



Dynamiques industrielles et reconfiguration des réseaux d'alliances : une comparaison des biotechnologies appliquées à la santé humaine et à l'agro-alimentaire en France.

David Catherine*, Frédéric Corolleur[†], Corine Genet*

David.catherine@grenoble-em.com, Frederic.corolleur@upmf-grenoble.fr, corine.genet@grenoble-em.com

* : Grenoble Ecole de Management, 12 rue Pierre Sémard – BP 127, 38040 Grenoble Cedex 01

[†] : UMR GAEL INRA, Université Pierre Mendès France – BP 47, 38040 Grenoble Cedex 09

Résumé : Ce papier analyse la dynamique des réseaux d'alliances et plus particulièrement la division du travail qui s'opère entre les différents types d'acteurs (Grands Groupes Industriels, Entreprises Spécialisées de Biotechnologies et Instituts de Recherche Académique) qui interviennent dans l'industrie des biotechnologies. Différents travaux montrent qu'au fur et à mesure du développement de l'industrie les acteurs centraux de ces réseaux changent (des instituts et des Entreprises Spécialisées en Biotechnologie vers les grands groupes) de même que la nature des alliances qu'ils nouent entre eux (croissance des alliances orientées sur l'accès au marché, croissance des alliances horizontales ESB-ESB) (Rothaermel et Deeds, 2004, 2006 ; Pyka et Saviotti, 2005). Mais alors que ces études travaillent spécifiquement sur des ESB du domaine de la santé, d'autres études, moins nombreuses (Valentin et Jensen, 2003 ; Senker et Mangematin, 2005), présentent une image différente pour les ESB de l'agroalimentaire (moindre implication des Entreprises Spécialisées en Biotechnologie, permanence des grands groupes, non remis en cause par l'introduction des biotechnologies, comme l'ont été leurs confrères de la pharmacie). Nous proposons dans ce papier d'illustrer plus directement les similitudes et différences dans la dynamique des réseaux d'alliances des ESB de ces deux domaines, santé et agroalimentaire, en nous appuyant sur un échantillon d'ESB françaises, sur la période 1977-2005.

Mots clefs : alliance, biotechnologie agricole et alimentaire, biotechnologie santé, dynamique industrielle, dynamique réticulaire

Keywords : alliance, Agrofood biotechnology, health biotechnology, industrial dynamic, network dynamic

Introduction

Depuis plus d'une vingtaine d'années, la biotechnologie suscite de nombreux espoirs, par les perspectives de résolutions de problèmes de santé comme de ressources auxquels le monde est confronté. Elle peut être définie comme « l'application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation de matériaux par des agents biologiques pour produire des biens et services » (Van Beuzekom et Arundel, 2009). Ses domaines d'application sont nombreux : santé, agriculture, alimentation, ressources naturelles, environnement, processus industriel, bio-informatique. Le domaine de la santé demeure le domaine d'application le plus investi par les entreprises, suivi par l'agriculture et l'alimentation. Le domaine de la santé concerne les industries pharmaceutiques et biotechnologiques dédiées à la santé humaine et vétérinaire, ainsi que les industries cosmétiques (nouveaux produits, processus, diagnostic). Le domaine de l'agro-alimentaire renvoie à des applications tant dans l'agriculture (entreprises de semences et de l'agrochimie) que dans la production alimentaire (pour le contrôle des processus ou le diagnostic) (Senker et alii, 2001). Pour l'année 2006, l'OCDE révèle que 45% des entreprises actives dans les biotechnologies sont engagées en santé, 11% en agriculture et 10% dans l'alimentation (Van Beuzekom et Arundel, 2009).

L'industrie des biotechnologies a émergé à partir des années 1970 aux Etats-Unis sous la forme de nouvelles entreprises spécialisées en biotechnologie (ESB) créées par des chercheurs académiques (Zucker et alii 1998). Ces nouveaux entrants ont semblé dans un premier temps pouvoir contester les firmes installées des principaux domaines d'application impactés (groupes pharmaceutiques, agro-chimiques et agro-alimentaires). Le nombre de création de ces nouvelles entreprises s'est ensuite accéléré durant les années 1980 pour fléchir dans les années 1990. Le nombre d'entrée est passé en dessous des sorties et fusions acquisitions à partir des années 2000 (Catherine et Kalaitzandonakes, 2006). Peut-on expliquer cette dynamique par la théorie du cycle de vie de l'industrie ?

