30 [233.2]	947 [1,039.6]	1,926 [1,926.0]
Joint Venture (Incl. M&A)	156 [214]	118 [76.4]	357 [340.6]	631 [631.0]
Total	4,610 [4,610.0]	1,646 [1,646.0]	7,338 [7,338.0]	13,594 [13,594.0]

Fréquences théoriques entre parenthèses.

$\chi^2_{df=6} = 414.84$.

Pr = 0.000.

Cramer's V = 0.123.

Tableau 6.1: Types d'alliances et types de partenaires

revanche, dans le cadre de partenariat entre SME, les acteurs privilégient des acteurs de même nationalité.

Il est intéressant de voir qu'en dynamique, le type d'alliances évolue sur la période 1981-2001. Sur cette période, que nous associons à la stabilisation du paradigme biotechnologique, la figure 6.1 décrit l'évolution des alliances au regard du type de partenaires et nous donne quatre principales informations. La première information concerne les couples d'alliances PRO/PRO dont le nombre est quasi inexistant sur l'ensemble de la période. La seconde information concerne les couples PRO/SME dont le nombre dans les années 1980 et début des années 1990 constitue le second type d'alliances le plus réalisé après les alliances de type LDC/SME, pour ensuite ne cesser de décroître à partir de 1994. La troisième information réside dans l'importance des alliances formées par les couples LDC/SME qui constituent le type d'alliances le plus fréquent sur l'ensemble de la période. Enfin, la quatrième information réside dans les alliances réalisées par les couples SME/SME, qui, inexistantes au début des années 1980, deviennent de plus en plus nombreuses à partir du milieu des années 1990, suggérant des transformations quant aux liens qui unissent les acteurs de l'industrie pharmaceutique.

La 6.1 nous permet ainsi de voir, d'une part, que le nombre d'alliances réalisées ne cesse de croître depuis le début des années 1980 et, d'autre part, que le type d'alliances et donc le choix du partenaire évoluent à mesure que les compétences technologiques nécessaires au

Nationalité	Partenaires de la même nationalité	Partenaires étrangers	Total
LDC/LDC	113 [229.4]	266 [149.6]	379 [379.0]
LDC/PRO	56 [85.3]	85 [55.7]	141 [141.0]
LDC/SME	1,188 [1,492.6]	1,278 [973.4]	2,466 [2,466.0]
PRO/PRO	61 [42.4]	9 [27.6]	70 [70.0]
PRO/SME	1,068 [761.4]	190 [496.6]	1,258 [1,258.0]
SME/SME	699 [573.8]	249 [374.2]	948 [948]
Total	3,185 [3,185.0]	2,077 [2,077.0]	5,262 [5,262.0]

Fréquences théoriques entre parenthèses.

$\chi^2_{df=5} = 735.33$.

Pr = 0.000.

Cramer's V = 0.373.

Tableau 6.2: Paire d'agents selon le pays d'origine

processus d'innovation se stabilisent. Les informations révélées par cette figure traduisent la dynamique de l'industrie pharmaceutique caractérisée par une nouvelle division du travail liée à l'intensification des stratégies de spécialisation permise par la nature des connaissances biotechnologiques. Alors qu'en 1980 seules les alliances de type LDC/SME et PRO/SME sont réalisées, traduisant une certaine structure hiérarchique entre les trois principaux acteurs de l'industrie, les alliances de type SME/SME deviennent à partir des années 1990 de plus en plus privilégiées, sans transformer pour autant la structure du réseau (les alliances entre LDC/SME et PRO/SME étant toujours présentes). Cette évolution des liens entre les acteurs traduit selon nous le fait que dans les années 1990, les services rendus par les biotechnologies sont mieux identifiés, favorisant ainsi la recherche de complémentarité technologique.

- *Données brevets*

Nous utilisons la base de données DBA (Derwent Biotechnology Abstract) dédiée aux brevets biotechnologiques. Cette base de données contient plus de 100 000 brevets entre 1980 et 2004, détenus par 1 465 agents, et couvre 40 autorités légales de dépôts de brevets. Pour chaque brevet, sont fournis les informations concernant le nom du ou des inventeurs,

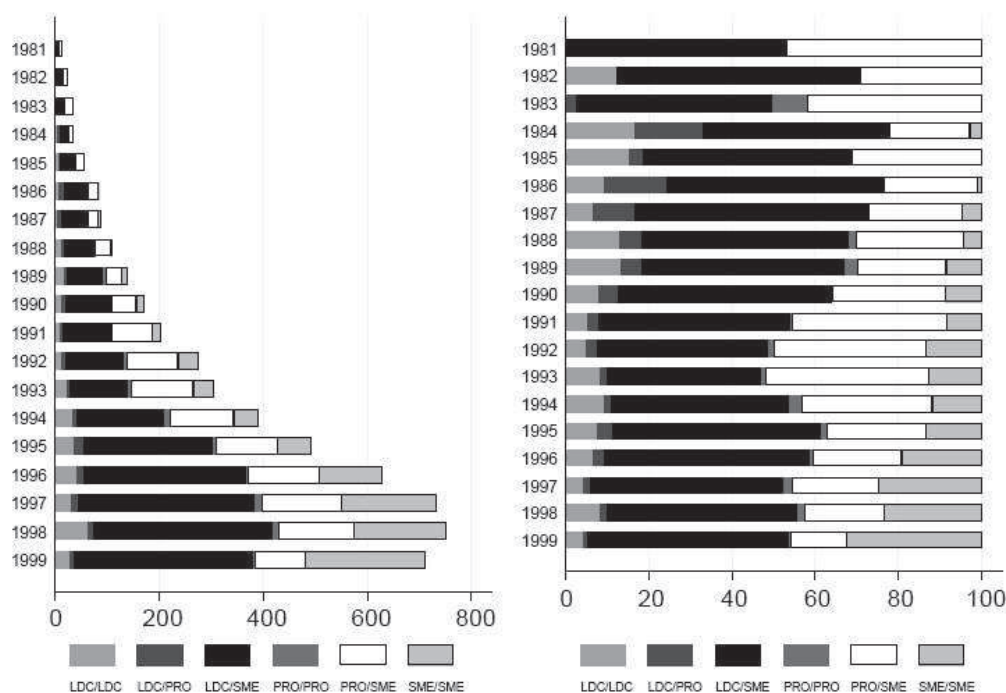


Figure 6.1: L'évolution des types de partenariats dans l'industrie bio-pharmaceutique

le nom de l'organisation détenant le brevet, la date d'application du brevet, et ses classes technologiques. L'intérêt de cette base de données réside dans les critères de classification des brevets qu'elle fournit. Chaque brevet est en effet décrit selon un ensemble de 30 classes technologiques, qui sont prédéterminées et constantes dans le temps. Bien que cette constance dans la classification puisse présenter quelques rigidités dans la définition des biotechnologies, elle permet néanmoins de saisir et comparer au cours du temps la fréquence des co-occurrences technologiques.

Chaque brevet peut être assigné à plus d'une classe technologique, nous permettant de compter le nombre de co-occurrences technologiques présentes au sein d'un même brevet. Par ailleurs, parce que les bases de connaissances des firmes reposent sur la propriété d'accumulation des bases de connaissances, nous tenons compte d'un brevet sur une durée de sept années consécutives. Ainsi, un brevet daté de l'année 1990 sera compté jusqu'en 1996. L'utilisation de cette base de données brevets nous permet de définir et mesurer les variables relatives aux bases de connaissances des agents, ainsi que de comparer les bases de connaissances d'agents s'engageant dans des alliances stratégiques.

Trois étapes ont été nécessaires pour déterminer notre panel final incluant 330 agents, donnant lieu à 54 567 paires d'agents, nous permettant ainsi d'obtenir 503 746 observa-

tions sur la période 1981-2001. La première étape a consisté à travailler exclusivement sur les 1 474 agents qui apparaissent dans la base de données RECAP, et pour lesquels nous avons l'information concernant la date de création⁹. Nous mesurons ensuite pour une année donnée le nombre potentiel de paire d'agents, tel que $a(a - 1)/2$, où a correspond au nombre d'agents par année. Puis, nous vérifions pour chaque paire potentielle d'agents si une alliance a été formée, avec la variable A égale à 1 si une alliance se forme, et égale à 0 dans le cas contraire. Le fait de travailler sur l'ensemble des agents pour une année donnée était une étape importante et nécessaire afin de nous assurer de l'existence de paires potentielles d'agents, qui peuvent évoluer dans le temps, en raison de l'entrée ou de la sortie d'agents dans la base de données. Additionnant toutes les années, nous obtenons un nombre total de 5 082 945 paires potentielles d'agents, parmi lesquelles 5 262 paires d'agents ayant effectivement réalisé une alliance, et 5 077 683 paires potentielles d'agents n'ayant pas formé d'alliances entre 1981 et 2001.

La seconde étape a consisté à utiliser la base de données DBA afin de calculer les mesures de similarité S_p et de complémentarité C_p . La base de données DBA nous permet d'obtenir des informations sur 1 465 agents, et pour chaque agent, nous disposons d'un vecteur de brevets par technologie et par année. Utilisant ces vecteurs, nous calculons les mesures de similarité S_p et de complémentarité C_p entre toutes les paires d'agents. La troisième étape a consisté à croiser les deux bases de données (celles sur les alliances et celles sur les mesures de similarité et de complémentarité) nous permettant d'obtenir au final un nombre de 503 746 observations. La réduction du nombre d'observations lié au croisement des bases de données RECAP et DBA peut constituer un biais dans notre échantillon dans la mesure où nous observons essentiellement les acteurs qui brevètent le plus. Cependant, ceci ne nous semble pas constituer un frein à notre étude dans la mesure où le secteur des biotechnologies présente la caractéristique de figurer parmi les secteurs qui brevètent le plus.

6.2.2 Les spécifications économétriques

Nous observons pour chaque paire d'agents si une alliance est formée ou non. Nous posons la variable A égale à 1 lorsque deux agents forment une alliance et égale à 0 dans le cas contraire. Notre échantillon contenant une forte asymétrie de la variable binaire A (un plus grand nombre de 0 que de 1), nous optons pour un modèle log-log

⁹Pour les universités, nous considérons qu'elles avaient déjà été créées à la date de création de la base de données RECAP (avant 1973).

complémentaire, dont la fonction de densité de probabilité tient compte. Utilisant le modèle log-log complémentaire, nous conditionnons la formation d'une alliance A à un vecteur de variables explicatives \mathbf{X} tel que :

$$Prob (A = 1|\mathbf{X}) = 1 - \exp\{-\exp (\mathbf{X}, \beta)\} \in]0; 1[\quad (6.1)$$

où \mathbf{X} correspond au vecteur de variables indépendantes tel que $\mathbf{X} \in \{\mathbf{KB}, \mathbf{C}\}$. Le vecteur \mathbf{KB} (*Knowledge Base*) définit la base de connaissances de toute paire d'agents tel que $\mathbf{KB} = \{S_p, C_p, KnS_p, KnD_p\}$ avec \mathbf{S}_p pour la similarité des profils technologiques, \mathbf{C}_p pour la complémentarité des services rendus par les technologies, \mathbf{KnS}_p pour le stock de connaissances détenu par deux acteurs et \mathbf{KnD}_p pour l'asymétrie dans les stocks de connaissances détenus par les deux acteurs. Le vecteur \mathbf{C} définit les variables de contrôle relatives au réseau social de toute paire d'agents, que sont : la centralité de la paire d'agents au sein du réseau, l'asymétrie de position pour la paire d'agents au sein du réseau, le fait que les partenaires soient de même nationalité ou non, le fait que la paire d'acteurs ait réalisé une alliance passée, le temps écoulé depuis l'alliance passée et la différence d'âge entre les deux acteurs.

Nous adaptons le modèle afin de tenir compte de l'hétérogénéité non observée d'une paire d'agents. Nous incluons ainsi des effets fixes spécifiques aux agents. Toutes les variables explicatives ont été retardées d'une année afin d'éviter les problèmes d'endogénéité avec les variables à expliquer.

6.2.3 Les mesures relatives aux bases de connaissances d'une paire d'agents

Avec cette étude économétrique, notre propos est d'expliquer la probabilité que deux agents forment une alliance au moyen d'une série de variables qui décrit les caractéristiques de toute paire d'agents, et non des agents eux-mêmes. Par conséquent, nos mesures de la similarité et de la complémentarité, ainsi que des autres caractères intangibles du capital de connaissances, doivent être symétriques. En d'autres termes, la complémentarité (similarité) de la base de connaissance potentielle d'un agent m à celle d'un agent n doit être identique à la complémentarité (similarité) de la base de connaissance potentielle d'un agent à celle d'un agent m .

Nous nous intéressons à quatre principales mesures caractérisant les bases de connais-

sances potentielles \mathbf{KB} de toute paire d'agents, telles que $\mathbf{KB} = \{S_p, C_p, KnS_p, KnD_p\}$.

- *Le stock de connaissances*

La variable KnS_p correspond au stock de connaissances d'une paire d'agents, mesuré comme l'addition du nombre total de brevets détenus par les deux agents, telle que :

$$KnS_p = P_m + P_n \quad (6.2)$$

La variable KnD_p correspond au différentiel de connaissances entre les deux agents, que nous mesurons comme la valeur absolue de la soustraction du nombre total de brevets détenus par les deux agents, telle que :

$$KnD_p = |P_m - P_n| \quad (6.3)$$

où P est le nombre total de brevets pour la paire d'agents m et n respectivement.

Les variables S_p et C_p correspondent respectivement à la similarité et à la complémentarité des bases de connaissances de toute paire d'agents, dont nous avons fait les hypothèses qu'elles devaient être des facteurs déterminants de la probabilité que deux agents forment une alliance stratégique. Ces deux variables indépendantes ont été mesurées exclusivement à partir des brevets biotechnologiques issus de la base de données DBA, dont la classification repose sur 30 classes technologiques, et qui porte sur la période 1980-2004. Ainsi, nos mesures des bases de connaissances de toute paire d'agents sont construites au moyen des statistiques de brevets, dont l'utilisation nous permet d'obtenir des informations sur les classes technologiques dans lesquels les agents développent des compétences technologiques¹⁰.

- *La similarité des profils technologiques de toute paire d'agents*

Par similarité de la base de connaissances de deux agents, nous entendons le degré de proximité de leur profil technologique. Ainsi, deux agents ont une base de connaissances similaire lorsqu'ils ont en commun des brevets appartenant aux mêmes classes technologiques. Utilisant la méthodologie employée par Jaffe (1986), nous utilisons la

¹⁰Telles que mentionnées dans de précédents travaux (Nesta 2008), les critiques portant sur l'utilisation des statistiques de brevets (Archibugi 1992, Pavitt 1988) perdent de leur importance, car nous les utilisons comme une variable proxy des compétences technologiques des firmes et non comme une variable proxy de leur performance innovante. Cf. la section 4.1.1. du quatrième chapitre de la thèse, dans laquelle nous faisons état des différentes critiques portant sur l'utilisation des brevets dans l'analyse économique.

mesure du cosinus afin de mesurer la similarité S_p des deux bases de connaissances pour chaque paire p de deux agents. Nous construisons ensuite deux vecteurs, F_m et F_n , où F_m représente le vecteur de technologies détenues par l'agent m et F_n représente le vecteur de technologies détenues par l'agent n . Utilisant la base de données DBA, chaque vecteur de technologies F_m et F_n contient 30 classes technologiques. La mesure du cosinus est définie telle que :

$$S_p = \frac{F'_m F_n}{[(F'_m F_m)(F'_n F_n)]^{1/2}} \quad (6.4)$$

S_p représente la similarité des compétences technologiques entre deux agents. Une paire d'agents ayant une similarité S_p proche de 1 indique une similarité technologique de leurs bases de connaissances, tandis qu'une paire d'agents ayant une similarité S_p proche de 0 indique une non similarité technologique de leurs bases de connaissances.

- *La complémentarité de la base de connaissance potentielle de toute paire d'agents*

La base de connaissances potentielle de deux agents est complémentaire lorsque la mobilisation conjointe de leurs classes technologiques permet la réalisation d'opérations scientifiques et techniques particulières, irréductibles à l'utilisation indépendante des classes technologiques (Nesta 2008). Suivant les travaux de Teece et al. (1994), nous utilisons la mesure de survivance appliquée aux bases de connaissances technologiques (Nesta 2008, Nesta & Saviotti 2005). Plus précisément, nous mesurons la complémentarité de la base de connaissances de toute paire d'agents en deux temps.

Dans un premier temps, nous mesurons la complémentarité de la base de connaissance potentielle entre deux technologies i et j . Soit l'univers technologique défini par K applications de brevets. Soit $P_{ik} = 1$ si le brevet k est assigné à la technologie i , et égal à 0 dans le cas contraire. Le nombre total de brevets assignés à la technologie i est tel que $O_i = \sum_k P_{ik}$. Le nombre O_{ij} d'occurrences jointes observées des technologies i et j est tel que $\sum_k P_{ik} P_{jk}$. Nous définissons ensuite une variable aléatoire X_{ij} correspondant au nombre de brevets assignés aux technologies i et j faisant l'hypothèse d'occurrence jointe aléatoire. X_{ij} est considérée comme une variable aléatoire hypergéométrique de moyenne μ_{ij} et de variance σ_{ij}^2 (population K , nombre de succès O_i et taille d'échantillon O_j), telle que :

$$\mu_{ij} = E(X_{ij} = x) = \frac{O_i O_j}{K} \quad (6.5)$$

$$\sigma_{ij}^2 = \mu_{ij} \left(\frac{K - O_i}{K} \right) \left(\frac{K - O_j}{K - 1} \right) \quad (6.6)$$

Si le nombre actuel O_{ij} de co-occurrences observées entre les technologies i et j dépasse largement la valeur attendue μ_{ij} du nombre aléatoire d'occurrences jointes, alors les deux classes technologiques sont fortement liées. Inversement, lorsque $O_{ij} \leq \mu_{ij}$, alors les deux classes technologiques i et j sont faiblement liées. Ainsi, la complémentarité est définie de la manière suivante :

$$\tau_{ij} = \frac{O_{ij} - \mu_{ij}}{\sigma_{ij}} \quad (6.7)$$

Dans un second temps, nous mesurons la complémentarité moyenne pondérée WAR_{ip} de la technologie i au regard de l'ensemble des autres technologies pour une paire p d'agents. De manière similaire aux travaux de Teece et al. (1994), la complémentarité moyenne pondérée WAR_{ip} de la technologie i est défini comme le degré selon lequel la technologie i est liée à l'ensemble des autres technologies $j \neq i$ présentes pour la paire d'agents, pondéré par le nombre de brevets dans la technologie i pour la paire d'agents P_{ip} tel que $P_{ip} = [P_{im} + P_{in}]$ où m correspond à l'agent m , et n respectivement.

$$WAR_{ip} = \frac{\sum_{i \neq j} \tau_{ij}(P_{ip})}{\sum_{i \neq j} (P_{ip})} \quad (6.8)$$

La mesure WAR_{ip} exprime la complémentarité attendue de la technologie i au regard de toutes les technologies données pour une paire d'agents. Utilisant la base de données DBA, nous calculons WAR_{ip} pour chacune des 30 classes technologiques. WAR_{ip} peut être positive ou négative. Une mesure positive (négative) indique que la technologie i est fortement (faiblement) liée à l'ensemble des autres technologies pour une paire d'agents. Par conséquent, la complémentarité technologique est définie comme la moyenne pondérée des mesures WAR_{ip} , telle que :

$$c_p = \sum_{i=1}^{30} WAR_{ip} \frac{P_{ip}}{\sum_k P_{ip}} \quad (6.9)$$

Cette dernière équation nous permet d'estimer la complémentarité moyenne de toute technologie pour une paire d'agents p au regard de l'ensemble des autres technologies. A nouveau, cette mesure peut être négative ou positive, une valeur positive indiquant que les technologies d'une paire d'agents sont globalement très liées, tandis qu'une valeur négative indique une faible complémentarité moyenne des technologies dans lesquelles une paire d'agents a développé des compétences.

Afin de favoriser la comparaison des paramètres estimés, nous standardisons les variables relatives aux bases de connaissances, qui n'ont pas d'unité prédéfinie.

6.2.4 Les variables de contrôle

Nous définissons six variables de contrôle relatives aux caractéristiques des agents ainsi qu'à la structure sociale du réseau dans lequel ils sont insérés. Pour toute paire d'agents, nous avons d'abord défini deux variables de contrôle relatives à la position sociale des acteurs : la centralité et l'asymétrie de position. Ensuite, nous avons défini deux variables caractérisant les relations existantes pour toute paire d'agents : l'alliance passée et le temps écoulé depuis la dernière alliance. Enfin, nous avons défini deux variables caractérisant la paire d'agents : la nationalité et la différence d'âge de toute paire d'agents.