La littérature sur le cycle de vie de l'industrie a fait l'objet de nombreux travaux qui portent autant sur la conception de modèles que sur leur validation empirique (Gort et Klepper, 1982 ; Klepper et Simmons, 2000 ; pour une revue, Kraft et Maupertuis, 2004). Si l'industrie des biotechnologies semble connaître des phases dans son développement, repérables par le taux d'entrée et de sortie des entreprises, les prédictions des modèles du cycle de vie achoppent cependant sur deux faits, la coexistence aujourd'hui encore des firmes installées (grands groupes) et des nouveaux entrants d'une part, l'absence de *shake out* (un effondrement massif

du nombre d'entreprises au sein de l'industrie) d'autre part. Pyka et Saviotti (2005) ou encore Grebel et alii (2006) montrent que ces modèles doivent être amendés dans le cas des industries intensives en connaissance, telles que les biotechnologies. La prise en compte des relations verticales entre nouveaux entrants, recherche académique et grands groupes est essentielle.

A l'instar de l'industrie, les réseaux d'alliances ont une structure cyclique de par leur nature. Alors que dans la phase d'émergence les réseaux se composent principalement d'alliances liées à la science, le développement et la croissance de l'industrie reposent également sur des alliances donnant accès au marché (Rothaermel et Deeds, 2004). Différentes études ont montré l'évolution des structures des réseaux des entreprises de biotechnologie du secteur de la santé, mettant en évidence la centralité croissante des grandes sociétés pharmaceutiques (Roijsackers et Hagedoorn, 2006). Les travaux sur l'évolution des réseaux des entreprises de biotechnologie dans le domaine agro-alimentaire sont à notre connaissance moins nombreux et montrent des différences dans la structure des réseaux (Valentin et Jensen, 2003).

L'objectif de cet article est d'analyser l'évolution des réseaux d'alliances et plus particulièrement la division du travail qui s'opère entre les différents types d'acteurs du secteur des biotechnologies et d'établir un lien entre cette dynamique et le stade de développement de l'industrie impactée. Les domaines de la santé et l'agroalimentaire présentant a priori des caractéristiques distinctes, nous proposons de réaliser une analyse comparative de l'évolution des réseaux d'alliances de ces deux domaines clefs d'application en France. Cette analyse s'appuie sur un échantillon de 1037 alliances signées par 175 entreprises de biotechnologie françaises au cours de la période 1977-2005. Pour ce faire, nous consacrerons une première partie à exposer et positionner notre cadre d'analyse et nos propositions. Dans une seconde partie, nous présenterons les modalités de construction de notre base de données ainsi que les variables utilisées pour décrire les réseaux et leurs évolutions. Puis, à l'appui de l'analyse de nos données, nous exposerons et discuterons les résultats les plus significatifs.

1. Revue de la littérature.

Les modèles de cycle de vie de l'industrie se focalisent sur l'impact de l'évolution du changement technologique sur la structure du marché. Toutefois, ils s'intéressent principalement à la structure horizontale du marché, les relations verticales n'étant pas prises en compte. Or, dans l'industrie des biotechnologies, ces relations verticales ont un impact

important sur l'évolution de l'industrie. Cette industrie est principalement issue des travaux d'universitaires qui participeront à la création de start-up (Zucker et alii, 1998 ; Catherine et alii, 2002). Les programmes de recherche de ces start-up sont généralement irrigués par des relations étroites, formelles comme informelles, avec leur laboratoire d'origine. Confrontées à un changement de paradigme technologique, remettant en cause leur socle de compétences technologiques, les grands groupes de la pharmacie se sont tournés vers ces jeunes entreprises spécialisées en biotechnologie (ESB) pour accéder à ces connaissances émergentes. Les ESB sont ainsi au cœur d'une division du travail, entre la recherche académique (alliances liées à la science) et les grands groupes pharmaceutiques (alliances liées au marché) (Powell et alii, 1996). Dès la fin des années 1980, certains grands groupes pharmaceutiques acquièrent les connaissances en biologie moléculaire qui leur faisaient initialement défaut (Grabowski et Vernon, 1994). Mais plutôt que d'internaliser exclusivement la R&D en biotechnologie, et supporter des investissements irrécupérables importants et risqués, ils continuèrent à collaborer avec les ESB, se ménageant ainsi une option d'investissement ultérieur. Les ESB du domaine de la santé ne se contentèrent plus seulement d'être à l'interface entre les universités et les grands groupes mais commencèrent à nouer des partenariats de production et de distribution pour se rapprocher du marché. D'un simple rôle d'intermédiaire entre université et grands groupes, elles occupent désormais un rôle d'explorateur en développant des programmes de recherche en interne (Pyka et Saviotti, 2005).

Toutefois, cette dynamique de développement n'est pas homogène sur l'ensemble des entreprises de biotechnologie et varie en fonction du domaine industriel impacté. En effet, les ESB de l'agro-alimentaire n'occupent pas la même place dans le réseau d'innovation que leurs consœurs du domaine de la santé. L'intégration des biotechnologies n'a pas remis en cause toutes les compétences clefs des firmes installées (Nowery et Nelson, 1999 ; Malerba, 2004). Etudiant les travaux en biotechnologie sur les bactéries lactiques, Valentin et Jensen montrent que les grands groupes de l'agro-alimentaire nouent directement des partenariats avec les universités, les ESB ne jouant qu'un rôle secondaire dans l'innovation (Valentin et Jensen, 2003). Ces grands groupes ont les compétences mais peuvent être hésitants à introduire des innovations radicales parce que les processus en place fonctionnent, les coûts, le temps nécessaire et les difficultés pour introduire les nouvelles technologies sont importants (Hüsing et alii, 1999).

Outre la non prise en compte des relations verticales, un second point d'achoppement avec les prédictions des modèles de cycle de vie de l'industrie tient aux caractéristiques de la demande qui reste très fragmentée dans les biotechnologies ce qui ne permet pas des économies d'échelle importantes. Elles sont moindres dans l'industrie pharmaceutique que dans l'industrie automobile, les besoins des consommateurs y étant bien plus variés et spécifiques (selon les pathologies à traiter). La faiblesse des économies d'échelle et la fragmentation de la demande pourraient expliquer le processus d'entrée soutenu des biotechnologies du domaine de la santé, l'absence de sortie massive et l'érosion des avantages des premiers entrants. De ce point de vue, les marchés de la santé et de l'agro-alimentaire présentent des caractéristiques distinctes. Alors que les premiers sont plus ou moins étroits, par classes thérapeutiques, avec des spécificités nationales, les seconds sont plus larges, transnationaux, même si les autorisations de mise sur le marché diffèrent d'un pays ou un groupe de pays à l'autre. A la différence des entreprises du domaine de la santé, celles de l'agro-alimentaire doivent également faire face à des comportements de prudence des consommateurs à l'encontre des OGM (European Commission, 2006). Les possibilités pour une ESB de pénétrer le marché en sont réduites. Les firmes installées de l'agro-alimentaire sont de ce fait plus réticentes à l'intégration des biotechnologies (Hüsing et alii, 1999).

Si l'industrie des biotechnologies semble connaître des phases dans son développement signalées par les taux d'entrée et de sortie des entreprises (Catherine et Kalaitzandonakes, 2006), les modèles de cycle de vie pour une industrie intensive en connaissance comme les biotechnologies gagneraient donc à prendre en compte dans l'analyse les relations verticales et la nature de la demande¹. Comme nous l'avons souligné, des travaux montrent que l'évolution de l'industrie des biotechnologies s'accompagne d'une modification de la structure des réseaux d'alliances de ses principaux acteurs, avec coexistence des grands groupes et des ESB qui passent d'un statut d'intermédiaire à celui d'explorateur (Pyka et Saviotti 2005).