- *La centralité et l'asymétrie de position*

Ces deux mesures nous permettent de tenir compte de la position des acteurs au sein du réseau dans lequel ils sont insérés. La centralité permet de révéler en partie le rôle joué par les acteurs au sein du réseau (Gulati & Gargiulo 1998). La position occupée peut influencer la capacité des firmes à obtenir de meilleures informations quant aux partenaires potentiels, de même que de disposer d'une meilleure visibilité et d'une meilleure attractivité par rapport aux autres acteurs présents dans le réseau. Ainsi, les acteurs occupant une centralité disposent d'une meilleure vue d'ensemble du réseau, leur permettant d'identifier les opportunités de partenariat, de même que de réduire le niveau d'incertitude quant à ces partenaires potentiels. De plus, dans un environnement incertain, la centralité d'un acteur peut se révéler

être un bon indicateur de sa volonté et de son expérience à s'engager dans des alliances (*ibid*).

Nous mesurons le degré de centralité en comptant le nombre total d'alliances réalisées pour chaque acteur et par année. Dans ce but, nous avons fait l'hypothèse que toute alliance s'inscrivait dans une durée que nous avons estimée à trois années consécutives, afin de tenir compte de l'accumulation des liens entre acteurs dans le temps (Ahuja 2000b, Gulati 1995). Parce que notre étude porte sur la probabilité pour deux acteurs de former une alliance, nous mesurons ensuite la *centralité* au niveau de la paire d'agents, en additionnant le nombre total d'alliances réalisées par les deux acteurs et par année. Nous définissons ensuite une autre mesure, que nous appelons *asymétrie de position*, afin de révéler la différence de position au sein du réseau de deux acteurs s'engageant dans une alliance.

- *Alliance passée et temps écoulé*

Ces deux mesures permettent de tenir compte de l'impact de l'existence de liens directs entre deux agents. Les travaux portant sur le réseau social ont souligné que le fait que deux acteurs se soient déjà alliés par le passé constituait un bon indicateur de leur probabilité à former à nouveau une alliance (Podolny 1994, Gulati 1995, Ahuja 2000b). Les alliances passées peuvent révéler la fiabilité ainsi que la compétence du partenaire potentiel, de même qu'elles peuvent créer des routines spécifiques à la paire d'agents (Rothaermel & Boeker 2008). Ainsi, nous mesurons la variable *alliance passée* en vérifiant pour toute paire d'agents si plus d'une alliance a été réalisée sur la période 1981-2001. Nous mesurons également le *temps écoulé* entre deux alliances. Gulati (1995) montre, dans ses travaux portant sur les réseaux sociaux, que le temps écoulé entre deux alliances contribue à la formation de nouvelles alliances, mais que cet effet diminue au cours du temps. Ainsi, nous mesurons pour chaque paire d'agents le nombre d'années écoulées entre deux alliances formées par paire d'acteurs.

- *Partenaires étrangers et différence d'âge*

Ces deux mesures portent davantage sur les caractéristiques des agents eux-mêmes. Dans les industries où les acteurs sont géographiquement dispersés, comme l'industrie pharmaceutique, les différences de cadre institutionnel et de culture peuvent avoir un impact sur la formation des alliances (Rothaermel & Boeker 2008, Hagedoorn & Roijakkers 2002). Pour chaque paire d'agents, nous définissons la variable

partenaires étrangers égale à 1 si les partenaires sont de différente nationalité, et égale à 0 dans le cas contraire. La seconde variable est relative à la *différence d'âge* des deux acteurs engagés dans l'alliance. Parce que l'entrée de vagues successives d'entreprises spécialisées a transformé la division du travail qui prévalait jusqu'alors dans l'industrie pharmaceutique, cette variable a pour but d'identifier si la différence de maturité entre les divers acteurs de l'industrie constitue un déterminant de leur entrée en collaboration. Disposant de la date de création de chacun des acteurs, nous mesurons la différence d'âge par la valeur absolue de la soustraction des dates de création des deux acteurs formant une paire d'agents.

Nous résumons dans le tableau 6.3 l'ensemble des variables utilisées dans nos modèles économétriques.

Le tableau 6.4 donne les statistiques descriptives des variables et le tableau 6.5 donne les valeurs des corrélations entre les variables.

6.3 Résultats et interprétation des modèles

Nous estimons la probabilité que toute paire d'agents forme une alliance stratégique. Six modèles économétriques, introduisant les variables de manière séquentielle, ont été spécifiés afin d'estimer l'équation 6.11, dont les résultats sont présentés dans le tableau 6.6. Dans le premier modèle (colonne (1)), nous incluons uniquement les variables relatives aux bases de connaissances des firmes: la similarité (S_p), la complémentarité (C_p), le stock de connaissances (KnS_p) et la différence de stock de connaissances (KnS_p). Dans les second et troisième modèles (colonnes (2) et (3)), nous incluons les six variables de contrôle relative à la structure sociale du réseau et aux caractéristiques des agents. Dans un premier temps (colonne (2)), nous incluons trois des variables de contrôle : *centralité*, *asymétrie de position* et *partenaires étrangers*; puis dans un second temps (colonne (3)), nous incluons les trois autres variables de contrôle : *alliance passée*, *temps écoulé* et *différence d'âge*. Dans le quatrième modèle (colonne (4)), nous incluons deux des variables d'interaction relatives au stock de connaissances. Le cinquième modèle (colonne (5)) reprend le modèle (3), dans lequel nous incluons les deux autres variables d'interaction relatives aux alliances passées. Le dernier modèle (colonne (6)) inclut l'ensemble de nos variables.

Variables Dépendantes		
Alliance	La probabilité pour toute paire d'agents de former une alliance.	RECAP
Variables Indépendantes		
S_p	La similarité des profils technologiques de toute paire d'agents.	DBA
C_p	La complémentarité de la base de connaissance potentielle de toute paire d'agents.	DBA
KnS_p	Le stock de connaissances de toute paire d'agents.	DBA
KnD_p	La différence de stock de connaissances de toute paire d'agents.	DBA
Variables de contrôle		
<i>Centralité</i>	La position centrale de toute paire d'agents dans le réseau.	RECAP
<i>Asymétrie de position</i>	La différence de position au sein du réseau de toute paire d'agents.	RECAP
<i>Partenaires étrangers</i>	Toute paire d'agents collaborant étant de pays différents.	RECAP
<i>Alliance passée</i>	Le nombre d'alliances passées pour toute paire d'agents.	RECAP
<i>Temps écoulé</i>	Le temps écoulé depuis la dernière alliance pour toute paire d'agents.	RECAP
<i>Diff. d'âge (log)</i>	La différence de date de création pour toute paire d'agents.	RECAP
Variables d'interaction		
$KnS_p \times S_p$	L'interaction des variables de similarité des profils technologiques et de stock de connaissances de toute paire d'agents.	DBA
$KnS_p \times C_p$	L'interaction de variables de complémentarité technologique et de stock de connaissances de toute paire d'agents.	DBA
<i>Alliance passée</i> $\times S_p$	L'interaction des variables de similarité des profils technologiques et d'alliances passées pour toute paire d'agents.	DBA et RECAP
<i>Alliance passée</i> $\times C_p$	L'interaction des variables de complémentarité technologique et d'alliances passées pour toute paire d'agents.	DBA et RECAP

Tableau 6.3: Liste des variables mobilisées dans les modèles économétriques

Variables	Nbre d'obs.	Moy.	Ecart Type	Min.	Max.
S_p	536,131	-7.53e-10	1	-2.824	1.269
C_p	536,131	-4.26e-11	1	-20.190	3.749
KnS_p	536,131	2.79e-10	1	-3.290	2.814
KnD_p	536,131	2.10e-10	1	-2.236	2.480
<i>Centralité</i>	536,131	1.732	1.012	0	5.010
<i>Asymétrie de position</i>	536,131	1.350	0.951	0	4.394
<i>Partenaires étrangers</i>	536,131	0.588	0.492	0	1
<i>Alliance passée</i>	536,131	0.015	0.123	0	1
<i>Temps écoulé</i>	536,131	0.070	0.706	0	19
<i>Diff. d'âge</i>	536,131	3.559	1.893	0	5.288

Tableau 6.4: Statistiques descriptives des variables

6.3.1 Les résultats relatifs aux hypothèses de similarité et de complémentarité

- *Base de connaissances*

La première colonne (1) estime l'importance des mesures relatives aux bases de connaissances des paires d'agents. A l'exception de la variable (KnD_p), qui est négative, l'ensemble de nos variables sont positives et significatives. La variable mesurant le stock de connaissances de la paire d'agents (KnS_p) présente la plus fort coefficient (0.945), soulignant l'importance de la mise en commun des ressources et des compétences technologiques comme déterminant de la probabilité de deux agents à former une alliance stratégique (Kogut 1988, Teece 1992). Les variables de similarité (S_p) et de complémentarité (C_p) permettent plus précisément de saisir le processus qui sous-tend la mise en commun des compétences technologiques de deux acteurs. Ces deux variables, toutes deux positives et significatives (avec un impact plus important de la similarité des profils technologiques), ne sont pas altérées par l'introduction des variables de contrôle et d'interaction (modèles (2)-(6)). Il en est de même pour la variable de stock de connaissances (KnS_p) qui reste positive malgré l'introduction des variables de contrôle et d'interaction. En revanche, il apparaît que la variable (KnD_p) devient positive mais pour un coefficient très proche de zéro et reste non significative (modèle (3)-(6)).

Ces résultats confirment nos propositions **P2.1** et **P2.2**. La similarité des profils technologiques (S_p) rend compte de la capacité d'absorption des acteurs à acquérir et

Variables	<i>Alliance</i>	S_p	C_p	KnS_p	KnD_p	<i>Centralité</i>	<i>Asymétrie de position</i>	<i>Partenaires étrangers</i>	<i>Allié passé</i>	<i>Temps écoulé</i>	<i>Diff. d'âge</i>
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
(1)	1.000										
(2)	0.019	1.000									
(3)	0.003	0.454	1.000								
(4)	0.038	0.300	-0.088	1.000							
(5)	0.033	0.183	-0.141	0.871	1.000						
(6)	0.061	0.295	0.209	0.443	0.347	1.000					
(7)	0.042	0.223	0.131	0.376	0.312	0.834	1.000				
(8)	-0.019	-0.073	-0.214	0.099	0.098	-0.146	-0.083	1.000			
(9)	0.111	0.056	0.013	0.093	0.076	0.138	0.099	-0.042	1.000		
(10)	0.056	0.050	0.012	0.077	0.061	0.107	0.080	-0.034	0.794	1.000	
(11)	0.014	-0.062	-0.110	-0.110	0.127	0.107	0.125	0.081	0.039	0.033	1.000

Tableau 6.5: Table de corrélation des variables

Modèles	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
S_p	0.332*** [0.045]	0.192*** [0.044]	0.174*** [0.041]	0.169*** [0.043]	0.250*** [0.045]	0.236*** [0.046]
C_p	0.198*** [0.043]	0.125*** [0.044]	0.138*** [0.041]	0.128*** [0.046]	0.086* [0.045]	0.091* [0.048]
KnS_p	0.945*** [0.069]	0.475*** [0.070]	0.324*** [0.063]	0.314*** [0.063]	0.320*** [0.063]	0.306*** [0.063]
KnD_p	-0.103* [0.057]	-0.046 [0.057]	0.009 [0.052]	0.008 [0.052]	0.005 [0.052]	0.006 [0.052]
<i>Centralité</i>		1.332*** [0.060]	1.182*** [0.057]	1.177*** [0.057]	1.180*** [0.057]	1.169*** [0.057]
<i>Asymétrie de position</i>		-0.274*** [0.039]	-0.249*** [0.036]	-0.247*** [0.036]	-0.245*** [0.036]	-0.244*** [0.036]
<i>Partenaires étrangers</i>		-0.601*** [0.068]	-0.470*** [0.058]	-0.471*** [0.058]	-0.467*** [0.058]	-0.473*** [0.059]
<i>Alliance passée</i>			1.999*** [0.149]	1.991*** [0.150]	2.113*** [0.149]	2.112*** [0.150]
<i>Temps écoulé</i>			-0.141*** [0.024]	-0.141*** [0.024]	-0.131*** [0.025]	-0.130*** [0.025]
<i>Diff. d'âge (log)</i>			0.164*** [0.053]	0.165*** [0.053]	0.162*** [0.053]	0.164*** [0.053]
$KnS_p \times S_p$				0.031 [0.036]		0.073** [0.037]
$KnS_p \times C_p$				0.021 [0.037]		-0.007 [0.039]
<i>Alliance passée</i> $\times S_p$					-0.392*** [0.091]	-0.434*** [0.093]
<i>Alliance passée</i> $\times C_p$					0.214*** [0.071]	0.221*** [0.074]
Constante	-7.641*** [0.161]	-9.957*** [0.222]	-9.379*** [0.274]	-9.367*** [0.275]	-9.404*** [0.274]	-9.398*** [0.275]
Observations	503,746	503,746	503,746	503,746	503,746	503,746
Nombre de paires d'agents	54,567	54,567	54,567	54,567	54,567	54,567
Log Likelihood	-8,953.49	-8,549.42	-8,479.52	-8,478.71	-8,469.56	-8,467.48
Wald χ^2	1,194.74	1,851.1	2,833.06	2,851.05	2,805.07	2,827.38
ρ	0.63	0.55	0.12	0.12	0.13	0.14
LR $\rho = 0$	725.42	485.86	6.12	6.21	7.91	8.33

Erreurs standard entre parenthèse. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%. Toutes les régressions incluent un vecteur complet de variables muettes pour les années et les types de partenaires, que nous n'avons introduit ici pour plus de clarté dans la présentation des résultats.

Tableau 6.6: Modèle log-log complémentaire à effets aléatoires

à assimiler des connaissances externes (Cohen & Levinthal 1989, Mowery et al. 1998). Dans un contexte technologique incertain, les acteurs s'allient avec des partenaires potentiels qui disposent d'un profil technologique similaire. Parce que la connaissance est un bien semi-public, et par nature cumulative, les acteurs qui partagent des compétences technologiques similaires peuvent bénéficier d'une baisse des coûts de veille technologique ainsi que d'une baisse des coûts de coordination de leurs activités de recherche. Aussi, la similarité des profils technologiques de deux acteurs peut-elle conduire à des économies d'échelle du fait de la proximité de leurs activités de recherche (Henderson & Cockburn 1996). En partageant un certain degré de proximité technologique, les acteurs peuvent partager les risques à explorer des domaines scientifiques et technologiques encore incertains. La similarité comme déterminant de la formation d'alliances stratégiques est renforcé par le résultat du coefficient de la variable d'interaction $KnS_p \times S_p$, qui est positive et significative. Deux acteurs qui partagent leurs stocks de connaissances basés sur la similarité de leurs profils technologiques augmentent leur probabilité de former une alliance stratégique.

Au-delà de la nécessité de partager un certain degré de similarité, la capacité de deux acteurs à combiner leurs bases de connaissances contribue à la formation d'alliances stratégiques. En identifiant la complémentarité des services rendus par les technologies, nous soulignons l'importance de l'intégration cohérente des bases de connaissances comme facteur déterminant de l'entrée en collaboration de deux acteurs. Le choix de collaborer réside dans la volonté des acteurs de créer des synergies productives en exploitant des domaines scientifiques et technologiques. En s'alliant avec un partenaire qui offre l'opportunité de créer des complémentarités technologiques par la combinaison de leurs connaissances respectives, la paire d'acteurs peut bénéficier d'économies de champ en assimilant des connaissances externes proches de leurs bases de connaissances. Plus particulièrement, la recherche de complémentarité technologique à travers les alliances stratégiques peut avoir un double effet pour la paire d'acteur : les économies de champ dits traditionnels et les externalités de connaissances internes (Henderson & Cockburn 1996). En combinant leurs bases de connaissances, deux acteurs peuvent partager leurs coûts de recherche sans coûts additionnels (économies de champ traditionnels), mais également favoriser la fertilisation croisée de leurs compétences respectives en accumulant des connaissances au voisinage de leurs connaissances existantes (externalités de connaissances internes).

Nous comprenons l'effet proche de zéro et non significatif de la variable (KnD_p) (différence de stock de connaissances) comme justifiant de surcroît l'importance de la similarité et de la complémentarité. Cette variable (KnD_p) permet de mesurer l'asymétrie dans les stocks de connaissances détenus par toute paire d'agents. En raison de la valeur de son coefficient non significatif et proche de zéro (modèle (6)), il apparaît que la probabilité pour deux acteurs de collaborer ne réside pas dans le stock de connaissances externes qu'ils sont susceptibles d'acquérir par le biais de l'alliance. En effet, la formation d'alliances stratégiques ne peut être comprise d'un point de vue purement quantitatif comme le différentiel de connaissances détenues par les acteurs qu'ils voudraient acquérir *per se*. L'accès à des connaissances externes est une stratégie coûteuse pour l'acteur si celui-ci ne dispose pas en interne des connaissances nécessaires à l'intégration des connaissances, en raison notamment de la nature cumulative et de bien semi-public des connaissances.

Notre vecteur de variables **KB** caractérisant la base de connaissances de toute paire d'agents définit non seulement les compétences technologiques détenues par les acteurs (leur permettant de développer des produits et/ou procédés nouveaux), mais également leur capacité à apprendre et à combiner les connaissances produites à l'extérieur. En définissant la similarité des profils technologiques et la complémentarité des services rendus par les technologies, notre étude empirique contribue à une meilleure compréhension des déterminants de la formation d'alliances stratégiques. S'inscrivant dans la lignée des travaux portant sur les ressources, les compétences et l'apprentissage organisationnel, nos résultats identifient le processus d'intégration des connaissances comme un facteur déterminant de la probabilité de deux acteurs à former des alliances stratégiques. En tenant compte simultanément de la similarité et de la complémentarité, nous mettons en évidence le fait que la mise en commun des connaissances des acteurs ne relève pas d'un processus aléatoire, mais qu'elles reposent, d'une part, sur la compréhension des compétences détenues par autrui et, d'autre part, sur la capacité des firmes à combiner ces compétences technologiques.

- *Les variables de contrôle*

Parmi les variables de contrôle, deux types de résultats apparaissent. Tandis que les variables de centralité, d'alliance passée et de différence d'âge sont toutes les trois positives et significatives, les variables d'asymétrie de position, de partenaires étrangers et de temps écoulé sont négatives et significatives. Ces résultats confirment ceux de précédents travaux portant sur la réseau social (Gulati 1995, Ahuja 2000b, Hagedoorn & Roijackers

2002, Rothaermel & Boeker 2008). La variable centralité présente un coefficient avec une valeur au dessus de l'unité (1.169). Ainsi, toute paire d'agents ayant une position centrale au sein du réseau augmente leur probabilité de former une alliance. Le fait de s'allier peut être une stratégie risquée en raison des phénomènes de hasard moral et de comportement opportuniste qui peuvent entraver la volonté des acteurs de collaborer. Aussi, la centralité des acteurs peut-elle être vecteur d'informations quant au choix du partenaire potentiel. La centralité des acteurs contribue à identifier des partenaires de confiance dans la mesure où le nombre élevée d'alliances formées peut être un bon indicateur de leur expérience ainsi que de leur volonté de collaborer, réduisant ainsi les risques d'une telle stratégie.

L'importance de la centralité est confortée par le résultat négatif et significatif de la variable asymétrie de position. Deux acteurs ayant des positions différentes au sein du réseau auront moins de chance de collaborer. Ceci suggère, d'une part, que l'attractivité d'un partenaire potentiel réside en partie dans l'importance de son réseau social et, d'autre part, que les alliances stratégiques s'inscrivent dans des routines qui sont spécifiques aux acteurs. La valeur positive et significative de la variable alliance passée confirme l'importance des relations entre acteurs comme déterminant de leur entrée en collaboration. En s'alliant avec un partenaire connu, les acteurs peuvent avoir créé des liens spécifiques et bénéfiques à leurs activités de R&D. De plus, la réalisation passée d'alliances induit une prise de risque moindre quant à la formation future d'alliances, les agents ayant déjà connaissance du partenaire potentiel. L'élasticité négative et significative de la variable temps écoulé implique qu'en dynamique les acteurs ont moins de chance de collaborer à mesure que le temps passe. Mettant en relation les variables alliance passée et temps écoulé, on peut estimer à 16 ans le nombre d'années à partir duquel l'alliance passée n'est plus déterminante sur la probabilité de deux acteurs à former de nouveau une alliance (*alliance passée/temps écoulé* dans le modèle (6)). Notre étude portant sur les acteurs de l'industrie pharmaceutique, cette durée peut se comprendre au regard du processus d'innovation pharmaceutique pour lequel le temps entre la découverte et la commercialisation d'une nouvelle molécule est estimé en moyenne entre 10 et 15 ans. Pour autant, considérant les activités de R&D comme s'inscrivant dans des routines, le temps ayant passé, les acteurs peuvent avoir redéfini leurs routines avec pour conséquence de privilégier les actions les plus récentes (Gulati 1995, Rothaermel & Boeker 2008).