¹ A ces deux points pourraient s'en ajouter un troisième qui tient à l'émergence d'offres spécialisés qui en mettant à disposition des innovations de procédé (ex. : séquenceurs) permettent aux firmes installées de maintenir leur position et dégradent l'avantage concurrentiel de certains premiers entrants par rapport aux entrants tardifs. La sortie massive des derniers entrants et l'érosion des positions des firmes installées, tant dans le domaine de la santé que dans celui de l'agro-alimentaire, anticipées par les modèles classiques de cycle de vie en ont été perturbées.

Madhavan et ses coauteurs montrent que la position des différents types d'acteurs évolue au sein des réseaux selon que ces derniers sont impactés par des phénomènes fragilisant ou renforçant la structure du réseau ("*structure loosening*" vs "*structure reinforcing*" ; Madhavan et alii, 1998). Face à une innovation radicale, les firmes les plus centrales ne sont pas forcément particulièrement bien positionnées pour en bénéficier le plus, ne pouvant que difficilement réarticuler leur réseau d'alliances. Au contraire, les nouveaux entrants ou ceux qui sont marginalement impliqués dans des réseaux existants auront une plus grande liberté d'action pour exploiter les nouvelles innovations. Les auteurs concluent alors qu'une centralité plus élevée des nouveaux entrants au sein des réseaux est fortement probable durant une période où les compétences existantes sont fortement contestées. A l'inverse, durant une période de renforcement des compétences, les firmes installées verront leur centralité croître (ibid.). D'abord en périphérie du réseau, les premiers grands groupes pharmaceutiques ou agro-alimentaires à avoir noué des alliances et investi en R&D interne ont vu leur centralité croître au sein du réseau. Pour le domaine de la santé, la période charnière serait la décennie 1990 (Roijakkers et Hagedoorn, 2006).

Au fur et à mesure du développement de l'industrie, le type de partenaire des ESB connaît des inflexions et la nature des alliances change. Basé sur une dichotomie "*exploration*" versus "*exploitation*", suggérée par March (March 1991), Koza et Lewin avancent que la motivation qui détermine la décision pour une firme de signer une alliance peut être la volonté d'explorer de nouvelles opportunités (alliances d'exploration) ou d'exploiter les "*capabilities*" existantes liées aux actifs complémentaires des partenaires (Koza and Lewin 1998). Dans les biotechnologies, les alliances d'exploration des ESB diminueraient au profit des alliances d'exploitation (Rothaermel et Deeds, 2004, 2006). Avec les premières, il s'agit pour les partenaires d'accéder aux dernières avancées scientifiques et d'en explorer les possibilités. Les alliances de R&D des entreprises de biotechnologie avec les universités relèvent de cette logique, de même que certaines de celles entre entreprises de biotechnologie et grands groupes (ex. : pour un groupe pharmaceutique, un accord de R&D destiné à explorer les possibilités d'une nouvelle classe de molécules). Faisant suite à ces alliances d'exploration en amont suivent des alliances d'exploitation en aval. Manquant de compétences en marketing, et éventuellement de financements, les entreprises de biotechnologie nouent par la suite des accords avec les grands groupes afin de commercialiser leurs innovations (Rothaermel et Deeds, 2004). Rothaermel et Deeds montrent que le nombre de produits sur le marché est d'autant plus important que les alliances d'exploration l'ont été (les alliances d'exploration

expliquant les produits en développement, ceux-ci expliquant les alliances d'exploitation, ces dernières prédisant le nombre de produits sur le marché) (idem). La relation entre alliances et bénéfices pour l'ESB n'est cependant pas linéaire mais quadratique (courbe en U inversée) (Rothaermel et Deeds, 2006). Entretenir un réseau est en effet coûteux, et réaliser une alliance avec un partenaire prestigieux peut s'accompagner de termes de l'échange asymétrique. Il en va ainsi des ESB qui nouent des alliances avec des grands groupes pharmaceutiques et doivent rétrocéder une part importante des droits de propriété ou des revenus sur les produits commercialisés (Lerner et Merges, 1998).

Ce panorama de l'évolution de l'industrie des biotechnologies et cette revue de la littérature nous permet de formuler deux propositions :

P1 : L'évolution de la centralité des acteurs des biotechnologies est liée au stade de développement de l'industrie des biotechnologies, différenciée en fonction du domaine d'application santé vs agro-alimentaire.

P2 : L'évolution de la nature des alliances de la science vers le marché est liée au stade de développement de l'industrie des biotechnologies, différenciée en fonction du domaine d'application santé vs agro-alimentaire.

2. Données et méthodes.

Nous vérifions la portée de ces propositions dans le cas français, à partir d'un échantillon d'entreprises extrait d'une base de données sur les entreprises de biotechnologie en France. Cette base de données a initialement été développée pour le compte du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) en 1999 au sein de l'UMR GAEL INRA². Depuis 2005, elle a fait l'objet d'une reprise et d'une actualisation au sein de Grenoble Ecole de Management. En 2008, on comptait 537 entreprises actives dans le champ des biotechnologies. Les divisions d'entreprises, telles que celles des laboratoires pharmaceutiques, les groupes industriels ou les filiales de commercialisation d'une entreprise de biotechnologie non française ont été par la suite exclus. Dans le cadre de cette étude, le

² Le Ministère maintient cette base depuis lors, en l'alimentant sur base déclarative principalement. Elle est consultable à l'adresse suivante : <http://www.biotechnologiefrance.org/>

choix des partenaires des entreprises de biotechnologie dépendra de sa stratégie propre et non de celle de sa maison mère.³

Cette base de données a été constituée et actualisée par croisement de différentes sources : presse spécialisée (BioFutur, La Lettre des Biotechnologies, Biotechnologie & Finances, La Gazette du Laboratoire), bases de données médias telle que Factiva, annuaires et associations professionnels (France Biotechnologie, France Biotech, Europabio, Adebio), colloques et manifestations (Biovision, Eurobio), enquêtes communautaires sur l'innovation (pilotes en France par l'INSEE, ces enquêtes comprennent notamment une rubrique sur les dépenses de R&D en biotechnologie réalisées). Les entreprises de la base de données ont été sirenisées et leurs bilans et comptes de résultats ont été extraits de DIANE. Les domaines d'application de ces entreprises sont initialement issus de la base du MESR, sur base déclarative des entreprises enquêtées. Ces informations ont été suivies pour les nouveaux entrants à partir de 1999.