En ce qui concerne les variables qui caractérisent plus particulièrement les acteurs, il apparaît que la différence de nationalité a un impact négatif sur la probabilité de former des alliances. Les travaux de Hagedoorn & Roijakkers (2002), portant sur les industries

de haute technologie, montrent que les acteurs s'allient davantage avec des partenaires appartenant à la même zone géographique. Cet effet peut être lié aux différences de culture et de système institutionnel, notamment en termes de droit de propriété intellectuelle, qui peuvent contraindre la formation d'alliances stratégiques (Hagedoorn et al. 2005). Ceci nous ramène au tableau descriptif 6.2 issu de la base de données RECAP, dans lequel on voit que les alliances les plus fréquentes en termes de différence de nationalité sont celles impliquant les grandes entreprises pharmaceutiques (LDC). Ceci peut se comprendre en raison des moyens financiers et des départements juridiques dont disposent les grandes entreprises pharmaceutiques, atténuant ainsi le risque d'alliance avec des partenaires étrangers. De plus, les grandes entreprises disposent généralement de filiales à l'étranger, ce qui peut faciliter les coûts de veille technologique, de même que les coûts d'entrée dans l'alliance. En ce qui concerne la variable différence d'âge, celle-ci a un effet positif et significatif sur la probabilité pour toutes paires d'agents de former une alliance. Nous interprétons ce résultat comme relevant de la nature même des stratégies d'alliance. En effet, dans les industries où le changement technologique est rapide, les acteurs établis voient dans les nouveaux acteurs de nouvelles opportunités technologiques auxquelles ils peuvent accéder, et inversement les nouveaux acteurs voient dans les acteurs établis le moyen d'accéder aux actifs complémentaires qui peuvent constituer des barrières à l'entrée (Teece 1986, 1992, Pisano 2006).

- *Tests de robustesse*

Nous explorons la robustesse de nos résultats en utilisant différentes spécifications économétriques (Modèles (7)-(10)). Le modèle (7), intitulé partenaires seulement, ne tient compte que des paires d'agents s'engageant effectivement dans une alliance. Alors que l'échantillon du modèle général (6) contient 503 764 observations et 54 567 paires d'agents, le modèle (7) contient 284 958 observations et 52 490 paires d'agents. En restreignant notre échantillon aux paires d'agents ayant effectivement formé une alliance, il apparaît qu'à l'exception de la variable complémentarité (C_p), l'ensemble des variables présentent des valeurs relativement similaires au modèle de base estimé par une fonction log-log complémentaire. Nous comprenons l'effet positif mais non significatif de la complémentarité comme résultant de notre analyse de la complémentarité dont l'importance croît en dynamique. Ainsi, l'effet non significatif de la variable complémentarité nous conforte à considérer qu'en premier lieu l'intégration des connaissances nécessite un certain degré de similarité des profils technologiques mais que la complémentarité se comprend avant tout comme un facteur déterminant de la formation d'alliances stratégiques à mesure que le paradigme technologique se stabilise.

Les résultats obtenus dans les modèles (8)-(10) nous permettent également de nuancer la valeur non significative de la variable complémentarité. Les modèles logit et probit (modèles (8) et (9)) présentent tous deux les mêmes propriétés quant à leurs fonctions de densité de probabilité, qui contrairement au modèle log-log, sont toutes deux symétriques pour $P(Y|Z) = 0.5$. Dans ces deux modèles, nous avons inclus un effet aléatoire relatif aux paires d'agents afin de contrôler les hétérogénéités non observées. On constate que pour le modèle logit (8), les valeurs, de même que la significativité, de l'ensemble des variables varient très peu comparativement au modèle de base (6). À l'inverse, dans le cas du modèle probit (9), on constate que les valeurs de l'ensemble des variables varient plus fortement, avec des coefficients plus faibles mais des significativités relativement similaires à l'exception de la variable complémentarité qui devient plus significative. Le modèle (10) que nous avons appelé "événement rare" constitue une version améliorée du modèle logit destinée à l'étude de panels pour lesquels la variable dépendante de type binaire constitue un événement rare. Tel qu'il a été défini par King & Zeng (2001*a,b*) et de manière générale, ce modèle applique une régression logistique en introduisant un paramètre destiné à corriger la surestimation de la probabilité de l'événement égale à 0, et la sous-estimation de la probabilité de l'événement égale à 1. On constate comparativement au modèle de base (6) que l'ensemble des variables ont des valeurs relativement similaires, de même pour leur significativité. Les différentes spécifications économétriques testées dans les modèles (7) à (10) confortent la validité de nos propositions **P2.1** et **P2.2**, dans la mesure où les variables de similarité et de complémentarité sont toutes deux positives et significatives quant à la probabilité pour toute paire d'agents de former une alliance stratégique.

6.3.2 Les résultats des hypothèses de co-évolution du changement technologique et des alliances stratégiques

Nous nous intéressons maintenant à la probabilité que toute paire d'agents forme une alliance stratégique en adoptant une approche dynamique, afin de tenir compte du processus de maturation des technologies. Nous distinguons dans ce but trois périodes de temps consécutives : 1981-1987 (modèle (11)), 1988-1992 (modèle (12)) et 1993-2001 (modèle (13)), dont les résultats sont indiqués dans le tableau 6.8. Ces trois périodes correspondent approximativement aux périodes de temps indiquées par Pisano (2006) qui décrit les vagues d'entrée successives des entreprises biotechnologiques au regard de l'évolution du paradigme biotechnologique (à l'exception de la première période qui, en raison de notre panel, est plus courte que celle établie par l'auteur). Le modèle (6) correspond au modèle

Modèles	(6) Baseline	(7) Partenaires seulement	(8) Logit	(9) Probit	(10) Evènement rare
S_p	0.236*** [0.046]	0.211*** [0.046]	0.235*** [0.046]	0.076*** [0.016]	0.237*** [0.047]
C_p	0.091* [0.048]	0.069 [0.048]	0.093* [0.049]	0.034** [0.017]	0.086* [0.046]
KnS_p	0.306*** [0.063]	0.264*** [0.063]	0.320*** [0.064]	0.127*** [0.023]	0.294*** [0.063]
KnD_p	0.006 [0.052]	0.008 [0.052]	-0.001 [0.053]	-0.008 [0.020]	0.013 [0.051]
<i>Centralité</i>	1.169*** [0.057]	0.917*** [0.058]	1.192*** [0.058]	0.418*** [0.021]	1.160*** [0.060]
<i>Asymétrie de position</i>	-0.244*** [0.036]	-0.240*** [0.036]	-0.257*** [0.037]	-0.098*** [0.014]	-0.263*** [0.035]
<i>Partenaires étrangers</i>	-0.473*** [0.059]	-0.442*** [0.058]	-0.480*** [0.060]	-0.180*** [0.022]	-0.465*** [0.057]
<i>Alliance passée</i>	2.112*** [0.150]	2.143*** [0.148]	2.198*** [0.155]	1.042*** [0.065]	2.471*** [0.117]
<i>Temps écoulé</i>	-0.130*** [0.025]	-0.133*** [0.025]	-0.141*** [0.026]	-0.076*** [0.011]	-0.167*** [0.025]
<i>Diff. d'âge (log)</i>	0.164*** [0.053]	0.151*** [0.053]	0.167*** [0.054]	0.066*** [0.019]	0.158*** [0.056]
$KnS_p \times S_p$	0.073** [0.037]	0.085** [0.037]	0.073** [0.037]	0.031** [0.013]	0.079** [0.039]
$KnS_p \times C_p$	-0.007 [0.039]	0.002 [0.039]	0 [0.039]	0.004 [0.014]	-0.017 [0.038]
<i>Alliance passée</i> $\times S_p$	-0.434*** [0.093]	-0.396*** [0.092]	-0.434*** [0.096]	-0.138*** [0.042]	-0.383*** [0.105]
<i>Alliance passée</i> $\times C_p$	0.221*** [0.074]	0.223*** [0.073]	0.231*** [0.077]	0.080** [0.033]	0.216*** [0.082]
Constante	-9.398*** [0.275]	-8.330*** [0.276]	-9.447*** [0.280]	-3.992*** [0.103]	-6.818*** [0.235]
Observations	503.746	284.958	503.746	503.746	503.746
Nombre de paires d'agents	54.567	52.490	54.567	54.567	54.567
LL					
Wald χ^2					
ρ					
LR $\rho = 0$					

Erreurs standard entre parenthèses. * significatif à 10%; ** significatif à 10 5%; *** significatif à 10 1%. Toutes les régressions incluent un vecteur complet de variables muettes pour les variables années et types de partenaires, que nous n'avons pas introduit ici pour plus de clarté dans la présentation des résultats. Le modèle (7) "Partenaires seulement" signifie que pour une année donnée seuls les acteurs s'engageant dans une alliance ont été inclus dans l'échantillon. Les modèles Logit (8) et Probit (9) incluent un effet aléatoire de paires d'agents afin de contrôler pour les hétérogénéités non observées. Le modèle (10) "Evènement rare" applique la régression logistique d'évènement rare tel qu'elle a été définie par King & Zeng (2001a,b).

Tableau 6.7: Tests de robustesse des résultats

de base estimé sur l'ensemble de la période 1981-2001.

- *Base de connaissances*

La comparaison de l'évolution dans le temps des mesures relatives aux bases de connaissances de toute paire d'agents nous permet de penser que l'acquisition de connaissances externes ne suit pas un processus aléatoire, mais doit résulter de la volonté de bénéficier de l'éventuelle production de connaissances que peut créer la paire d'agents s'engageant dans une alliance stratégique. En effet, l'acquisition de connaissances externes ne résulte pas d'une simple accumulation de connaissances scientifiques et technologiques, pensée de manière additionnelle, mais doit suivre une certaine logique liée aux stratégies d'accumulation des connaissances des acteurs engagés dans des processus d'innovation. La valeur non significative de la variable (KnD_p) nous amène à penser que la formation d'alliances stratégiques n'est pas conditionnée par la volonté d'acquérir des connaissances *per se*. L'évolution de la variable (KnS_p) conforte ce raisonnement dans la mesure où il apparaît qu'à la première période (modèle (11)), la mise en commun des stocks de connaissances de deux agents ne contribue pas de manière significative à la formation d'alliances stratégiques. En revanche, cette variable devient de plus en plus significative à mesure que le temps passe avec une *p.c.* $< 0, 1$ à la seconde période (modèle (12)) et une *p.c.* $< 0, 01$ à la troisième période (modèle (13)). Cette variable (KnS_p), qui identifie la volonté pour une paire d'agents d'atteindre une taille critique quant à leur capital de connaissances, ne devient un facteur d'entrée en collaboration qu'une fois que les connaissances issues d'un nouveau paradigme technologique tendent à se stabiliser. En effet, en distinguant trois périodes de temps, nous nous inscrivons dans un cadre d'analyse qui tient compte du changement technologique et du processus de maturation des technologies.

Aussi, la première période caractérise-t-elle l'émergence d'un paradigme technologique, où les bénéfices possibles de l'exploration des technologies restent encore très incertains. A mesure que le paradigme technologique se stabilise, les acteurs sont en quelque sorte confortés dans leurs choix effectués à la première période, les poussant à acquérir des connaissances externes par le biais de la formation d'alliances stratégiques de manière à conforter leur avance sur les concurrents potentiels. L'idée que les stratégies d'accumulation de connaissances externes évoluent dans le temps est confirmée par les résultats relatifs aux variables de similarité et de complémentarité. Alors que nous supposons une importance moindre de la similarité à mesure que le paradigme technologique se stabilise, seule cette variable reste positive et significative avec une *p.c.* < 0.01 sur chacune des périodes.

Toutefois, les résultats soulignent une diminution de la valeur de la similarité entre les seconde et troisième périodes (modèle (12)-(13)). En revanche, la variable complémentarité suit une toute autre évolution. Alors qu'à la première période cette variable est négative et non significative (modèle (11)), elle devient positive et non significative à la seconde période (modèle (12)), puis positive et significative à la troisième période (modèle (13)).

Ces résultats nous permettent de nuancer notre proposition **P2.3** et de confirmer notre proposition **P2.4**. Dans un contexte technologique incertain où l'exploration de connaissances scientifiques et technologiques nouvelles est risquée, le partage d'une certaine similarité des profils technologiques pour une paire d'acteurs permet de modérer les risques encourus quant à leurs stratégies d'acquisition de connaissances externes. En s'alliant avec un partenaire au profil technologique similaire, la paire d'acteurs peut également bénéficier d'économies d'échelle en élargissant de manière commune leurs activités de recherches dans des domaines scientifiques et technologiques proches (Henderson & Cockburn 1996). Au vu de nos résultats, il apparaît que la similarité constitue un déterminant majeur de la formation d'alliances stratégiques quelle que soit la période dans lequel les acteurs évoluent. Toutefois, une lecture plus précise de la variable similarité indique une diminution de sa valeur, passant de 0.350 à 0.217, de la deuxième à la troisième période. De plus, lorsque l'on regarde la variable d'interaction *alliance passée* $\times S_p$, il apparaît que celle-ci impacte de manière négative et significative la formation d'alliances stratégiques. Aussi, une fois l'alliance passée, la recherche de compétences technologiques pour une probable alliance future ne relève pas de la recherche de compétences technologiques similaires. Ceci nous amène à considérer la variable complémentarité (C_p).

Cette variable suit une toute autre évolution dans le temps, dans la mesure où elle n'est positive et significative qu'à la dernière période (modèle (13)). Ceci suggère que la complémentarité n'est recherchée par les acteurs qu'à mesure que les technologies sont stabilisées. Autrement dit, une fois atteint le *dominant design* au cours du cycle de vie de la technologie, l'intégration cohérente des bases de connaissances devient un déterminant de la formation d'alliance stratégique. Nous supposons en effet qu'en dynamique, les complémentarités technologiques se différencient davantage les unes des autres en raison du processus de structuration des connaissances, qui modifient les conditions d'accumulation des connaissances pour des acteurs engagés dans des processus d'innovation. A mesure que le paradigme technologique se stabilise, les services rendus par les technologies sont mieux identifiés par les acteurs, motivant ainsi la recherche de complémentarités technologiques. Les conditions d'exploitation des connaissances se sta-

Modèles	(6) 1981-2001	(11) 1981-1987	(12) 1988-1992	(13) 1993-2001
S_p	0.236*** [0.046]	0.214** [0.098]	0.350*** [0.085]	0.217*** [0.074]
C_p	0.091* [0.048]	-0.141 [0.321]	0.026 [0.121]	0.114* [0.062]
KnS_p	0.306*** [0.063]	0.255 [0.247]	0.231* [0.120]	0.293*** [0.088]
KnD_p	0.006 [0.052]	-0.191 [0.150]	0.008 [0.106]	0.044 [0.065]
<i>Centralité</i>	1.169*** [0.057]	1.081*** [0.170]	1.087*** [0.106]	1.190*** [0.075]
<i>Asymétrie de position</i>	-0.244*** [0.036]	-0.159 [0.149]	-0.339*** [0.076]	-0.224*** [0.043]
<i>Partenaires étrangers</i>	-0.473*** [0.059]	-0.464*** [0.179]	-0.506*** [0.116]	-0.451*** [0.071]
<i>Alliance passée</i>	2.112*** [0.150]	1.826*** [0.690]	2.381*** [0.243]	2.307*** [0.173]
<i>Temps écoulé</i>	-0.130*** [0.025]	-0.08 [0.161]	-0.096* [0.052]	-0.143*** [0.031]
<i>Diff. d'âge (log)</i>	0.164*** [0.053]	0.258 [0.167]	0.101 [0.102]	0.148** [0.066]
$KnS_p \times S_p$	0.073** [0.037]	0.096 [0.076]	0.052 [0.070]	0.088 [0.063]
$KnS_p \times C_p$	-0.007 [0.039]	-0.321 [0.215]	-0.096 [0.089]	0.009 [0.049]
<i>Alliance passée</i> $\times S_p$	-0.434*** [0.093]	-0.341 [0.225]	-0.533*** [0.167]	-0.461*** [0.134]
<i>Alliance passée</i> $\times C_p$	0.221*** [0.074]	0.466 [0.612]	0.454** [0.231]	0.144* [0.083]
Constante	-9.398*** [0.275]	-9.202*** [0.738]	-7.889*** [0.440]	-9.402*** [0.342]
Observations	503,746	82,112	142,737	278,897
Nombre de paires d'agents	54,567	18,431	39,463	52,845
Log Likelihood	-8467.48	-874.00	-2,137.97	-5,425.65
Wald chi2	2,827.38	396.84	901.14	2,152.7
ρ	0.14	0.00	0.00	0.14
LR $\rho = 0$	8.33	0.00	0.00	4.24

Erreurs standard entre parenthèses. * significatif à 10%; ** significatif à 5%; *** significatif à 1%. Toutes les régressions incluent un vecteur complet de variables muettes pour les variables années et types de partenaires, que nous n'avons pas introduit ici pour plus de clarté dans la présentation des résultats.

Tableau 6.8: L'analyse en dynamique des déterminants à la formation d'alliances stratégiques

bilisant, il devient plus aisé pour des acteurs engagés dans des activités d'innovation et souhaitant collaborer, de se concentrer non plus sur certaines compétences technologiques mais sur les combinaisons technologiques les plus productives.

En combinant leurs efforts de recherche en vue de créer des complémentarités technologiques, la paire d'acteurs peut bénéficier d'économies de champ en exploitant des connaissances au voisinage de leurs connaissances existantes, de même que bénéficier d'externalités internes de connaissances. Les résultats portant sur la variable d'interaction *alliance passée* $\times C_p$ montrent que cette variable est positive et devient significative durant les seconde et troisième périodes (modèle (12)-(13)). Ainsi, des acteurs ayant collaboré par le passé ont une probabilité plus élevée de former une alliance stratégique dans le futur, basée sur la complémentarité des services rendus par leur base de connaissance potentielle, contrastant ainsi avec la variable d'interaction basée sur la similarité des profils technologiques. Cette variable d'interaction basée sur la complémentarité apporte un élément d'analyse intéressant dans la différence de coefficient et de significativité entre la seconde et la troisième période. En effet, il apparaît que le fait d'avoir collaborer par le passé, basé sur la complémentarité technologique, est plus important à la seconde période qu'à la troisième période. Ceci se comprend au regard du processus de maturation des technologies. A la seconde période, les technologies n'étant pas encore complètement matures, le choix de collaborer avec un partenaire connu peut être moins risqué et moins coûteux pour entreprendre l'exploitation des technologies en cours de maturation. En revanche, la troisième période correspond à une meilleure identification des services rendus par les technologies. Ainsi, la recherche de complémentarité technologique peut s'affranchir de la connaissance des acteurs eux-mêmes dans la mesure où, l'architecture des connaissances nécessaires au processus d'innovation étant stabilisée, les acteurs sont en meilleure capacité d'identifier les connaissances externes favorisant les combinaisons technologiques les plus productives. Ceci confirme notre proposition **P2.4** selon laquelle à mesure que les acteurs stabilisent l'exploitation de leurs compétences technologiques, la recherche de complémentarité technologique devient un facteur déterminant de la formation d'alliance stratégique.

L'étude des effets marginaux des déterminants à la formation d'alliances stratégiques nous permet de voir plus précisément l'impact des différentes variables sur la probabilité qu'une paire d'acteurs forme une alliance stratégique. Le tableau 6.9 présente les résultats en pourcentage de variation des effets marginaux des variables de notre modèle de base (modèle (6)), ainsi que sur les trois périodes de temps distinguées précédemment : 1981-

1987 (modèle (11)), 1988-1992 (modèle (12)) et 1993-2001 (modèle (13)). Dans un premier temps, pour chacune de nos variables indépendantes continues¹¹ nous avons calculé une première probabilité estimée en imputant un changement de $-1/2$ écart-type autour de la valeur moyenne, conservant l'ensemble des autres variables à leur valeur moyenne. Pour les variables indépendantes dichotomiques¹², nous avons calculé la probabilité estimée en tenant compte de leur valeur minimum, soit 0 (les variables étant des variables binaires), conservant l'ensemble des autres variables à leur valeur moyenne. Puis, dans un deuxième temps, pour chacune des variables indépendantes continues nous avons calculé une seconde probabilité estimée en imputant un changement de $+1/2$ écart-type autour de la valeur moyenne, conservant l'ensemble des autres variables à leur valeur moyenne. Pour les variables indépendantes dichotomiques, la seconde probabilité estimée a été calculée en tenant compte de leur valeur maximum, soit 1, conservant l'ensemble des autres variables à leur valeur moyenne. Enfin, dans un troisième temps, nous avons calculé pour chacune des variables le pourcentage de variation entre les deux probabilités estimées.