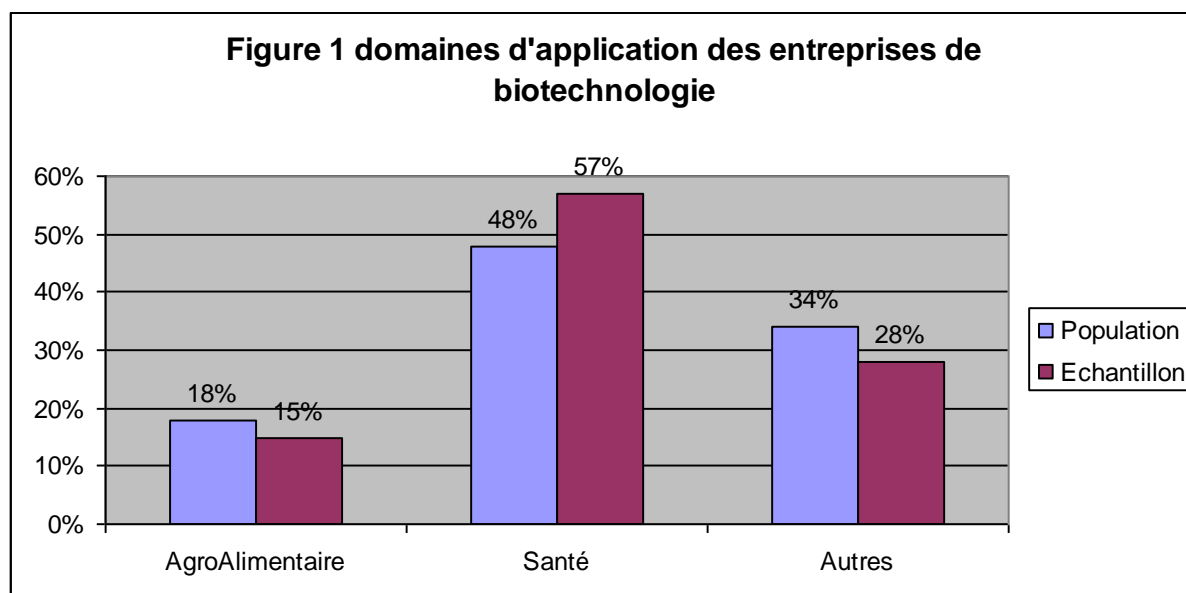
175 entreprises de biotechnologie ont été extraites de la population estimée des entreprises de biotechnologie en France. Il s'agit d'entreprises plus particulièrement investies dans le champ des biotechnologies, réalisant des dépenses de R&D dans ce domaine et pour une part importante de ces dépenses. Elles relèvent de la catégorie des entreprises spécialisées en biotechnologie (ESB par la suite), selon la classification de l'OCDE⁴. Ces 175 ESB ont fait l'objet de trois enquêtes. 65 d'entre elles ont été interrogées en 2000-2001, 65 en 2003-2004 et 45 en 2006. D'une durée de 1 heure trente en moyenne, les interviews ont été principalement conduites avec des fondateurs ou à défaut des directeurs généraux. Préalablement à chaque entretien, une recherche documentaire sur l'entreprise était réalisée, portant notamment sur les marchés et les alliances déclarées par l'entreprise (sources : site internet des entreprises, FACTIVA, DELPHES, presse spécialisée, base de données CORDIS principalement). Ces informations ont été corrigées, complétées avec l'interviewé. Les informations sur les alliances pour les deux premières cohortes d'enquête ont été actualisées en 2006 par entretien téléphonique. Certaines des ESB ayant été contactées en début de l'année 2006 et d'autres à la fin de cette même année, les données 2006 ont été ignorées, 2005

³ Ce choix méthodologique explique, par exemple, la non prise en compte de Biogemma, société créée en 1997 par Limagrain, Pau Euralis, RAGT, Sofiprotéol et Unigrains. Biogemma est active dans le domaine de biotechnologies végétales. Elle est à l'origine, avec Rhône-Poulenc Agro, BioPlante et des partenaires académiques du programme Génoplante, en 1999.

⁴ "Biotechnology R&D firm are defined as a firm that performs biotechnology R&D. Dedicated biotechnology R&D firms, a subset of this group, are defined as firms that devote 75% or more of their total R&D to biotechnology R&D". (Van Beuzekom et Arundel, 2009, #14).

constituant ainsi la dernière année pour l'analyse des réseaux d'alliances. En 2005, on comptait en France 460 entreprises de biotechnologie, hors grands groupes et filiales.

L'OCDE distingue trois principaux domaines d'activités des ESB (santé, agro-alimentaire, environnement) plus une quatrième catégorie, autres domaines, regroupant des activités de service et des plateformes telles que la bioinformatique non pris en compte dans les précédents domaines (Van Beuzekom et Arundel, 2009). 48% des ESB de notre population de référence déclarent réaliser une activité dans le domaine de la santé, 18% dans celui de l'agroalimentaire, 34% déclarent une activité dans les autres domaines. Les ESB de notre échantillon présentent ce même profil (figure 1 ; un test de Chi-deux ne révèle pas de différence significative entre échantillon et population au sein de 5%).⁵