Il apparaît, dans le modèle de base (6), que la similarité augmente de 27% la probabilité qu'une paire d'acteurs forment une alliance¹³. En dynamique, l'impact de la similarité croît entre la première et seconde période pour ensuite décroître à la dernière période. Alors qu'elle augmente de 27% la probabilité que deux acteurs forment une alliance sur la première période, elle contribue durant la seconde période (modèle (12)) à augmenter de 42% la probabilité pour une paire d'acteurs de former une alliance stratégique. En dernière période, l'impact de la similarité décroît avec un taux de variation de 20%. Cette évolution indique que la similarité des profils technologiques reste importante tout au long du cycle de vie de la technologie, mais que son impact est d'autant plus déterminant en phase d'émergence du paradigme technologique. Les résultats portant sur la complémentarité montrent en revanche, qu'à mesure que le paradigme technologique se stabilise, l'impact de la complémentarité technologique devient de plus en plus important. Présentant un taux négatif de -7% à la première période, l'impact de la complémentarité technologique devient positif en dynamique dans la mesure où la complémentarité technologique augmente de 2% la probabilité qu'une paire d'agents forme une alliance à la seconde période (modèle

¹¹Les variables continues de nos modèles sont les suivantes : S_p , C_p , KnS_p , KnD_p , centralité, asymétrie de position, temps écoulé, différence d'âge, les variables d'interaction $S_p \times KnS_p$, $C_p \times KnD_p$, $S_p \times alliance\ passée$ et $C_p \times alliance\ passée$.

¹²Les variables indépendantes dichotomiques de nos modèles sont les suivantes : *alliance passée* et *partenaires étrangers*.

¹³Nous entendons dans le présent paragraphe et le paragraphe qui suit la similarité comme étant la variation d' $-1/2$ écart-type de la similarité autour de sa valeur moyenne. Il en sera de même pour les variables de complémentarité, de centralité et d'alliance passée.

(11)), puis de 11% à la dernière période (modèle (13)). Tel que nous l'avons souligné précédemment, les variables d'interactions de la similarité et de la complémentarité avec l'alliance passée révèlent que la complémentarité constitue un facteur déterminant de la formation d'alliances stratégiques. En effet, alors que la variable d'interaction similarité par alliance passée diminue de 24% la probabilité qu'une paire d'agents forme une alliance, la variable d'interaction complémentarité par alliance passée augmente de 23% la probabilité de former une alliance (modèle (6)).

Ces résultats suggèrent que la réalisation d'une alliance passée pour une paire d'acteurs les incitent par la suite à s'allier dans le but de favoriser les combinaisons technologiques les plus productives. A mesure que le paradigme technologique se stabilise, la similarité des profils technologiques devient de moins en moins déterminante dans la mesure où les services rendus par les technologies sont mieux identifiés. De plus, les acteurs ayant déjà collaboré par le passé ont déjà, ou tout du moins en partie, déjà connaissance du profil technologique de leur partenaire pour une alliance future, se concentrant ainsi davantage sur la réalisation de complémentarité technologique. Par ailleurs, l'étude des effets marginaux met en évidence l'impact déterminant des variables de centralité et d'alliance passée sur la probabilité pour une paire d'acteurs de former une alliance stratégique. En effet, la variable centralité augmente de 216% la probabilité de former une alliance tandis que la réalisation d'une alliance passée l'augmente de 999%. Analysés en dynamique, il apparaît que l'impact de ces deux variables ne cesse de croître avec, pour la variable centralité, un taux passant de 155% à 190% de la première à la dernière période (modèles (11) et (13)), et pour la variable alliance passée, un taux passant de 528% à 1 156% de la première à la dernière période (modèles (11) et (13)).

L'estimation de la variation des effets marginaux tels qu'ils sont présentés dans le tableau 6.9 et représentés dans la figure 6.2 reste néanmoins tributaire de la probabilité initiale de l'évènement estimé (Hoetker 2007). C'est pourquoi, au lieu de calculer les effets marginaux en calculant les différences de probabilité entre deux points, nous tenons compte des effets marginaux en dérivant la probabilité estimée \hat{P} par rapport à la variable explicative X_1 . Cette méthode a déjà été mobilisée dans le cadre des modèles logit et probit (Hoetker 2007), mais n'a, à notre connaissance, jamais été utilisée dans le cadre d'un modèle log-log complémentaire.

Nous savons que $\hat{P} = P(A = 1|\hat{z}) = 1 - \exp[-\exp(\hat{z})]$ avec $\hat{z} = X'\hat{\beta}$. On en déduit que $-\exp(\hat{z}) = \ln(1 - \hat{P})$. On note $\hat{z}'_{x_1} = \frac{\partial \hat{z}}{\partial X_1}$. Sachant que $\exp(u) = u' \times \exp(u)$, nous

obtenons :

$$\frac{\partial P(A=1|\hat{z})}{\partial X_1} = -\hat{z}'_{x_1} \times \ln [1 - \hat{P}] \times [1 - \hat{P}] \quad (6.10)$$

De la même manière, avec $\frac{\partial \hat{z}'_{x_1}}{\partial X_2} = \hat{z}''_{x_1 x_2}$ et sachant que $(u \cdot v \cdot z)' = u' \cdot v \cdot z + u \cdot v' \cdot z + u \cdot v \cdot z'$, nous obtenons :

$$\frac{\partial^2 P(A=1|\hat{z})}{\partial X_1 \partial X_2} = \ln [1 - \hat{P}] \times [1 - \hat{P}] \times \left[-\hat{z}''_{x_1 x_2} + \hat{z}'_{x_1} \cdot \hat{z}'_{x_2} \times \left(1 - \ln [1 - \hat{P}] \right) \right] \quad (6.11)$$

La figure 6.3 représente les effets marginaux des variables de similarité et de complémentarité tout au long du cycle de vie de la technologie, dont nous venons de présenter la modélisation. Ce graphique distingue les effets de la similarité et de la complémentarité entre les périodes 1988-1992 (courbe en cercle) et 1993-2001 (courbe en croix). Le graphique illustre bien les évolutions distinctes de la similarité et de la complémentarité comme déterminants de la formation d'alliances stratégiques dont l'importance diffère à mesure que le paradigme technologique se stabilise. Le graphique indique que les effets marginaux de la similarité sont d'autant plus importants que la similarité des profils technologiques de deux acteurs est importante. La comparaison des deux courbes de la similarité sur les deux périodes de temps montre que les effets marginaux de la similarité sont plus élevées durant la première période (courbe en cercle). La comparaison des courbes des effets marginaux de la complémentarité montre durant la première période que ceux-ci augmentent relativement faiblement à mesure que la complémentarité augmente. En revanche, durant la seconde période de temps (courbe en croix) et contrairement aux effets marginaux de la similarité, les effets marginaux de la complémentarité sont d'autant plus élevées que la complémentarité de la base de connaissances potentielle de deux acteurs est importante. Ceci confirme l'importance croissante de la complémentarité durant la seconde phase du cycle de vie de la technologie, période durant laquelle les acteurs concentrent leurs activités de recherche en vue d'exploiter des compétences technologiques relativement stables pouvant donner lieu à des complémentarités technologiques.

Modèles	Effet Marginal (%)	(6) Toutes périodes	(11) 1981-1987	(12) 1988-1992	(13) 1993-2001
<i>Prob (A = 1 X̄)</i>		0,09	0,05	0,08	0,11
<i>S_p</i>	From:	0,0820	0,0433	0,0705	0,1037
	To:	0,1039	0,0548	0,0999	0,1240
	% Variation:	27	27	42	20
<i>C_p</i>	From:	0,0884	0,0504	0,0831	0,1074
	To:	0,0965	0,0471	0,0847	0,1197
	% Variation:	9	-7	2	11
<i>KnS_p</i>	From:	0,0798	0,0420	0,0744	0,1009
	To:	0,1069	0,0565	0,0947	0,1274
	% Variation:	34	35	27	26
<i>KnD_p</i>	From:	0,0917	0,0538	0,0836	0,1107
	To:	0,0929	0,0441	0,0843	0,1162
	% Variation:	1	-18	1	5
<i>Centralité</i>	From:	0,0519	0,0305	0,0516	0,0665
	To:	0,1641	0,0779	0,1363	0,1931
	% Variation:	216	155	164	190
<i>Asymétrie de position</i>	From:	0,1031	0,0517	0,0965	0,1254
	To:	0,0827	0,0458	0,0730	0,1025
	% Variation:	-20	-11	-24	-18
<i>Partenaires étrangers</i>	From:	0,1204	0,0635	0,1130	0,1463
	To:	0,0766	0,0413	0,0681	0,0941
	% Variation:	-36	-35	-40	-36
<i>Alliance passée</i>	From:	0,0892	0,0482	0,0817	0,1081
	To:	0,9804	0,3025	0,8806	1,3579
	% Variation:	999	528	978	1 156
<i>Temps écoulé</i>	From:	0,0974	0,0491	0,0859	0,1220
	To:	0,0875	0,0483	0,0820	0,1053
	% Variation:	-10	-2	-5	-14
<i>Diff. d'âge (log)</i>	From:	0,0798	0,0328	0,0763	0,0984
	To:	0,1068	0,0723	0,0923	0,1306
	% Variation:	34	120	21	33
<i>KnS_p × S_p</i>	From:	0,0886	0,0444	0,0812	0,1098
	To:	0,0962	0,0534	0,0867	0,1170
	% Variation:	9	20	7	7
<i>KnS_p × C_p</i>	From:	0,0927	0,0577	0,0878	0,1129
	To:	0,0920	0,0411	0,0803	0,1138
	% Variation:	-1	-29	-9	1
<i>Alliance passée × S_p</i>	From:	0,0890	0,0470	0,0796	0,1088
	To:	0,0673	0,0367	0,0542	0,0784
	% Variation:	-24	-22	-32	-28
<i>Alliance passée × C_p</i>	From:	0,0856	0,0407	0,0715	0,1073
	To:	0,1051	0,0667	0,1113	0,1245
	% Variation:	23	64	56	16

Les modèles (6), (14) et (15) correspondent aux régressions présentées dans le tableau 6.8. Les probabilités estimées ont été calculées en utilisant les valeurs moyennes de l'ensemble des variables. Les effets marginaux ont été exprimés en pourcentage de variation.

Tableau 6.9: L'analyse en dynamique des effets marginaux des déterminants à la formation d'alliances stratégiques (en pourcentage)

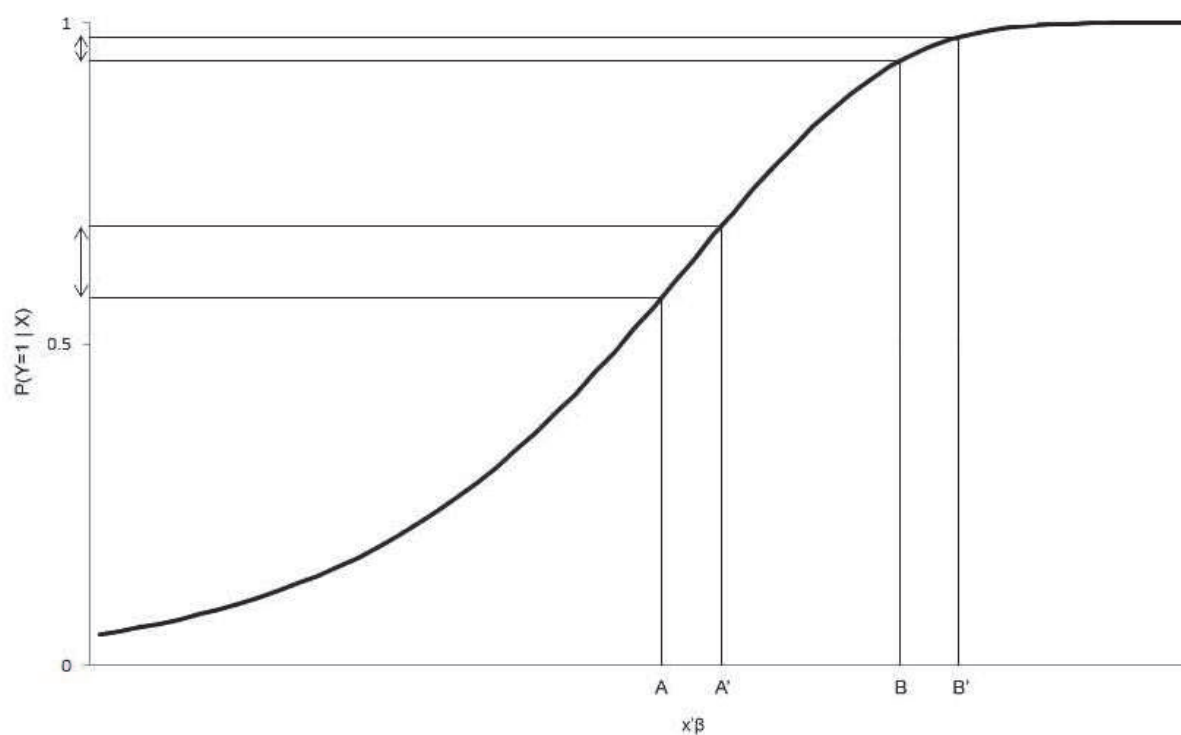


Figure 6.2: La fonction de distribution cumulative du modèle log-log complémentaire

- *Les variables de contrôle*

L'évolution des variables relatives à la structure du réseau social des acteurs montre que la centralité des acteurs reste un facteur déterminant de la formation d'alliances stratégiques avec un coefficient positif et significatif (avec une *p.c.* < 0.01) quelle que soit la période. Ceci nous amène à considérer que la centralité des acteurs permet de diminuer les coûts d'entrée dans une alliance stratégique, et ceci tout au long du cycle de vie de la technologie, en raison de la nature même des activités d'innovation qui sont par nature incertaine et risquée. Bien que les technologies se stabilisent, les activités de R&D présentent toujours un risque quant aux résultats attendus. La variable asymétrie de position est négative quelle que soit la période, mais devient significative aux seconde et troisième périodes avec une *p.c.* < 0.01. Ce résultat confirme l'idée selon laquelle, à mesure que le paradigme technologique se stabilise, l'accès à un réseau social devient un facteur déterminant de la formation d'alliances stratégiques.

L'évolution des variables relatives aux relations de toute paire d'acteurs dans le réseau (*alliance passée* et *temps écoulé*) confirme notre analyse de ces variables étudiées sur l'ensemble de la période (modèle (6)). En effet, la variable alliance passée reste positive et significative avec une *p.c.* < 0.01 quelle que soit la période, alors que la variable

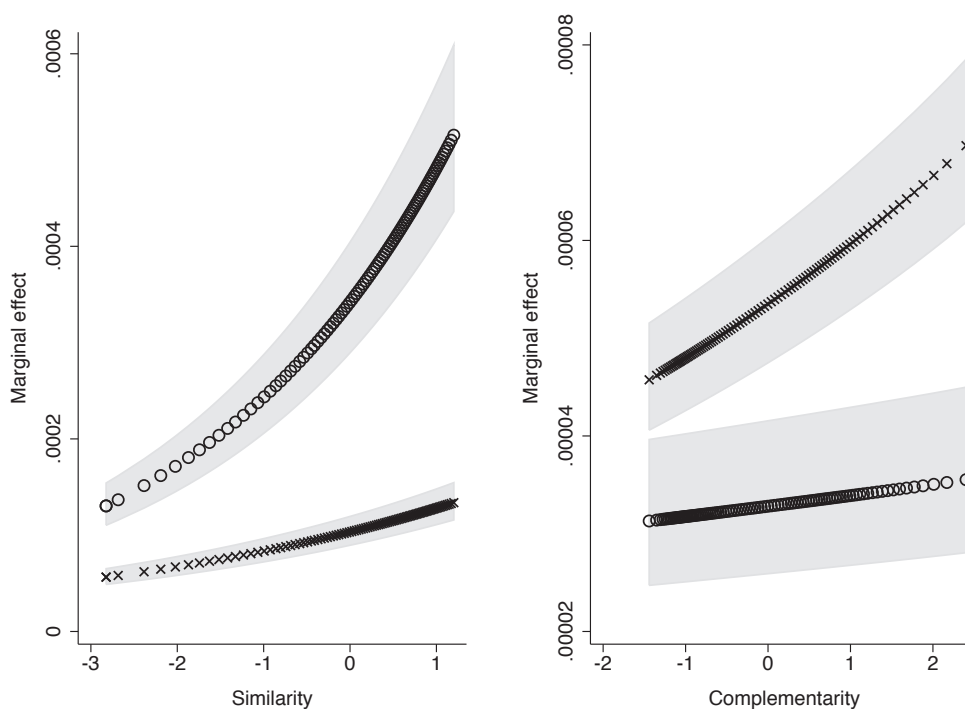


Figure 6.3: Effets marginaux de la similarité et de la complémentarité tout au long du cycle de vie de la technologie (cercle : 1988-1992; croix : 1993-1998)

temps écoulé est toujours négative mais devient significative avec une $p.c. < 0.1$ à la seconde période (modèle (12)) et avec une $p.c. < 0.01$ à la troisième période (modèle (13)). Ainsi, la connaissance d'un partenaire constitue, quelle que soit la période de temps un déterminant de leur probabilité à entrer de nouveau en collaboration. En revanche, à mesure que le temps s'écoule, les liens passés entre deux acteurs perdent de leur importance en raison d'une redéfinition de leurs routines qui peut les amener à différencier leurs activités de R&D.

L'évolution des variables des caractéristiques de la paire d'agents (partenaires étrangers et différence d'âge) montre que la différence de nationalité reste un déterminant négatif de la probabilité pour toute paire d'agents de former une alliance. En revanche, l'évolution de la variable différence d'âge indique une évolution intéressante lorsqu'on la compare sur les trois périodes de temps consécutives. Il apparaît, en effet, que cette variable est positive sur les trois périodes, mais ne devient significative avec une $p.c. < 0.05$ qu'à la dernière période (modèle (13)). Ceci nous amène à penser qu'une fois les technologies stabilisées, la différence de maturité entre les acteurs d'une industrie devient un déterminant de la formation d'alliances stratégiques, en raison des opportunités technologiques que peuvent

offrir de nouveaux acteurs, producteurs de connaissances. Au sein de leurs réseaux, les acteurs établis cherchent auprès de nouveaux acteurs les moyens d'innover en exploitant des savoir nouveaux.

Nous allons maintenant mettre en perspective nos résultats présentés dans les tableaux 6.6, 6.7 et 6.8.

6.4 La dynamique des alliances stratégiques dans l'industrie pharmaceutique

Les résultats obtenus permettent de mieux comprendre les logiques sous-jacentes à la formation des alliances stratégiques au sein de l'industrie pharmaceutique, suite à l'émergence des biotechnologies de nouvelle génération. Les biotechnologies, définies comme des connaissances fondamentales, ont permis une décontextualisation du processus d'innovation en raison de leur nature abstraite et générale (Arora & Gambardella 1994a). Cette décontextualisation du processus d'innovation a permis l'émergence de nouveaux acteurs spécialisés dans les biotechnologies, donnant lieu à une nouvelle division du travail entre les trois principaux producteurs de connaissances de cette industrie, que sont les grandes entreprises pharmaceutiques, les entreprises spécialisées dans les biotechnologies et les universités et autres laboratoires de recherche publique. Cette nouvelle division du travail a favorisé la formation d'alliances stratégiques depuis la fin des années 1970. L'étude de la similarité et de la complémentarité permet d'analyser la formation des alliances stratégiques à travers l'analyse des bases de connaissances des acteurs et du changement technologique.

- *Les phases successives de l'évolution des biotechnologies*

L'émergence des biotechnologies de nouvelle génération a engendré un nouveau cycle de vie de la technologie au sein de l'industrie pharmaceutique. L'évolution de ce nouveau paradigme scientifique et technologique se caractérise par deux phases distinctes qui traduisent le processus de maturation de connaissances biotechnologiques. A la fin des années 1970, les biotechnologies de troisième génération émergent avec les progrès effectués dans un certain nombre de domaines scientifiques qui placent désormais la molécule et le gène au cœur de la compréhension des mécanismes fondamentaux qui régissent le fonctionnement de tout organisme vivant. Ainsi, le début des années 1980 caractérise les

prémises de nouvelles trajectoires de recherche, nécessitant un ensemble de connaissances et de compétences nouvelles aux issues encore très incertaines et risquées. Parallèlement à ces avancées scientifiques, de nouvelles méthodes de recherche ont pu voir le jour grâce au progrès de l'instrumentation et de l'informatique (criblage à haut débit, chimie combinatoire) qui ont permis le développement d'un ensemble d'outils permettant de passer de la compréhension à la manipulation des organismes vivants grâce aux techniques de séquençage et de clonage des gènes.

Les biotechnologies, dans les années 1980, ouvrent la recherche à l'élucidation de nouvelles protéines et de leurs fonctions permettant le développement et la production de larges molécules complexes, mais également de sélectionner les petites molécules chimiques, traditionnellement développées par les grandes entreprises pharmaceutiques. Au début des années 1990, les biotechnologies entrent dans une nouvelle phase d'exploitation avec le développement de nouvelles techniques (telles que la PCR, la modélisation de la structure des protéines, les méthodes de délivrance de médicaments ...) qu'Orsenigo et al. (2001) qualifient d'outils de recherche génériques, et qui sont de nature transversale, *i.e.* dont l'utilisation peut être mobilisée dans divers domaines de recherche. Autrement dit, les années 1980 caractérisent la phase d'exploration des biotechnologies durant laquelle ont été définies et se sont stabilisées les théories fondamentales (générales) transformant les activités de R&D dans les sciences de la vie. Les années 1990 caractérisent quant à elles la phase d'exploitation des biotechnologies, durant laquelle, contrairement à la décennie précédente où sont essentiellement développées des connaissances purement fondamentales des mécanismes à l'œuvre, sont produites des connaissances développant conjointement des savoirs scientifiques et des technologies d'expérimentation (Gambardella 1995).

Ceci nous amène à penser que l'évolution du paradigme biotechnologique s'inscrit dans un schéma d'explication relevant du cycle de vie de la technologie, qui distingue de manière générale deux phases : la phase de compétition technologique et la phase de *dominant design* (Abernathy & Utterback 1975, 1978, Jovanovic & MacDonald 1994, Klepper 1997, Klepper & Simons 2005). L'une des difficultés relatives à l'étude de l'évolution des biotechnologies réside dans sa nature complexe et multidisciplinaire qui, bien qu'ayant permis un approfondissement des connaissances relatives à l'explication de phénomènes de nature générale, a multiplié les points d'entrée quant à la découverte et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques. Pour autant, nous pouvons affirmer que le passage des années 1980 aux années 1990 constitue le passage de la phase de compétition technologique à la phase de *dominant design*.

- *La co-évolution des connaissances biotechnologiques et des alliances stratégiques*

A la fin des années 1970, les biotechnologies émergent dans les nouvelles entreprises spécialisées dans les biotechnologies (créées par des universitaires) qui constituent le principal réservoir des connaissances biotechnologiques. En raison de l'énorme potentiel offert par les biotechnologies, on assiste à l'entrée de nombreux acteurs sur ce marché dont le nombre ne cesse de croître. Durant les années 1980, les biotechnologies restent encore du domaine de l'incertain, dont l'exploration conduit à une phase de compétition technologique quant à la production d'innovations. Au cours des années, les connaissances biotechnologiques se sont stabilisées, leur exploitation s'est inscrite dans les routines des acteurs de l'industrie pharmaceutique, et que nous assimilons à l'émergence d'un *dominant design* (Abernathy & Utterback 1975, 1978). On assiste alors à la seconde phase qui caractérise le passage des années 1980 aux années 1990. A partir des années 1990, les biotechnologies de troisième génération ont permis l'introduction de produits innovants de nature incrémentale, améliorant les procédés de production de produits existants (Utterback & Suarez 1993). Dans ce contexte, nous pensons qu'il est possible d'étudier la formation des alliances stratégiques en relation avec l'évolution des connaissances biotechnologiques.

Les grandes entreprises pharmaceutiques, principaux producteurs de connaissances dans l'industrie pharmaceutique, se trouvent ainsi face à un nouveau paradigme technologique potentiellement menaçant pour leur compétitivité. Ne maîtrisant pas ces connaissances, les grandes entreprises pharmaceutiques ont ainsi pu acquérir par le biais des alliances stratégiques ces nouvelles connaissances, pour lesquelles elles ne disposaient pas en interne des compétences nécessaires à leur développement. Pour autant, les biotechnologies, par leur nature radicale, constituent un risque pour les acteurs cherchant à saisir les opportunités technologiques offertes par ces nouvelles technologies. Durant la phase d'émergence des biotechnologies, le choix d'investir dans ces nouvelles technologies, aux issues encore incertaines, constitue un coût d'entrée élevé pour les acteurs. Aussi, les agents choisissent-ils des partenaires aux profils technologiques similaires. La similarité des profils technologiques d'une paire d'agents permet de diminuer les risques quant à l'exploration des nouvelles technologies, car celle-ci suppose que les agents soient en capacité d'absorber les connaissances externes. Le partage de ressources et de compétences technologiques similaires ne requiert pas une forte capacité d'apprentissage et permet

également de réduire les coûts liés à leurs activités de recherche.

Une fois l'exploration des connaissances biotechnologies stabilisée, le processus d'innovation suit des trajectoires spécifiques qui supposent que les acteurs soient en mesure de combiner leurs savoirs et savoir-faire de façon à améliorer leurs lignes de produits et/ou de procédés. Aussi, le choix du partenaire se porte-t-il sur des acteurs avec lesquels il est possible de créer des synergies productives, autrement dit des complémentarités technologiques. L'intégration cohérente des bases de connaissances de deux acteurs devient déterminante une fois que les technologies issues du nouveau paradigme sont stabilisées. La structure des connaissances biotechnologiques s'étant stabilisée, il devient plus aisé pour les acteurs de l'industrie pharmaceutique d'identifier les services rendus par les technologies et ainsi de rechercher auprès du partenaire potentiel les connaissances qui pourront donner lieu à des complémentarités technologiques. En intégrant de manière cohérente leurs bases de connaissances, les acteurs peuvent bénéficier d'économies de champ ainsi que d'externalités de connaissances internes en exploitant conjointement leurs technologies dans des domaines aux applications diverses. L'effet de la complémentarité peut être l'une des explications de la complexité croissante qui caractérise les relations entre les divers acteurs de l'industrie. Alors que dans le courant des années 1980 les alliances stratégiques relevaient davantage d'une structure hiérarchique entre les grandes entreprises pharmaceutiques et les nouvelles entreprises spécialisées dans les biotechnologies, la recherche de complémentarité technologique dans les années 1990 a conduit à altérer cet ordre inter-générationnel en multipliant les relations entre les acteurs de même type sans transformer radicalement la structure du réseau (Orsenigo et al. 2001).

6.5 Conclusion

Dans ce chapitre et cette dernière partie de la thèse, nous avons cherché à montrer en quoi la prise en compte des processus d'intégration inter-organisationnelle des connaissances constitue un angle d'analyse pertinent quant à l'étude de la formation d'alliances stratégiques. Nous avons identifié les processus d'intégration des connaissances à travers, d'une part, la similarité des profils technologiques et, d'autre part, la complémentarité technologique de la base de connaissances potentielle de deux acteurs. Ces deux caractéristiques liées à la mise en commun des bases de connaissances de deux acteurs permettent de mieux comprendre le choix du partenaire, ainsi que les logiques des stratégies d'accumulation des connaissances qui sous-tendent la formation d'alliances stratégiques. L'originalité de notre recherche réside à la fois dans l'application du concept de cohérence

technologique à l'étude des relations entre firmes (concept généralement traité dans la littérature économique sous l'angle de l'apprentissage interne) et dans l'étude de la co-évolution du changement technologique et des alliances stratégiques.

Parce que nous avons défini les firmes comme des processeurs de connaissances, nous nous intéressons à la capacité des firmes à organiser leurs bases de connaissances en vue de construire et de maintenir leurs avantages concurrentiels. Dans les industries de haute technologie où le changement technologique est rapide, les alliances stratégiques constituent l'un des modes d'apprentissage organisationnel qui permet aux firmes d'acquérir des connaissances et de les exploiter afin de créer de nouvelles connaissances. Aussi, avons-nous identifié la similarité des profils technologiques comme un déterminant de la probabilité que deux acteurs d'une même industrie s'allient. Les acteurs partageant des profils technologiques similaires disposent réciproquement d'une capacité d'absorption leur permettant d'acquérir leurs connaissances mutuelles. Cette capacité d'absorption est un préalable nécessaire à l'intégration cohérente des bases de connaissances entre deux acteurs, que nous avons identifié comme un second déterminant de leur probabilité à former une alliance. Par intégration cohérente de la base de connaissances potentielle de deux acteurs, nous entendons la capacité des firmes à mettre en commun leurs connaissances afin d'engendrer des complémentarités technologiques.

Les résultats de nos modèles empiriques confirment nos différentes propositions théoriques, et nous font nuancer notre proposition **P2.3** en ce sens que la similarité des profils technologiques reste un facteur déterminant de la probabilité que deux acteurs entrent en collaboration quelle que soit la période, alors que nous avons supposé une baisse de l'importance de la similarité à mesure que le paradigme technologique évolue. En effet, sur l'ensemble de la période estimée, la similarité et la complémentarité sont toutes deux des facteurs déterminants de la formation d'alliance, mais ces effets semblent se différencier dès lors que l'on adopte une approche dynamique. Alors que la similarité reste importante sur les trois périodes considérées, la complémentarité ne devient un facteur de la formation d'alliance qu'à la dernière période. Les technologies s'étant stabilisées, les acteurs sont plus à même d'identifier les services rendus par les technologies et par conséquent d'exploiter leurs bases de connaissances afin de créer de nouveaux produits ou d'améliorer leurs lignes de produits. L'étude de l'évolution de la complémentarité technologique (confirmée par la variable d'interaction de la complémentarité) met en évidence que les processus d'intégration inter-organisationnelle des connaissances ne suivent pas en dynamique un objectif identique avec la succession des phases d'exploration et d'exploitation

des connaissances qui correspondent à l'évolution du paradigme technologique.

Conclusion Générale

Bilans de la recherche

Notre recherche a permis de soulever de nouvelles problématiques quant à l'analyse des processus d'intégration des connaissances. En identifiant l'intégration des connaissances comme la recherche de complémentarité technologique dans les bases de connaissances d'acteurs engagés dans des processus d'innovation, nous nous sommes intéressés à comprendre les logiques qui sous-tendent les stratégies d'accumulation des compétences technologiques. Dans ce but, nous nous sommes concentrés sur l'étude des technologies sous-jacentes aux activités des firmes et des connaissances que requièrent leur production et leur exploitation. D'un point de vue analytique, l'évolution des acteurs engagés dans des processus d'innovation suppose de comprendre et de décrire l'environnement technologique dans lequel ils évoluent et mettent en œuvre des processus d'apprentissage qui leurs permettent de s'adapter au changement technologique. La construction et l'organisation des bases de connaissances des firmes constituent par conséquent une variable déterminante de leur capacité à maintenir et à renouveler leurs compétences sur le long terme. Confrontés à un nouveau paradigme scientifique et technologique, les firmes doivent être en mesure d'acquérir, mais surtout d'intégrer les connaissances nouvelles pour rester compétitives sur le marché. Dans cette perspective, nous avons cherché à comprendre, d'une part, les processus d'intégration des connaissances mis en œuvre au sein de la firme et, d'autre part, les processus d'intégration des connaissances mis en œuvre entre les firmes.

Notre analyse empirique a porté sur l'étude des biotechnologies et des conséquences de leur production et de leur exploitation dans les activités de R&D au sein de l'industrie pharmaceutique. Ceci nous a amené, d'une part, à étudier les technologies et les connaissances mobilisées dans le processus d'innovation pharmaceutique et, d'autre part, les acteurs producteurs de connaissances de cette industrie. De manière générale, notre étude a mis en évidence les différents changements qui se sont opérés dans l'industrie pharmaceu-

tique suite à l'émergence des biotechnologies. Du point de vue des activités d'innovation, nous avons montré qu'en tant que nouveau paradigme technologique, les biotechnologies avaient révolutionné le processus d'innovation pharmaceutique, mais qu'elles ne l'avaient pas radicalement transformé. L'étude de la production et de l'utilisation des biotechnologies montre que les technologies associées à ce paradigme s'inscrivent dans la continuité de celles issues du paradigme chimique, qui restent aujourd'hui au cœur du processus d'innovation pharmaceutique. Du point de vue de l'organisation de la recherche, nous avons analysé l'évolution concomitante des biotechnologies et des acteurs producteurs et utilisateurs de ces connaissances. En nous concentrant sur l'analyse des processus d'intégration des connaissances, nous avons pu mettre en évidence de nouveaux éléments de compréhension quant à la dynamique innovante et la dynamique de l'organisation de l'industrie pharmaceutique. Nous revenons dans cette conclusion sur les apports théoriques et empiriques de notre travail.

i. L'intégration intra-organisationnelle des connaissances et la performance innovante.

Notre recherche a révélé la complexité de rendre compte du processus d'innovation pharmaceutique. Dans le cas des variables d'innovation, la détention d'un stock de connaissances biotechnologiques contribue à accroître la performance des grandes entreprises pharmaceutiques dans leurs activités d'innovations non biotechnologiques. En revanche, dans le cas des variables médicaments, les connaissances biotechnologiques ne semblent avoir aucun impact sur la production de médicaments biotechnologiques et non biotechnologiques. L'étude de la structure de retard des connaissances biotechnologiques confirme cependant leur impact positif sur la production de médicaments non biotechnologiques durant les six premières années du cycle d'innovation, durée après laquelle les connaissances biotechnologiques tendent à devenir obsolètes. C'est durant les deux premières années que les connaissances biotechnologiques contribuent le plus fortement à la production de médicaments non biotechnologiques.

Dans un contexte de remise en question de la productivité des connaissances biotechnologiques, notre démarche constitue un nouvel angle d'analyse des conséquences des biotechnologies sur l'innovation pharmaceutique. En différenciant au sein des bases de connaissances des firmes le stock de connaissances biotechnologiques et le stock de connaissances non biotechnologiques, nous avons montré que les connaissances biotechnologiques contribuent à exploiter les trajectoires technologiques relevant de la production de petites molécules chimiques. L'impact élevé de ce type de connaissances durant les deux

premières années du cycle d'innovation sur la production de médicaments non biotechnologiques suggère que leur exploitation par les grandes entreprises pharmaceutiques favorise la production de ces molécules pour lesquelles elles détiennent un savoir-faire et des compétences technologiques, mais que les connaissances biotechnologiques ont permis d'améliorer en rationalisant les phases de recherche et de développement et en alimentant les processus de fertilisation croisée des connaissances.

L'intérêt de notre approche est que nous avons traité des connaissances fondamentales dans le cadre des processus d'apprentissage interne. De manière complémentaire aux travaux qui identifient la détention de connaissances fondamentales comme une capacité d'absorption nécessaire à l'intégration des connaissances externes, nous avons mis en évidence qu'elles sont tout aussi nécessaires à l'intégration intra-organisationnelle des connaissances. La détention de ces connaissances de nature abstraite et générale constitue une capacité organisationnelle qui permet aux acteurs engagés dans des processus d'innovation de mieux identifier les services rendus par les technologies contribuant positivement à la recherche de complémentarité technologique dans les bases de connaissances des firmes. Les connaissances fondamentales permettent d'élargir le champ des savoirs de la firme en favorisant les liens entre ses divers domaines de compétences.

ii. L'intégration inter-organisationnelle des connaissances et les alliances stratégiques.

Notre recherche a montré que la similarité des profils technologiques et la complémentarité technologique motivent le choix de deux acteurs de collaborer, et que ce choix évolue à mesure que le paradigme biotechnologique se stabilise. L'émergence des biotechnologies dans les années 1980 pousse les acteurs de cette industrie à s'allier avec des partenaires au profil technologique similaire afin de diminuer les risques liés à l'exploration de nouveaux domaines scientifiques et techniques. En partageant des profils technologiques similaires, les acteurs sont en meilleure capacité de reconnaître et d'assimiler les connaissances du partenaire potentiel. Dans les années 1990, les biotechnologies se stabilisant, la création de complémentarité technologique motive davantage le choix du partenaire. En mettant en commun leurs bases de connaissances en vue des créer des complémentarités technologiques, les acteurs peuvent bénéficier d'économies d'échelles et permettre des processus de fertilisation croisée des connaissances en cumulant des activités au voisinage de leurs connaissances existantes.

Si la similarité des profils technologiques de deux acteurs reste un facteur déterminant

de la formation d'alliances stratégiques, notre analyse a permis de mettre en évidence l'importance croissante de la complémentarité technologique à mesure que le paradigme biotechnologique évolue. Les technologies s'étant stabilisées, les acteurs sont en meilleure capacité d'identifier les services rendus par les dites technologies, indépendamment de ceux qui les produisent. Le choix du partenaire est alors motivé par la volonté de créer des synergies productives. La logique d'exploration puis d'exploitation des connaissances motivant en dynamique l'intégration cohérente des bases de connaissances de deux acteurs éclaire en partie la dynamique des alliances stratégiques dans l'industrie pharmaceutique. Alors que dans les années 1980, les alliances relevaient davantage d'une structure hiérarchique entre les grandes entreprises pharmaceutiques et les petites entreprises spécialisées dans les biotechnologies, la recherche de complémentarité technologique dans les années 1990 a conduit à altérer cette structure intergénérationnelle en multipliant les relations entre les acteurs de même type sans pour autant transformer la structure du réseau.

En appliquant le concept de cohérence technologique à l'étude des alliances stratégiques, notre analyse a apporté des éléments d'analyse nouveaux sur le choix du partenaire. La mise en commun des bases de connaissances de deux acteurs réside, d'une part, dans leur capacité à absorber leurs connaissances mutuelles, ce qui nécessite une certaine similarité de leurs profils technologiques et, d'autre part, dans leur volonté de bénéficier des connaissances du partenaire afin de créer des complémentarités technologiques. Plus encore, notre recherche a montré que l'intégration cohérente des bases de connaissances de deux acteurs ne suit pas en dynamique un objectif identique. A mesure que le paradigme technologique évolue et que les technologies se stabilisent, les acteurs sont en meilleure capacité d'identifier les services rendus par les technologies motivant davantage le choix du partenaire au regard de leur capacité à créer des complémentarités technologiques.

Limites et perspectives de recherche

Dans le cadre de notre problématique relative à l'intégration intra-organisationnelle des connaissances, l'absence de significativité des résultats concernant les médicaments nous amène à nous interroger sur les problèmes posés par notre objet d'étude. Toute la difficulté relative à l'analyse des connaissances biotechnologiques et des processus d'innovation pharmaceutique réside dans la nature même des connaissances à évaluer. A la fois *output* (les médicaments dits biotechnologiques - les grosses molécules) et *input*

(les technologies relatives au développement de nouvelles molécules), les biotechnologies constituent un domaine scientifique et technique complexe reposant lui-même sur la mobilisation de nombreux domaines scientifiques. L'exemple de l'aspirine illustré dans l'introduction de cette thèse nous conforte cependant dans notre démarche théorique et empirique posant les connaissances biotechnologiques comme un facteur d'intégration des connaissances. En raison de leur nature abstraite et générale, les connaissances biotechnologiques favorisent la mise en évidence de liens *a priori* distants entre les différents domaines de compétences détenus par les acteurs engagés dans des processus d'innovation.

Il nous semble que les limites de notre recherche se situent au niveau de la phase de développement des produits pharmaceutiques. La troisième partie de la thèse a mis en exergue la nouvelle division du travail relative à l'émergence des biotechnologies. La mise sur le marché d'une nouvelle molécule thérapeutique peut refléter les stratégies de collaboration entre les acteurs ayant découvert cette molécule, les acteurs la développant et les acteurs demandant l'autorisation de mise sur le marché et la commercialisant. Il serait alors intéressant d'enrichir nos travaux en intégrant une base de données complémentaire, relative aux médicaments en essais cliniques. En nous concentrant sur l'étude des bases de connaissances des acteurs engagés dans le processus d'innovation pharmaceutique, nous pourrions ainsi distinguer les domaines de compétences requis tout au long du cycle d'innovation. Ceci nous permettrait d'analyser en dynamique l'évolution de la nature des connaissances requises dans les phases amont de recherche et celles requises dans les phases d'essais cliniques. Notre étude de la structure de retard des connaissances biotechnologiques constitue en ce sens la première étape d'une telle analyse. Une analyse fondée sur les essais cliniques nous permettrait d'améliorer notre compréhension de l'impact des biotechnologies sur les processus d'innovations traditionnels. Une autre voie de recherche possible serait de distinguer respectivement les complémentarités technologiques au sens de Nesta & Saviotti (2005) mobilisées dans la production de médicaments biotechnologiques et non biotechnologiques. Analysée en dynamique, ceci nous permettrait d'analyser l'évolution des compétences requises dans chacune de ces trajectoires technologiques.