Les biotechnologies étant par nature transversales, les ESB peuvent être actives sur plusieurs domaines d'application. En 2006, plus de 50% des ESB se positionnait sur un seul domaine (France Biotech, 2007). Le critère du domaine d'application a été retenu dans cette étude pour repérer les entreprises spécialisées de biotechnologie selon qu'elles relèvent davantage de la santé ou de l'agroalimentaire. Une approche alternative, retenue par Valentin et Jensen dans leur étude de cas sur les bactéries lactiques (Valentin et Jensen, 2003), aurait été de partir des brevets en lien avec les biotechnologies et ayant des applications agroalimentaires. Les ESB de notre échantillon ne déposant pas toutes de brevets, cette approche aurait limitée la taille de

⁵ Reprenant (Senker et alii, 2001), le domaine de l'agroalimentaire comprend l'agriculture et la production alimentaire (soit les domaines de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la nutraceutique de la nomenclature OCDE). Le domaine de la santé comprend pour sa part la santé humaine et la santé vétérinaire.

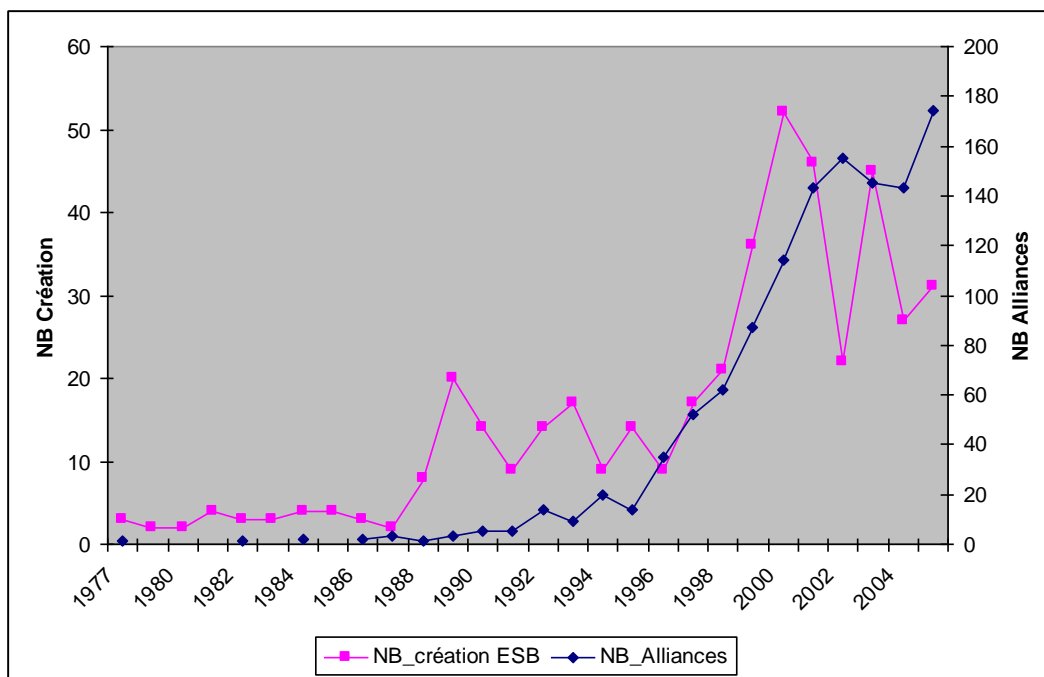
notre échantillon et exclu des ESB ayant des modèles économiques orientés sur le service et/ou une propriété intellectuelle obtenue dans le cadre d'accord de licence avec des tiers (le plus souvent le laboratoire d'origine des fondateurs). Les entretiens réalisés avec les 175 ESB, précédés par une recherche documentaire, ont permis de déterminer le domaine d'activité principal de l'entreprise pour 165 d'entre elles. 20 ESB ont été identifiées pour le domaine de l'agroalimentaire, 103 pour le domaine de la santé. Les 42 autres ESB appartiennent aux autres domaines. En 2005, les 133 ESB de l'échantillon avaient signé 1037 alliances depuis leur création.