Ces perspectives de recherche relatives aux processus d'intégration des connaissances au sein de la firme nous amènent à nous interroger sur nos travaux portant sur l'intégration inter-organisationnelle des connaissances. Notre analyse montre comment l'intégration cohérente des bases de connaissances de deux acteurs détermine la formation d'alliances stratégiques. Au-delà de la possibilité de tester nos hypothèses en les appliquant à

d'autres industries de haute technologie telles que dans les secteurs de l'électronique ou de l'aéronautique, il serait intéressant de combiner les deux axes de recherche de notre analyse : l'innovation et les alliances stratégiques. En nous concentrant sur l'analyse des bases de connaissances des acteurs engagés dans des alliances stratégiques, il pourrait être intéressant de tester la relation entre l'intégration cohérente des bases de connaissances et la performance innovante des firmes. Parce que les alliances stratégiques sont devenues l'une des stratégies organisationnelles dominantes de l'industrie pharmaceutique liée à la spécialisation verticale de R&D, il pourrait être intéressant de tester si les alliances stratégiques motivées par la recherche de complémentarité technologique améliorent la performance innovante des entreprises pharmaceutiques.

Bibliographie

- Abernathy, W. & Utterback, J. (1975), 'A dynamic model of process and product innovation', *OMEGA* **3**(6), 639–656.
- Abernathy, W. & Utterback, J. (1978), 'Patterns of industrial innovation', *Technology Review* **80**(7), 40–47.
- Achilladelis, B. (1999), Innovation in the pharmaceutical industry, in R. Landau, B. Achilladelis & A. Scriabine, eds, 'Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing the Human Health', Philadelphia: Chemical Heritage Press, chapter 1, pp. 1–147.
- Achilladelis, B. & Antonakis, N. (2001), 'The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry', *Research Policy* **30**(4), 535–588.
- Acs, Z. & Audrestch, D. (2003), Innovation and technological change, in Z. Acs & D. Audrestsch, eds, 'Handbook of Entrepreneurship Research', Springer Science Business Media, chapter 4, pp. 55–79.
- Acs, Z., Audrestch, D. & Feldman, M. (1992), 'Real effects of academic research: Comment', *American Economic Review* **82**(1), 363–367.
- Afuah, A. & Utterback, J. (1997), 'Responding to structural industry changes: A technological evolution perspective', *Industrial and Corporate Change* **6**(1), 183–202.
- Agarwal, R. & Tripsas, M. (2008), Technology and industry evolution, in S. Shane, ed., 'Handbook of Technology and Innovation Management', Wiley-Blackwell, chapter 1, pp. 3–56.
- Ahuja, G. (2000a), 'Collaboration networks, structural holes and innovation: A longitudinal study', *Administrative Science Quarterly* **45**(3), 425–455.
- Ahuja, G. (2000b), 'The duality of collaboration: inducements and opportunities in the formation of interfirm linkages', *Strategic Management Journal* **23**(1), 317–343.
- Alchian, A. (1950), 'Uncertainty, evolution, and economic theory', *Journal of Political Economy* **58**(3), 211–221.

- Amable, B. (2003), Les systèmes d'innovation, *in* P. Mustar & H. Penan, eds, 'Encyclopédie de l'innovation', *Economica*, pp. 367–382.
- Amesse, F., Avadikyan, A. & Cohendet, P. (2006), Ressources, compétences et stratégie de la firme: Une discussion de l'opposition entre la vision porterienne et la vision fondée sur les compétences, Document de travail - BETA.
- Ancori, B., Bureth, A. & Cohendet, P. (2000), 'The economics of knowledge: The debate about codification and tacit knowledge', *Industrial and Corporate Change* **9**(2), 255–286.
- Archibugi, D. (1992), 'Patenting as an indicator of technological invention: a review', *Science and Public Policy* **19**(6), 357–368.
- Arora, A., Fosfuri, A. & Gambardella, A. (2001), *Markets for Technology, The Economics Innovation and Corporate Strategy*, MIT Press: Cambridge.
- Arora, A. & Gambardella, A. (1990), 'Complementarity and external linkages: The strategies of the large firms in biotechnology', *Journal of Industrial Economics* **38**(4), 361–379.
- Arora, A. & Gambardella, A. (1994a), 'The changing technology of technological change: General and abstract knowledge and the division of innovative labour', *Research Policy* **23**(5), 523–532.
- Arora, A. & Gambardella, A. (1994b), 'Evaluating technological information and utilizing it', *Journal of Economic Behavior and Organization* **24**(1), 91–114.
- Arora, A., Gambardella, A., Magazzini, L. & Pammolli, F. (2009), 'A breath of fresh air? Firm type, scale, scope, and selection effects in drug development', *Management Science* **55**(10), 1638–1653.
- Arrow, K. (1962a), 'The economic implications of learning by doing', *Review of Economic Studies* **29**(3), 155–173.
- Arrow, K. (1962b), Economic welfare and the allocation of resources for invention, *in* 'The rate and direction of inventive activity: Economic and social factors', NBER, pp. 609–626.
- Audretsch, D. & Feldman, M. (1996), 'R&D spillovers and the geography of innovation and production', *American Economic Review* **86**(3), 630–640.
- Bae, J. & Cargiulo, M. (2004), 'Partners substitutability, alliance network structure and firm profitability in the telecommunications industry', *Academy of Management Journal* **47**(6), 843–859.

- Balmer, B. & Sharp, M. (1993), 'The battle for biotechnology: Scientific and technological paradigms and the management of biotechnology in Britain in the 1980s', *Research Policy* **22**(5), 463–478.
- Baum, J., Calabrese, T. & Silverman, B. (2000), 'Don't go it alone: Alliance network composition and startups' performance in canadian biotechnology', *Strategic Management Journal* **21**(3), 267–294.
- Bernot, A. & Alibert, O. (1997), *La naissance de la biologie moléculaire*, Genoscope.
- Boerner, C. & Macher, J. (2006), 'Experience and scale and scope economies: Trade-offs and performance in drug development', *Strategic Management Journal* **27**(9), 845–865.
- Boerner, C., Macher, J. & Teece, D. (2001), A review and assessment of organizational learning in economic theories, in M. Dierkes, A. Berthoin Antal, J. Child & I. Nonaka, eds, 'Handbook of Organizational Learning and Knowledge', Oxford University Press, chapter 4, pp. 89–117.
- Breschi, S., Lissoni, F. & Malerba, F. (2003), 'Knowledge-relatedness in firm technological diversification', *Research Policy* **32**(1), 69–87.
- Brusoni, S., Principe, A. & Pavitt, K. (2001), 'Knowledge specialization, organizational coupling, and the boundaries of the firm: Why do firms know more than they make?', *Administrative Science Quarterly* **46**(4), 597–621.
- Cassiman, B. & Veugelers, R. (2006), 'In search of complementarity in innovation strategy: Internal R&D and external knowledge acquisition', *Management Science* **52**(1), 68–82.
- Cefis, E., Ciccarelli, M. & Orsenigo, L. (2006), Heterogeneity and firm growth in the pharmaceutical industry, in M. Mazzucato & G. Dosi, eds, 'Knowledge Accumulation and Industry Evolution, The Case of Pharma Biotech', Cambridge University Press, chapter 6, pp. 163–207.
- C.H. & E.A. (2012), 'Le médicament qui protège de tout', *Science & Vie* **1143**, 58–75.
- Chandler, A. (1962), *Strategy and Structure: Chapters in the History of the American Industrial Enterprise*, MIT Press.
- Chandler, A. (1977), *The Visible Hand: The Managerial Revolution in American Business*, Belknap Press.
- Chandler, A. (1990), *Scale and Scope: the Dynamics of Industrial Capitalism*, Belknap Press.
- Chandler, A. (1992), 'Organizational capabilities and the economic history of the industrial enterprise', *Journal of Economic Perspectives* **6**(3), 79–100.

- Chandler, A. (2005), 'Commercializing high-technology industries', *Business History Review* **79**(3), 595–604.
- Chandler, A. (2006), 'How high technologies industries transformed work and life worldwide from the 1880s to the 1990s', *Capitalism and Society* **1**(2), 1–55.
- Chandler, A. (2009), *Shaping the Industrial Century: The Remarkable Story of the Evolution of the Modern Chemical and Pharmaceutical Industries*, Harvard University Press.
- Chast, F. (1995), *Histoire contemporaine des médicaments*, La Découverte.
- Chauveau, S. (1998), 'Entreprises et marchés du médicament en Europe occidentale des années 1880 à la fin des années 1960', *Histoire, économie et société* **17**(1), 49–81.
- Chesbrough, H. (2006), Open innovation: Researching a new paradigm, in H. Chesbrough, W. Vanhaverbeke & J. West, eds, 'Open Innovation: A New Paradigm for Understanding Industrial Innovation', Oxford University Press, chapter 1, pp. 1–14.
- Chesbrough, H. & Appleyard, M. (2007), 'Open innovation and strategy', *California Management Review* **50**(1), 57–76.
- Chesbrough, H., Vanhaverbeke, W. & West, J. (2006), *Open Innovation: Researching a New Paradigm*, Oxford University Press.
- Chesnais, F. (1981), 'Biotechnologie et modifications des structures de l'industrie chimique : quelques points de repère', *Revue d'économie industrielle* **18**(1), 218–230.
- Chung, S., Singh, H. & Lee, K. (2000), 'Complementarity, status similarity and social capital as drivers of alliance formation', *Strategic Management Journal* **21**(1), 1–22.
- Coase, R. (1937), 'The nature of the firm', *Economica* **4**(16), 386–405.
- Cockburn, I. (2004), 'The changing structure of the pharmaceutical industry', *Health Affairs* **23**(1), 10–22.
- Cockburn, I. (2006), Is the pharmaceutical industry in a productivity crisis?, in J. Lerner & S. Scott, eds, 'Innovation Policy and the Economy', NBER, chapter 1, pp. 1–32.
- Cockburn, I. & Henderson, R. (2001), 'Scale and scope in drug development: unpacking the advantages of size in pharmaceutical research', *Journal of Health Economics* **20**(6), 1033–1057.
- Cohen, W. (1995), Empirical studies of innovative activity, in P. Stoneman, ed., 'Handbook of the Economics of Innovation and Technological Change', Blackwell Oxford, pp. 182–264.

- Cohen, W. & Klepper, S. (1996), 'A reprise of size and R&D', *The Economic Journal* **106**(437), 925–951.
- Cohen, W. & Levinthal, D. (1989), 'Innovation and learning: the two faces of R&D', *The Economic Journal* **99**(397), 569–596.
- Cohen, W. & Levinthal, D. (1990), 'Absorptive capacity, a new perspective of learning and innovation', *Administrative Science Quarterly* **35**(1), 128–152.
- Cohen, W., Nelson, R. & Walsh, J. (2002), 'Links and impacts: The influence of public research on industrial R&D', *Management Science (Special issue on University Entrepreneurship and Technology Transfer)* **48**(1), 1–23.
- Cohendet, P. & Llerena, P. (1999), 'La conception de la firme comme processeur de connaissances', *Revue d'économie industrielle* **88**(2), 211–235.
- Cohendet, P. & Llerena, P. (2005), 'A dual theory of the firm between transactions cost and competences: Conceptual analysis and empirical considerations', *Revue d'économie industrielle* **110**(2), 175–198.
- Collis, D. (1994), 'Research note: How valuable are organizational capabilities?', *Strategic Management Journal (Special Issue: Competitive Organizational Behavior)* **15**(S1), 143–152.
- Comanor, W. (1965), 'Research and technical change in the pharmaceutical industry', *Review of Economics and Statistics* **47**(2), 182–190.
- Coriat, B. & Orsi, F. (2005), 'Propriété intellectuelle, marchés financiers et promotion des firmes innovantes. Un retour sur la nouvelle économie', *Droit et Economie de la Propriété Intellectuelle, LGDJ Edition, collection Droit & Economie*.
- Coriat, B., Orsi, F. & Weinstein, O. (2003), 'Does biotech reflect a new science-based innovation regime?', *Industry and Innovation* **10**(3), 231–253.
- Coriat, B. & Weinstein, O. (1995), *Les nouvelles théories de l'entreprise*, Librairie Générale Française.
- Criscuolo, P. & Nesta, L. (2011), Knowledge integration in chemical and pharmaceutical innovation, submitted to research policy.
- Cyert, R. & March, J. (1963), *A Behavioral Theory of the Firm*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ USA.
- Danzon, P., Nicholson, S. & Pereira, N. (2005), 'Productivity in pharmaceutical-biotechnology R&D: the role of experience and alliances', *Journal of Health Economics* **24**(2), 317–339.

- Dasgupta, P. & David, P. (1994), 'Toward a new economics of science', *Research Policy* **23**(5), 487–521.
- Diericks, I. & Cool, K. (1989), 'Asset stock accumulation and sustainability of competitive advantage', *Management Science* **35**(12), 1504–1513.
- DiMasi, J., Grabowski, H. & Vernon, J. (1995), 'R&D costs, innovative output and firm size in the pharmaceutical industry', *International Journal of the Economics of Business* **2**(2), 201–219.
- DiMasi, J., Hansen, R. & Grabowski, H. (2003), 'The price of innovation: new estimates of drug development costs', *Journal of Health Economics* **22**(2), 151–186.
- DiMasi, J., Hansen, R., Grabowski, H. & Lasagna, L. (1991), 'Cost of innovation in the pharmaceutical industry', *Journal of Health Economics* **10**(2), 107–142.
- DiMasi, J. & Paquette, C. (2004), 'The economics on follow-on drug research and development', *Pharmacoeconomics, (Suppl.2)* **22**, 1–14.
- Dodgson, M. (1993), 'Learning, trust, and technological collaboration', *Human Relations* **46**(1), 77–95.
- Dosi, G. (1982), 'Technological paradigms and technological trajectories: A suggested interpretation of the determinants and directions of technological change', *Research Policy* **11**(3), 147–162.
- Dosi, G. (1988), The nature of the innovative process, *in* G. Dosi, C. Freeman, R. Nelson, G. Silverberg & L. Soete, eds, 'Technical Change and Economic Theory', Pinter Publishers, chapter 10, pp. 221–238.
- Dosi, G. & Grazzi, M. (2010), 'On the nature of technologies: knowledge, procedures, artifacts and production inputs', *Cambridge Journal of Economics* **34**(1), 173–184.
- Dosi, G., Malerba, F., Ramello, G. & Silva, F. (2006), 'Information, appropriability, and the generation of innovative knowledge four decades after Arrow and Nelson: an introduction', *Industrial and Corporate Change* **15**(6), 891–901.
- Dosi, G. & Nelson, R. (2009), Technical change and industrial dynamics as evolutionary processes, lem, working paper series.
- Dosi, G., Nelson, R. & Winter, S. (2000), Introduction: The nature and dynamics of organizational capabilities, *in* G. Dosi, R. Nelson & S. Winter, eds, 'The Nature and Dynamics of Organizational Capabilities', Oxford University Press, pp. 1–22.

- Douzou, P., Durand, G. & Siclet, G. (1983), *Les biotechnologies*, 5ème Edition, 2001 edn, Presses Universitaires de France, Edition Que sais-je?
- Echols, A. & Tsai, W. (2005), 'Niche and performance: The moderating role of network embeddedness', *Strategic Management Journal* **26**(3), 219–238.
- Florida, R. & Kenney, M. (1988), 'Venture capital-financed innovation and technological change in the USA', *Research Policy* **17**(3), 119–137.
- Foray, D. (1991), 'The secrets of the industry are in the air: Industrial cooperation and the organizational dynamics of the innovative firm', *Research Policy* **20**(5), 393–405.
- Foray, D. (2000), *L'économie de la connaissance*, Repères, La Découverte.
- Foray, D. & Mowery, D. (1994), 'L'intégration de la R&D industrielle : nouvelles perspectives d'analyse', *Revue économique* **41**(3), 501–530.
- Fransman, M. (1994), 'Information, knowledge, visions and theories of the firm', *Industrial and Corporate Change* **3**(3), 713–757.
- Freeman, C. (1991), 'Networks of innovators: A synthesis of research issues', *Research Policy* **20**(5), 499–514.
- Furman, J. & MacGarvie, M. (2007), 'Academic science and the birth of industrial research laboratories in the U.S. pharmaceutical industry', *Journal of Economic Behavior & Organisation* **63**(4), 756–776.
- Galambos, L. & Sturchio, J. (1998), 'Pharmaceutical firms and the transition to biotechnology: A study in strategic innovation', *Business History Review* **72**(2), 250–278.
- Gambardella, A. (1995), *Science and Innovation, The US pharmaceutical industry during the 1980s*, Cambridge University Press.
- Gassmann, O., Enkel, E. & Chesbrough, H. (2010), 'The future of open innovation', *R&D Management* **40**(3), 213–221.
- Gaston-Breton, T. (2007), Portrait, les pionniers de la mondialisation - Georges Doriot, les échos.
- Geuna, A. & Nesta, L. (2006), 'University patenting and its effects on academic research: The emerging european evidence', *Research Policy* **35**(6), 790–807.
- Gort, M. & Klepper, S. (1982), 'Time paths in the diffusion of product innovations', *The Economic Journal* **92**(367), 630–653.

- Grabowsky, H. (2003), Patents and new product development in the pharmaceutical and biotechnology industries, *in* J. Duca & M. Yücel, eds, 'Proceedings of the 2002 conference on exploring the economics of biotechnology by Federal Reserve Bank of Dallas', Federal Reserve Bank of Dallas, pp. 87–104.
- Grabowsky, H., Vernon, J. & Thomas, L. (1978), 'Estimating the effects of regulation on innovation: An international comparative analysis of the pharmaceutical industry', *Journal of Law and Economics* **21**(1), 133–163.
- Grace, E. (1997), *Biotechnology Unzipped: Promises and Realities*, Joseph Henry Press.
- Granovetter, M. (1985), 'Economic action and social structure', *American Journal of Sociology* **91**(3), 481–510.
- Granstrand, O., Patel, P. & Pavitt, K. (1997), 'Multi-technologies corporations: Why they have 'distributed' rather than 'distinctive core' competencies', *California Management Review* **39**(4), 8–25.
- Grant, R. (1996), 'Toward a knowledge-based theory of the firm', *Strategic Management Journal (Winter Special Issue)* **17**, 109–122.
- Graves, S. & Langowitz, N. (1993), 'Innovative productivity and returns to scale in the pharmaceutical industry', *Strategic Management Journal* **14**(8), 593–605.
- Griliches, Z. (1979), 'Issues in assessing the contribution of research and development to productivity growth', *Bell Journal of Economics* **10**(1), 92–116.
- Griliches, Z. (1986), 'Productivity, R&D, and basic research at the firm level in the 1970s', *American Economic Review* **76**(1), 141–154.
- Griliches, Z. (1992), 'The search for R&D spillovers', *Scandinavian Journal of Economics (Supplement)* **94**, 29–47.
- Griliches, Z. (1998), *R&D and Productivity: The Econometric Evidence*, University of Chicago Press.
- Griliches, Z. & Lichtenberg, F. (1984), 'Interindustry technology flows and productivity growth', *Review of Economics and Statistics* **66**(2), 234–329.
- Guilhon, B. (2004), *Les marchés de la connaissance*, Economica.
- Gulati, R. (1995), 'Social structure and alliance formation patterns: A longitudinal analysis', *Administrative Science Quarterly* **40**(4), 619–652.
- Gulati, R. (1998), 'Alliances and networks', *Strategic Management Journal* **19**(4), 293–317.

- Gulati, R. & Gargiulo, M. (1998), 'Where do inter-organizational networks come from?', *American Journal of Sociology* **104**(5), 1439–1493.
- Gulati, R. & Westphal, J. (1999), 'Cooperative and controlling? The effects of CEO-board relations and the content of interlocks on the formation of joint ventures', *Administrative Science Quarterly* **44**(3), 473–506.
- Hagedoorn, J. (1993), 'Understanding the rationale for strategic technology partnering: Inter-organizational modes of cooperation and sectoral differences', *Strategic Management Journal* **14**(5), 371–386.
- Hagedoorn, J., Cloudt, D. & van Kranenburg, H. (2005), 'Intellectual property rights and the governance of international R&D partnerships', *Journal of International Business Studies* **36**(2), 175–186.
- Hagedoorn, J. & Cloudt, M. (2003), 'Measuring innovative performance: is there an advantage using multiple indicators?', *Research Policy* **32**(8), 1365–1379.
- Hagedoorn, J., Link, A. & Vonortas, N. (2000), 'Research partnerships', *Research Policy* **29**(4), 567–586.
- Hagedoorn, J. & Roijakkers, N. (2002), Small entrepreneurial firms and large companies in inter-firms R&D networks: the international biotechnology industry, in M. Hitt, R. Ireland, S. Camp & D. Sexton, eds, 'Strategic Entrepreneurship: Creating a New Mindset', Blackwell Oxford, pp. 223–252.
- Hagedoorn, J. & Wang, N. (2010), Is there complementarity or substitutability between internal and external R&D strategies?, unu-merit working papers.
- Hall, B., Jaffe, A. & Trajtenberg, M. (2000), The NBER patent citation data file: Lessons, insights and methodological tools, Technical Report 8498, NBER.
- Hall, B., Jaffe, A. & Trajtenberg, M. (2005), 'Market value and patent citations', *RAND Journal of Economics* **36**(1), 16–38.
- Hamel, G. (1991), 'Competition for competence and inter-partner learning within international strategic alliances', *Strategic Management Journal* **12**(S1), 83–103.
- Hamel, G., Doz, Y. & Prahalad, C. (1989), 'Collaborate with your competitors and win', *Harvard Business Review* **67**(1), 133–139.
- Henderson, R. & Clark, K. (1990), 'Architectural innovation: The reconfiguration of existing product technologies and the failure of established firms', *Administrative Science Quarterly (Special Issue: Technology, Organizations, and Innovation)* **35**(1), 9–30.

- Henderson, R. & Cockburn, I. (1994), 'Measuring competences? Exploring firms effects in pharmaceutical research', *Strategic Management Journal* **15**(S1), 63–84.
- Henderson, R. & Cockburn, I. (1996), 'Scale, scope, and spillovers: The determinants of research productivity in drug discovery', *RAND Journal of Economics* **27**(1), 32–59.
- Henderson, R., Orsenigo, L. & Pisano, G. (1999), The pharmaceutical industry and the revolution in molecular biology: Interactions among scientific, institutional, and organizational change, in D. Mowery & R. Nelson, eds, 'Sources of Industrial Leadership: Studies of Seven Industries', Cambridge University Press, chapter 7, pp. 267–311.
- Hoang, H. & Rothaermel, F. (2005), 'The effect of general and partner specific alliance experience on joint R&D project performance', *Academy of Management Journal* **48**(2), 332–345.
- Hoetker, G. (2007), 'The use of logit and probit models in strategic management research: critical issues', *Strategic Management Journal* **28**(4), 331–343.
- Hopkins, M., Martin, P., Nightingale, P., Kraft, A. & Mahdi, S. (2007), 'The myth of the biotech revolution: An assessment of technological, clinical and organisational change', *Research Policy* **36**(4), 566–589.
- Iansiti, M. & Clark, K. (1994), 'Integration and dynamic capability: Evidence from product development in automobiles and mainframe computers', *Industrial and Corporate Change* **3**(3), 557–605.
- Jaffe, A. (1986), 'Technological opportunity and spillovers of R&D: Evidence from firms' patents, profits, and market value', *American Economic Review* **76**(5), 984–1001.
- Jaffe, A. (1989), 'Real effects of academic research', *American Economic Review* **79**(5), 957–970.
- Jaffe, A. & Trajtenberg, M. (2002a), Introduction, in A. Jaffe & M. Trajtenberg, eds, 'Patents, Citations, and Innovations - A Window on the Knowledge Economy', MIT Press, chapter 1, pp. 1–22.
- Jaffe, A. & Trajtenberg, M. (2002b), *Patents, Citations, and Innovations - A Window on the Knowledge Economy*, MIT Press.
- Jaffe, A., Trajtenberg, M. & Fogarty, M. (2000), 'Knowledge spillovers and patents citations: Evidence from a survey of inventors', *American Economic Review* **90**(2), 215–218.
- Jaffe, A., Trajtenberg, M. & Henderson, R. (1993), 'Geographic localization of knowledge spillovers as evidenced by patent citations', *Quarterly Journal of Economics* **108**(3), 577–598.

- Jensen, E. (1987), 'Research expenditures and the discovery of new drugs', *Journal of Industrial Economics* **36**(1), 83–95.
- Jovanovic, B. & MacDonald, G. (1994), 'The life cycle of a competitive industry', *Journal of Political Economy* **102**(2), 322–347.
- Kenney, M. (1986), *Biotechnology: The University-Industrial Complex*, Yale University Press.
- King, G. & Zeng, L. (2001a), 'Explaining rare events in international relations', *International Organization* **55**(3), 693–715.
- King, G. & Zeng, L. (2001b), 'Logistic regression in rare events data', *Political Analysis* **9**(2), 137–163.
- Kleinknecht, A. & Verspagen, B. (1989), 'R&D and market structure: The impact of measurement and aggregation problems', *Small Business Economics* **1**(4), 297–302.
- Klepper, S. (1997), 'Industry life cycles', *Industrial Corporate Change* **6**(1), 145–181.
- Klepper, S. & Simons, K. (2005), 'Industry shakeouts and technological change', *International Journal of Industrial Organization* **23**(1), 23–43.
- Kline, S. & Rosenberg, N. (1986), An overview of innovation, in R. Landau & N. Rosenberg, eds, 'The Positive Sum Strategy: Harnessing Technology for Economic Growth', National Academies Press, pp. 275–306.
- Knight, F. (1921), *Risk, Uncertainty and Profit*, Boston: Houghton Mifflin.
- Kogut, B. (1988), 'Joint ventures: theoretical and empirical perspectives', *Strategic Management Journal* **9**(4), 319–332.
- Kogut, B. & Zander, U. (1992), 'Knowledge of the firm, combinative capabilities, and the replication of technology', *Organization Science (Focused Issue: Management of Technology)* **3**(3), 383–397.
- Kuhn, T. (1970), *La structure des révolutions scientifiques*, 2nde Édition edn, Flammarion.
- Laursen, K. & Salter, A. (2006), 'Open innovation: The role of openness in explaining innovation performance among U.K. manufacturing firms', *Strategic Management Journal* **27**(2), 131–150.
- Lewitt, B. & March, J. (1988), 'Organizational learning', *Annual Review of Sociology* **14**, 319–340.

- Liebenau, J. (1985), 'Innovation in pharmaceuticals: Industrial R&D in the early twentieth century', *Research Policy* **14**(4), 179–187.
- Lin, Z., Yang, H. & Arya, B. (2009), 'Alliance partners and firm performance: Resource complementarity and status association', *Strategic Management Journal* **30**(9), 921–940.
- Lissoni, F., Llerena, P., McKelvey, M. & Sanditov, B. (2007), Academic patenting in Europe: New evidence from the KEINS database, working paper.
- Loasby, B. (1998), 'The organization of capabilities', *Journal of Economic Behavior and Organization* **35**(2), 139–160.
- Malerba, F. (1992), 'Learning by firms and incremental technical change', *The Economic Journal* **102**(413), 845–859.
- Malerba, F. & Orsenigo, L. (1993), 'Technological regimes and firm behavior', *Industrial and Corporate Change* **2**(1), 45–71.
- Malerba, F. & Orsenigo, L. (2000), 'Knowledge, innovative activities and industrial evolution', *Industrial and Corporate Change* **9**(2), 289–314.
- Mansfield, E. (1984), Comment on using linked patent and R&D data to measure interindustry technology flows, in Z. Griliches, ed., 'R&D, Patents and Productivity', NBER, chapter 6, pp. 127–154.
- Mansfield, E. (1991), 'Academic research and industrial innovation', *Research Policy* **20**(1), 1–12.
- Mansfield, E. (1995), 'Academic research underlying industrial innovations: Sources, characteristics, and financing', *Review of Economics and Statistics* **75**(1), 55–65.
- March, J. (1991), 'Exploration and exploitation in organizational learning', *Organization Science* (Special Issue: *Organizational Learning: Papers in Honor of (and by) James G. March*) **2**(1), 71–87.
- March, J. & Simon, H. (1993), 'Organization revisited', *Industrial and Corporate Change* **2**(3), 299–316.
- Maupertuis, M. (1999), 'Innovation et évolution des compétences dans la dynamique industrielle : le cas de l'industrie pharmaceutique mondiale', *Revue d'économie industrielle* **90**(4), 41–58.
- Meunier, B. (2006), Médicaments et chimie : un brillant passé et un vrai futur. Universités Numériques Thématiques, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

- Milgrom, P. & Roberts, J. (1990), 'The economics of modern manufacturing: Technology, strategy and organization', *American Economic Review* **80**(3), 511–528.
- Milgrom, P. & Roberts, J. (1995), 'Complementarities and fit: Strategy, structure, and organizational change in manufacturing', *Journal of Accounting and Economics* **19**(2), 179–208.
- Mowery, D. (1995), The boundaries of u.s. firm in R&D, in N. Lamoreaux & D. Raff, eds, 'Coordination and Information: Historical Perspectives on the Organization of Enterprise', NBER, University of Chicago Press, chapter 5, pp. 147–182.
- Mowery, D. (2009), 'Plus ca change: Industrial R&D in the third industrial revolution', *Industrial and Corporate Change* **18**(1), 1–50.
- Mowery, D. (2010), 'Alfred Chandler and knowledge management within the firm', *Industrial and Corporate Change* **19**(2), 483–507.
- Mowery, D., Nelson, R., Sampat, B. & Ziedonis, A. (2001), 'The growth of patenting and licensing by U.S. universities: an assessment of the effects of the Bayh-Dole Act of 1980', *Research Policy* **30**(1), 99–119.
- Mowery, D., Oxley, J. & Silverman, B. (1996), 'Strategic alliances and interfirm knowledge transfer', *Strategic Management Journal (Special Issue: Knowledge and the Firm)* **17**, 77–91.
- Mowery, D., Oxley, J. & Silverman, B. (1998), 'Technological overlap and interfirm cooperation: Implications for the resource-based view of the firm', *Research Policy* **27**(5), 507–523.
- Mowery, D. & Rosenberg, N. (1998), *Paths of innovation: technological change in 20th century America*, Cambridge University Press.
- Mowery, D. & Sampat, B. (2001a), 'Patenting and licensing university inventions: Lessons from the history of the research corporation', *Industrial and Corporate Change* **10**(2), 317–355.
- Mowery, D. & Sampat, B. (2001b), 'University patents and patent policy debates in the USA, 1925-1980', *Industrial and Corporate Change* **10**(3), 781–814.
- Mowery, D. & Sampat, B. (2005), 'The Bayh-Dole Act of 1980 and university-industry technology transfer: A model for other OECD governments?', *Journal of Technology Transfer* **30**(1/2), 115–127.
- Munos, B. (2009), 'Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation', *Nature Reviews Drug Discovery* **8**(12), 959–968.
- Nelson, R. (1959), 'The simple economics of basic scientific research', *Journal of Political Economy* **67**(3), 297–306.

- Nelson, R. (1982), 'The role of knowledge in R&D efficiency', *Quarterly Journal of Economics* **97**(3), 453–470.
- Nelson, R. (1990), 'Capitalism as an engine of progress', *Research Policy* **19**(3), 193–214.
- Nelson, R. (1991), 'Why do firms differ, and how does it matter?', *Strategic Management Journal (Special Issue: Fundamental Research Issues in Strategy and Economics)* **12**(S2), 61–74.
- Nelson, R. (2004), 'The market economy, and the scientific commons', *Research Policy* **33**(3), 455–471.
- Nelson, R. & Winter, S. (1982), *An Evolutionary Theory of Economic Change*, Belknap Press.
- Nelson, R. & Winter, S. (2002), 'Evolutionary theorizing in economics', *Journal of Economic Perspectives* **16**(2), 23–46.
- Nerkar, A. & Roberts, P. (2004), 'Technological and product-market experience and the success of new product introductions in the pharma industry', *Strategic Management Journal* **25**(8–9), 779–799.
- Nesta, L. (2001), Cohérence des bases de connaissances et changement technique, une analyse des firmes de biotechnologies de 1981 à 1997, PhD thesis, Université Pierre Mendès France, UFR Développement Gestion Economique et Société.
- Nesta, L. (2008), 'Knowledge and productivity in the world's largest manufacturing corporations', *Journal of Economic Behavior and Organization* **67**(3–4), 886–902.
- Nesta, L. & Dibiaggio, L. (2003), 'Technology strategy and knowledge dynamics: The case of biotech', *Industry and Innovation* **10**(3), 329–347.
- Nesta, L. & Saviotti, P. (2005), 'Coherence of the knowledge base and the firm's innovative performance: Evidence from the US pharmaceutical industry', *Journal of Industrial Economic* **53**(1), 123–142.
- Nesta, L. & Saviotti, P. (2006a), 'Intégration technologique et valeur boursière des firmes de biotechnologies', *Revue de l'OFCE* **1**(96), 211–233.
- Nesta, L. & Saviotti, P. (2006b), 'Knowledge integration and market value in biotechnology', *Industrial and Corporate Change* **15**(4), 625–652.
- Ng, R. (2004), *Drugs: From Discovery to Approvals*, John Wiley & Sons.
- Nightingale, P. (2000), 'Economies of scale in experimentation: Knowledge and technology in pharmaceutical R&D', *Industrial and Corporate Change* **9**(2), 315–359.

- Nightingale, P. & Mahdi, S. (2006), The evolution of pharmaceutical innovation, in M. Mazzucato & G. Dosi, eds, 'Knowledge Accumulation and Industry Evolution: The Case of Pharma Biotech', Cambridge University Press, chapter 3, pp. 73–111.
- Nonaka, I. (1994), 'A dynamic theory of organizational knowledge creation', *Organization Science* **5**(1), 14–37.
- Nonaka, I. & Takeuchi, H. (1995), *The Knowledge-creating Company: How Japanese Companies Create the Dynamics of Innovation*, Oxford University Press.
- O'Neil, D. (2009), Basic principles of genetic: An introduction to mendelian genetics, <http://anthro.palomar.edu/mendel/>.
- Orsenigo, L. (1989), *The Emergence of Biotechnology*, Pinter Publishers, London.
- Orsenigo, L., Pammoli, F. & Riccaboni, M. (2001), 'Technological change and network dynamics lessons from the pharmaceutical industry', *Research Policy* **30**(3), 485–508.
- Orsi, F. (2001), La constitution d'un nouveau droit de la propriété intellectuelle sur le vivant aux Etats-Unis : origine et signification économique d'un dépassement de frontières, PhD thesis, Thèse pour le Doctorat de Sciences Économiques.
- Orsi, F. (2002), 'La constitution d'un nouveau droit de propriété intellectuelle sur le vivant aux États-unis : origine et signification économique d'un dépassement de frontières', *Revue d'économie industrielle* **99**(2), 65–86.
- Ozman, M. (2009), 'Inter-firms network and innovation: a survey of literature', *Economics of Innovation and New Technology* **18**(1), 39–67.
- Pammolli, F., Magazinni, L. & Riccaboni, M. (2011), 'The productivity crisis in pharmaceutical R&D', *Nature Reviews Drug Discovery* **10**(6), 428–438.
- Panzar, J. & Willig, R. (1981), 'Economies of scope', *American Economic Review* **71**(2), 268–272.
- Park, N., Mezas, J. & Song, J. (2004), 'A resource-based view of strategic alliances and firm value in the electronic marketplace', *Journal of Management* **30**(1), 7–27.
- Patel, P., Hopkins, M. & Arundel, A. (2008), Sectoral innovation systems in Europe: Monitoring, analysing trends and identifying challenges in biotechnology, Technical report, Europe Innova.
- Patel, P. & Pavitt, K. (1995), Divergence in technological development among countries and firms, in J. Hagedoorn, ed., 'Technical Change and the World Economy: Convergence and Divergence in Technology Strategies', Edward Elgar, chapter 7, pp. 147–181.

- Patel, P. & Pavitt, K. (1997), 'The technological competencies of the world's largest firms: complex and path-dependent, but not much variety', *Research Policy* **26**(2), 141–156.
- Pavitt, K. (1988), Uses and abuses of patent statistics., in V. Raan, ed., 'Handbook of Quantitative Studies of Science and Technologies', Elsevier, pp. 509–536.
- Pavitt, K. (1998), 'Technologies, products and organization in the innovating firm: What Adam Smith tells us and Joseph Schumpeter doesn't', *Industrial and Corporate Change* **7**(3), 433–452.
- Penrose, E. (1959), *The Theory of the Growth of the Firm*, Oxford University Press.
- PHRMA (2009), Pharmaceutical industry profile 2009, Technical report, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.
- Pignarre, P. (2004), *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*, La Découverte.
- Pisano, G. (2006), *Science Business, the Promise, the Reality, and the Future of Biotech*, Harvard Business Press.
- Piscitello, L. (2005), 'Corporate diversification, coherence and firm innovative performance', *Revue d'économie industrielle* **110**(2), 127–148.
- Podolny, J. (1994), 'Market uncertainty and social character of economic exchange', *Administrative Science Quarterly* **39**(3), 458–483.
- Popper, K. (1979), Evolution and tree of knowledge, in K. Popper, ed., 'Objective Knowledge, An Evolutionary Approach', Oxford University Press, chapter 7, pp. 246–284.
- Powell, W. (1990), 'Neither market nor hierarchy: Network forms of organization', *Research in Organizational Behavior* **12**, 295–336.
- Powell, W. & Grodal, S. (2005), Networks of innovators, in J. Fagerberg, D. Mowery & R. Nelson, eds, 'The Oxford Handbook of Innovation', Oxford University Press, chapter 3, pp. 56–85.
- Powell, W., Koput, K. & Smith-Doerr, L. (1996), 'Interorganizational alliance and the locus of innovation: Networks of learning in biotechnology', *Administrative Science Quarterly* **41**(1), 116–145.
- Powell, W. & Owen-Smith, J. (1998), 'Universities and the market for intellectual property in the life sciences', *Journal of Policy Analysis and Management* **17**(2), 253–277.
- Powell, W., Owen-Smith, J. & Colyvas, J. (2007), 'Innovation and emulation: Lessons from american universities in selling private right to public knowledge', *Minerva* **45**(2), 121–142.

- Prahalad, C. & Hamel, G. (1990), 'The core competencies of the firm', *Harvard Business Review* **68**(May/June), 79–91.
- Richardson, G. (1972), 'The organization of the industry', *The Economic Journal* **82**(327), 883–896.
- Rogers, M. (2004), 'Networks, firm size and innovation', *Small Business Economics* **22**(2), 141–153.
- Roijakkers, N. & Hagedoorn, J. (2006), 'Inter-firm R&D partnering in pharmaceutical biotechnology since 1975: Trends, patterns, and networks', *Research Policy* **35**(3), 431–446.
- Rosenberg, N. (1982), *Inside the Black Box: Technology and Economics*, Cambridge University Press.
- Rosenberg, N. (1990), 'Why do firms do basic research (with their own money)?', *Research Policy* **19**(2), 165–174.
- Rosenberg, N. & Nelson, R. (1994), 'American universities and technical advance in industry', *Research Policy* **23**(3), 323–348.
- Rothaermel, F. (2001), 'Incumbent's advantage through exploiting complementary assets via interfirm cooperation', *Strategic Management Journal* **22**(6-7), 687–699.
- Rothaermel, F. & Boeker, W. (2008), 'Old technology meets new technology: complementarities, similarities and alliance formation', *Strategic Management Journal* **29**(1), 47–77.
- Rumelt, R. (1974), *Strategy, Structure and Economic Performance*, Harvard Business School Press.
- Saussier, S. & Yvrande-Billon, A. (2007), *Economie des coûts de transaction*, Repères, La découverte.
- Saviotti, P. (1986), 'Systems theory and technological change', *Futures* **18**(6), 773–786.
- Saviotti, P. (1988), The measurement of change in technological output, in R. Vaan, ed., 'Handbook of Quantitative Studies of Science and Technologies', Elsevier, pp. 555–611.
- Saviotti, P. (1994), Knowledge, information and organizational structures, The International Economic History Association Conference, Milan.
- Saviotti, P. (1998), 'On the dynamics of appropriability, of tacit and of codified knowledge', *Research Policy* **26**(7), 843–856.

- Saviotti, P. (2004), 'Considerations about knowledge production and strategies', *Journal of Institutional and Theoretical Economics* **160**, 100–121.
- Saviotti, P. (2007), 'On the dynamics of generation and utilisation of knowledge: The local character of knowledge', *Structural Change and Economics Dynamics* **18**(4), 387–408.
- Saviotti, P. & Metcalfe, J. (1984), 'A theoretical approach to the construction of technological output indicators', *Research Policy* **13**(3), 141–151.
- Schumpeter, J. (1950), *Capitalism, Socialism and Democracy*, New York: Harper & Row.
- Schwartzman, D. (1976), *Innovation in the Pharmaceutical Industry*, The Johns Hopkins University Press.
- Scott, J. T. (1993), *Purposive Diversification and Economic Performance*, Cambridge University Press.
- Scott, J. T. & Pascoe, G. (1987), 'Purposive diversification of R&D in manufacturing', *Journal of Industrial Economics* **36**(2), 193–205.
- Senker, J. (1995), 'Tacit knowledge and models of innovation', *Industrial Corporate Change* **4**(2), 425–447.
- Sherer, F. (1982), 'Using linked patents and R&D data to measure interindustry technology flows', *Review of Economics and Statistics* **64**(4), 627–634.
- Simon, H. (1957), *Administrative Behavior*, Free Press.
- Simon, H. (1991), 'Bounded rationality and organizational learning', *Organization Science (Special Issue: Organizational Learning: Papers in Honor of (and by) James March (1991))* **2**(1), 125–134.
- Singh, K. & Mitchell, W. (2005), 'Growth dynamics: The bi-directional relationship between interfirm collaboration and business sales in entrant and incumbent alliances', *Strategic Management Journal* **26**(6), 497–521.
- Sérusclat, F. (1999-2000), *Génomique et Informatique : L'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique*, Rapport du sénat, Assemblée nationale, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.
- Teece, D. (1980), 'Economics of scope and the scope of an enterprise', *Journal of Economic Behavior and Organization* **1**(3), 223–247.
- Teece, D. (1982), 'Towards an economic theory of the multiproduct firm', *Journal of Economic Behavior and Organization* **3**(1), 39–63.

- Teece, D. (1986), 'Profiting from technological innovation', *Research Policy* **15**(6), 286–305.
- Teece, D. (1988), Technological change and the nature of the firm, in G. Dosi, C. Freeman, R. Nelson, G. Silverberg & L. Soete, eds, 'Technological Change and Economic Theory', Pinter Publishers, chapter 12, pp. 256–281.
- Teece, D. (1992), 'Competition, cooperation, and innovation: Organizational arrangements for regimes of rapid technological progress', *Journal of Economic Behavior and Organization* **18**(June), 1–25.
- Teece, D. (1993), 'The dynamics of industrial capitalism: Perspectives on Alfred Chandler's scale and scope', *Journal of Economic Literature* **31**(1), 199–225.
- Teece, D. & Pisano, G. (1994), 'The dynamic capabilities of firms: an introduction', *Industrial and Corporate Change* **3**(3), 537–556.
- Teece, D., Pisano, G. & Shuen, A. (1997), 'Dynamic capabilities and strategic management', *Strategic Management Journal* **18**(7), 509–533.
- Teece, D., Rumelt, R., Dosi, G. & Winter, S. (1994), 'Understanding corporate coherence theory and evidence', *Journal of Economic Behavior and Organization* **23**(1), 1–30.
- Tushman, M. & Anderson, P. (1986), 'Technological discontinuities and organizational environments', *Administrative Science Quarterly* **31**(3), 439–465.
- Tushman, M. & Anderson, P. (1990), 'Technological discontinuities and dominant designs: A cyclical model of technological change', *Administrative Science Quarterly* **35**(4), 604–633.
- Utterback, J. & Suarez, F. (1993), 'Innovation, competition and industry structure', *Research Policy* **22**(1), 1–21.
- Uzzi, B. (1997), 'Social structure and competition in interfirm networks: The paradox of embeddedness', *Administrative Science Quarterly* **42**(1), 35–67.
- Uzzi, B. & Gillespie, J. (2002), 'Knowledge spillover in corporate financing networks: Embeddedness and the firm's debt performance', *Strategic Management Journal* **23**(7), 595–618.
- Vernon, J. & Gusen, P. (1974), 'Technical change and firm size: The pharmaceutical industry', *Review of Economics and Statistics* **56**(3), 294–302.
- Veugelers, R. (1997), 'Internal R&D expenditures and external technology sourcing', *Research Policy* **26**(3), 303–315.
- Walker, G., Kogut, B. & Shan, W. (1997), 'Social capital, structural holes and the formation of an industry network', *Organization Science* **8**(2), 109.

Williamson, O. (1975), *Markets and hierarchies: Analysis and antitrust implications*, Free Press.

Williamson, O. (1985), *The economic institutions of capitalism*, Free Press.

Zucker, L. & Darby, M. (1996), 'Star scientists and institutional transformation: Patterns of invention and innovation in the formation of the biotechnology industry', *Proceedings of the National Academy of Science* **93**(23), 12709–12716.

Zucker, L. & Darby, M. (2001), 'Change or die: the adoption of biotechnology in the Japanese and U.S. pharmaceutical industries', *Research on Technological Innovation, Management, and Policy* **7**, 85–125.

Zucker, L., Darby, M. & Brewer, M. (1998), 'Intellectual human capital and the birth of U.S. biotechnology enterprises', *The American Economic Review* **88**(1), 290–306.

Zucker, L., Darby, M. & J.S., A. (n.d.), Commercializing knowledge: University science, knowledge capture, and firm performance in biotechnology. NBER, Working Paper n°8499, 1-44.

Liste des Figures

4.1	Nombre de médicaments introduits sur le marché entre 1994 et 2004 pour les entreprises de notre échantillon	168
4.2	Nombre de brevets déposés entre 1977 et 2004 pour les entreprises de notre échantillon	171
4.3	La performance innovante des 16 grandes firmes pharmaceutiques sur la période 1994-2004	180
4.4	Structure de retard des connaissances biotechnologiques sur les variables <i>Nbio Drugs</i> et <i>Bio Drugs</i>	204
5.1	Le capital-risque dans le cadre institutionnel de l'innovation	227
5.2	Dépenses fédérales de R&D dans les domaines de la Défense et hors Défense	237
5.3	Tendances des budgets de R&D hors Défense par secteur	238
5.4	Tendances des dépenses fédérales par discipline	241
5.5	Domaine technologique des brevets déposés par l'Université de Canergie, 1960-1999	247
5.6	Années d'entrée dans les activités de transfert technologique	248
6.1	L'évolution des types de partenariats dans l'industrie bio-pharmaceutique .	304
6.2	La fonction de distribution cumulative du modèle log-log complémentaire .	331
6.3	Effets marginaux de la similarité et de la complémentarité tout au long du cycle de vie de la technologie (cercle : 1988-1992; croix : 1993-1998)	332

Liste des Tableaux

3.1	Principes opérationnels et sous-structures industrielles	127
4.1	Liste et description des entreprises	166
4.2	Liste des variables mobilisées dans les modèles économétriques	175
4.3	Statistiques descriptives des variables	176
4.4	Table de corrélation des variables mobilisées	177
4.5	Modèle probit à effets fixes avec $Inno_{t+1}$ comme variable dépendante . . .	181
4.6	Modèle probit à effets fixes avec $Nbio\ Inno_{t+1}$ comme variable dépendante	183
4.7	Modèle probit à effets fixes avec $Bio\ Inno_{t+1}$ comme variable dépendante .	185
4.8	Modèle négatif binomial avec $Drugs_{t+1}$ comme variable dépendante	187
4.9	Modèle négatif binomial avec $Nbio\ Drugs_{t+1}$ comme variable dépendante .	188
4.10	Modèle négatif binomial avec $Bio\ Drugs_{t+1}$ comme variable dépendante . .	189
4.11	Tableau récapitulatif des régressions du modèle probit à effets fixes pour toutes les variables d'innovation	191
4.12	Tableau récapitulatif des régressions du modèle négatif binomial pour toutes les variables de médicaments	195
4.13	Liste des variables mobilisées dans les modèles économétriques	199
4.14	Statistiques descriptives des variables mobilisées	200
4.15	Table de corrélation des variables mobilisées	201
4.16	Les structures de retard des connaissances biotechnologiques et des con- naissances non biotechnologiques	203
4.17	La structure de retard estimé des connaissances biotechnologiques	204
4.18	La structure de retard des connaissances biotechnologiques et non biotech- nologiques avec variables muettes années	209
4.19	La structure de retard des connaissances biotechnologiques et non biotech- nologiques sans aucune spécification de temps	210

5.1	Brevets délivrés à des universités et collèges américains, 1969-1997 (année de délivrance du brevet)	243
5.2	Classes technologiques des brevets les plus protégés par les universités . . .	244
6.1	Types d'alliances et types de partenaires	302
6.2	Paire d'agents selon le pays d'origine	303
6.3	Liste des variables mobilisées dans les modèles économétriques	313
6.4	Statistiques descriptives des variables	314
6.5	Table de corrélation des variables	315
6.6	Modèle log-log complémentaire à effets aléatoires	316
6.7	Tests de robustesse des résultats	322
6.8	L'analyse en dynamique des déterminants à la formation d'alliances stratégiques	325
6.9	L'analyse en dynamique des effets marginaux des déterminants à la formation d'alliances stratégiques (en pourcentage)	330

Table des Matières

Sommaire	7
Introduction Générale	9
I Bases de connaissances et intégration des connaissances : les éléments théoriques	23
1 Information et connaissance dans la théorie économique	27
1.1 L'information comme bien public	28
1.1.1 Les externalités positives liées à la production d'informations	28
1.1.2 La conséquence des externalités sur l'organisation de la recherche	30
1.2 La connaissance comme bien semi-public	32
1.2.1 Le degré de codification de la connaissance	32
1.2.2 La formalisation de la connaissance : un processus coûteux	34
1.2.3 La connaissance comme structure de co-relation et d'interprétation	35
1.2.3.1 La connaissance comme structure de co-relation	35
1.2.3.2 La connaissance comme structure interprétative	36
1.3 La nature fondamentale ou appliquée des connaissances	38
1.3.1 L'arbre de la connaissance	39
1.3.2 Connaissance abstraite et générale <i>vs</i> concrète et locale	41
1.3.3 Les conséquences de la production de connaissances fondamentales sur l'organisation de la recherche	43
1.4 Information et connaissance dans la théorie de la firme	45
1.4.1 La firme comme processeur d'informations	46
1.4.2 La firme comme processeur de connaissances	47
1.4.3 La complémentarité des deux visions de la firme : une approche duale fondée sur les compétences	49
1.5 Conclusion	51
2 Les principes d'intégration des connaissances	53
2.1 Les stratégies d'accumulation des compétences technologiques	54
2.1.1 Les régimes technologiques	55

2.1.2	La diversification technologique	57
2.1.3	Vers une théorie de l'intégration des compétences technologiques	60
2.2	La cohérence : premier volet de l'intégration technologique	63
2.2.1	Les principes d'économie de champ et de cohérence des marchés	63
2.2.1.1	Les déterminants de la cohérence	64
2.2.1.2	Les limites de leur analyse	66
2.2.2	La cohérence technologique	67
2.2.2.1	La similarité des services rendus par les technologies	68
2.2.2.2	La complémentarité des services rendus par les technologies	68
2.2.2.3	Le degré de cohérence des firmes	69
2.2.3	Cohérence et performance	71
2.3	La dimension verticale des connaissances : second volet de l'intégration technologique	74
2.3.1	Capacités, routines et apprentissages organisationnels	75
2.3.1.1	Routines organisationnelles	77
2.3.1.2	L'apprentissage organisationnel	78
2.3.1.3	Capacité d'absorption et capacités dynamiques	80
2.3.2	Les compétences organisationnelles relatives à l'intégration technologique	83
2.3.2.1	Les capacités d'intégration	83
2.3.2.2	Les capacités à évaluer et utiliser la connaissance	85
2.3.2.3	Les compétences architecturales	87
2.3.3	Les connaissances fondamentales comme compétence organisationnelle dans le processus d'intégration technologique	89
2.4	Les deux volets de l'intégration technologique : nouvelles perspectives	94
2.5	Conclusion	97

II L'intégration intra-organisationnelle des connaissances biotechnologiques et ses conséquences sur l'innovation pharmaceutique 101

3	Biotechnologies et innovations	105
3.1	Des biosciences aux biotechnologies	106
3.1.1	De la biochimie traditionnelle à la biologie moléculaire	106
3.1.2	La naissance de la biologie moléculaire	108
3.1.3	Un nouveau paradigme scientifique?	110
3.1.4	Une nouvelle boîte à outils pour les scientifiques : les biotechnologies de nouvelle génération	113
3.1.4.1	Les enzymes de restriction et l'ADN ligase	114
3.1.4.2	ADN recombinant et anticorps monoclonaux	115
3.1.4.3	Génétique <i>in vitro</i> , séquençage et PCR	116
3.2	Des savoirs et des technologies transdisciplinaires et complémentaires	118
3.2.1	Paradigme chimique et paradigme biotechnologique : succession, complémentarité et accumulation des connaissances	118
3.2.1.1	Les origines de la chimie	118

3.2.1.2	L'essor de la pharmacologie moderne	120
3.2.1.3	Génie génétique et médicaments	122
3.2.1.4	Des trajectoires technologiques multiples et articulables	125
3.2.2	Biosciences et TIC : une complémentarité féconde	128
3.2.2.1	Chimie combinatoire, criblage à haut débit et <i>Rational Drug Design</i> . . .	128
3.2.2.2	L'informatique : outil indispensable du développement des biotechnologies	130
3.2.3	Un système complexe de création des connaissances	132
3.2.3.1	Les différentes phases du processus de création des connaissances	133
3.2.3.2	Un processus de création de connaissances long et coûteux	135
3.3	Intégration des connaissances et performance	137
3.3.1	Base de connaissances et innovation	138
3.3.1.1	La productivité des connaissances	138
3.3.1.2	L'intégration des connaissances: une approche qualitative de la base de connaissances des firmes	141
3.3.2	Base de connaissances et innovation dans l'industrie pharmaceutique	143
3.3.2.1	Les biotechnologies : des connaissances fondamentales	145
3.3.2.2	L'intégration des connaissances biotechnologiques et la performance des firmes	146
3.4	Conclusion	149
4	Intégration des connaissances et innovation : une étude empirique	151
4.1	La performance innovante des grandes firmes pharmaceutiques	152
4.1.1	Antécédents théoriques et empiriques	152
4.1.2	Bases de connaissances, intégration des connaissances et performance	157
4.2	Les choix méthodologiques	161
4.2.1	Les difficultés de mesurer la connaissance	161
4.2.2	Données et mesures des modèles	165
4.2.3	Construction des variables	171
4.2.4	Les spécifications économétriques de la fonction de production des connaissances .	176
4.2.4.1	Le modèle probit avec <i>Inno</i> comme variable dépendante	178
4.2.4.2	Le modèle négatif binomial avec <i>Drugs</i> comme variable dépendante . . .	178
4.3	Résultats et interprétation des modèles	179
4.3.1	Les résultats du modèle probit avec innovation comme variable dépendante	179
4.3.2	Les résultats du modèle négatif binomial avec le nombre de médicaments comme variable dépendante	184
4.3.3	Interprétation des résultats	190
4.4	La structure de retard des connaissances biotechnologiques	197
4.4.1	Les sources et les mesures du modèle	198
4.4.2	Les spécifications du modèle économétrique	200
4.4.3	Les résultats et interprétation du modèle	202
4.5	Conclusion	206

III L'intégration inter-organisationnelle des connaissances biotechnologiques et les alliances stratégiques 213

5	La nouvelle dynamique industrielle de la pharmacie	217
5.1	L'entrée de nouveaux acteurs : les entreprises spécialisées en biotechnologies	218
5.1.1	Les chercheurs stars	219
5.1.2	Le financement des entreprises spécialisées dans les biotechnologies par les sociétés de capital-risque	222
5.1.2.1	L'intérêt des sociétés de capital-risque pour les biotechnologies de troisième génération	222
5.1.2.2	Le rôle des sociétés de capital-risque dans le développement des biotechnologies de troisième génération	225
5.1.3	La complémentarité institutionnelle dans la promotion des entreprises spécialisées en biotechnologie	228
5.1.3.1	Les changements institutionnels en matière de droits de propriété intellectuelle	229
5.1.3.2	Les changements institutionnels en matière de réglementation financière .	231
5.1.3.3	La complémentarité institutionnelle entre DPI/Finance	232
5.2	Les universités et la commercialisation de la recherche	234
5.2.1	La croissance des budgets	236
5.2.2	Une tendance antérieure au <i>Bayh-Dole Act</i>	239
5.2.3	La prépondérance des activités de dépôts de brevets et d'octrois de licences dans le domaine biomédical	242
5.2.4	Le transfert technologique entre universités et Big Pharma	246
5.3	Le modèle chandlerien des Big Pharma	251
5.3.1	L'adoption de la forme M par les Big Pharma	251
5.3.2	L'exploitation d'économies d'échelle et de champ par les Big Pharma	254
5.3.3	Le dépassement d'une analyse chandlerienne des Big Pharma et de l'industrie pharmaceutique	257
5.4	La nouvelle structure de l'industrie pharmaceutique : de l'intégration verticale à la spécialisation verticale	260
5.4.1	Les conséquences de la nature des connaissances biotechnologiques sur l'organisation de la recherche	261
5.4.2	Les stratégies technologiques successives des entreprises spécialisées dans les biotechnologies	263
5.4.3	La division du travail entre grandes entreprises pharmaceutiques, entreprises spécialisées et universités	267
5.5	Alliances stratégiques et intégration des connaissances	269
5.5.1	Les déterminants cognitifs des alliances stratégiques	271
5.5.1.1	La firme n'est pas un îlot de production	271
5.5.1.2	L'apprentissage organisationnel à travers les alliances stratégiques	273
5.5.2	La cohérence technologique et les alliances stratégiques	276
5.5.2.1	La complémentarité et la similarité des activités	276

5.5.2.2	La complémentarité et la similarité des compétences technologiques	278
5.5.3	La coévolution du changement technologique et des alliances stratégiques	281
5.6	Conclusion	284
6	Intégration des connaissances et alliances stratégiques : une étude empirique	287
6.1	Les déterminants cognitifs des alliances stratégiques	288
6.1.1	Antécédents théoriques et empiriques	288
6.1.2	Alliances stratégiques et intégration des connaissances	294
6.1.2.1	Les hypothèses portant sur la similarité et la complémentarité	294
6.1.2.2	Les hypothèses portant sur la co-évolution du changement technologique et des alliances stratégiques	297
6.2	Les choix méthodologiques	300
6.2.1	Les données	300
6.2.2	Les spécifications économétriques	305
6.2.3	Les mesures relatives aux bases de connaissances d'une paire d'agents	306
6.2.4	Les variables de contrôle	310
6.3	Résultats et interprétation des modèles	312
6.3.1	Les résultats relatifs aux hypothèses de similarité et de complémentarité	314
6.3.2	Les résultats des hypothèses de co-évolution du changement technologique et des alliances stratégiques	321
6.4	La dynamique des alliances stratégiques dans l'industrie pharmaceutique	333
6.5	Conclusion	336
Conclusion Générale		341
Bibliographie		348
Liste des Figures		370
Liste des Tableaux		372
Table des Matières		376

Résumé

En prenant pour point de départ l'émergence de technologies nouvelles, ce travail s'interroge sur la capacité des acteurs d'une industrie à réorganiser leurs bases de connaissances. Dans ce but, nous nous intéressons aux processus d'intégration des connaissances que nous définissons comme la recherche de complémentarité technologique dans les bases de connaissances des acteurs engagés dans des processus d'innovation. Dans un environnement technologique donné, la recherche de complémentarité technologique définit la recherche des combinaisons technologiques les plus productives. Deux angles de recherche sont ainsi privilégiés : les processus d'intégration intra-organisationnelle des connaissances et les processus d'intégration inter-organisationnelle des connaissances. Appliqué à l'étude des biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique, ce travail de nature économétrique mobilisant des bases de données innovations, brevets et alliances nous permet d'avancer deux principaux résultats. Dans le cadre des processus d'intégration intra-organisationnelle des connaissances, nous montrons que la recherche de complémentarité technologique est déterminée par la détention de connaissances fondamentales qui favorise la capacité des firmes à combiner leurs savoirs et par conséquent leur capacité à innover. Dans le cadre des processus d'intégration inter-organisationnelle des connaissances, nous montrons que la recherche de complémentarité technologique détermine le choix pour les acteurs d'une industrie de former une alliance stratégique et que cette recherche de complémentarité technologique évolue tout au long du cycle de vie de la technologie.

Mots clés : connaissances, intégration des connaissances, changement technologique, biotechnologies, industrie pharmaceutique, innovations, alliances stratégiques.

Abstract

Based on the emergence of a new technology as a starting point, this thesis deals with the capacity of industrial actors to reorganise their knowledge bases. In that purpose, we study knowledge integration processes defined as the search for technological complementarity in the knowledge bases of actors engaged in innovation activities. In a given technological environment, the search for technological complementarity signifies the search for the most productive technological combinations. Our analysis is based on two dimensions: the intra-organisational knowledge integration processes and the inter-organisational knowledge integration processes. Applied to the case of the biotechnology and pharmaceutical industry, the econometric research - based on innovations, patents and alliances databases - conducted in this thesis allows us to draw two main results. Regarding the intra-organisational knowledge integration processes, we emphasize that the search for technological complementarity is determined by the stock of fundamental knowledge that promotes the firm's capacity to combine knowledge and hence, its capacity to innovate. Regarding the inter-organisational knowledge integration processes, we show that the search for technological complementarity determines the choice given to actors of one industry to form a strategic alliance, and that this search for technological complementarity evolves throughout the technological life cycle.

Keywords: knowledge, knowledge integration, technological change, biotechnology, pharmaceutical industry, innovations, strategic alliances.