Tout comme la population référence, les ESB de notre échantillon sont jeunes (la moyenne de l'échantillon est à 10, celle de la population à 11) et de petite taille en terme d'effectifs (la moyenne de l'échantillon est à 25 contre 28 pour la population) (on reporte en annexe des graphiques présentant les profils de l'échantillon et de la population en âge et en taille, par classes et à partir desquelles des tests de Chi-deux ont été réalisés, ne révélant pas de différences significatives entre échantillon et population au seuil de 5% ; Annexes 1 et 2). Elles réalisent un chiffre d'affaires insuffisant pour couvrir leur dépense de R&D, les conduisant à enregistrer des pertes. Les ESB de notre échantillon réalisent cependant significativement moins de chiffre d'affaires et plus de pertes que les entreprises de la population de référence (en moyenne, 2449K€ de chiffre d'affaires, -1585k€ de pertes pour l'échantillon, et respectivement 3773K€ de CA et -444K€ de pertes pour la population). Notre échantillon comprend ainsi toutes les ESB cotées en bourse, lesquelles ont un *burn-rate* particulièrement élevé (sur les modèles économiques des ESB en France, Catherine et alii, 2002).

Sur la figure 2, nous avons reporté le nombre d'ESB créées par an au niveau de la population de référence ainsi que le nombre d'alliances signées par les ESB de notre échantillon par an. La dynamique de création des ESB connaît trois phases. Avant les années 1990, le nombre d'ESB créées demeurent faible (inférieur à 5 par an). Le rythme de créations annuelles croît fortement durant la décennie 1990 pour marquer un pallié au tournant des années 2000, dans le prolongement de l'éclatement de la bulle financière en 2000. Cette évolution est partagée par les ESB de notre échantillon dans les domaines de la santé et de l'agroalimentaire (courbe non reportée). On peut noter que le nombre de cessations liquidations de ces ESB croît : de 5 ESB avant 2002 à 15 ESB par la suite. Il semblerait donc que l'industrie des biotechnologies en France progresserait le long de son cycle, sans que l'on puisse dire sur la base des seules

données disponibles si le taux d'entrée net est en passe de se stabiliser ou non.⁶ La figure 2 comprend également le nombre d'alliances signées par année, au niveau de l'échantillon de départ. L'évolution du nombre des partenariats suit celui des créations d'ESB. Une première phase court jusqu'au milieu de la décennie 1990, avec des alliances peu nombreuses (moins de 100 par an, hormis l'année 1992 à 102). La croissance du nombre d'alliances signées est notable sur la seconde moitié des années 1990, avec un pic en 1998 (400 alliances), et un décrochement à partir de 2000 (195 alliances). Ces trois périodes (avant 1996, 1996-2002, 2003-2005) ont été retenues pour l'analyse de l'évolution des réseaux d'alliance. Les données pour les années antérieures à 1996 doivent être interprétées avec précaution : le nombre d'ESB actives avant 1996 est limité d'une part, le risque existe que les fondateurs des ESB les plus anciennes aient oublié, ou ne déclarent qu'imparfaitement, certaines alliances clés signées aux premiers temps de l'entreprise.

Figure 2 : Nombre de créations d'ESB (population) et d'alliances (échantillon) par an



Pour chaque alliance, le type du partenaire et la nature de l'alliance ont été identifiés. Dans le prolongement des travaux sur l'analyse des alliances au sein de l'industrie des biotechnologies (Orsenigo et alii, 1998 ; Powell et alii, 1996 ; Rothaermel et Deeds, 2006), les

⁶ Un travail complémentaire serait nécessaire, au niveau de population de référence, pour repérer, par année, les sorties d'entreprises, selon qu'il s'agisse de cessation, liquidation, radiation ou encore des opérations de fusions acquisitions. L'année 1999 étant l'année de constitution de la base de données, ce travail ne pourrait cependant pas rendre compte des défaillances antérieures à cette date. L'analyse des taux d'entrée – sortie serait donc tronquée à gauche.

partenaires des ESB sont classés selon trois catégories : autres ESB, grands groupes et universités (ou laboratoire de recherche public).⁷ Pour la nature des alliances, nous avons différencié les alliances « liées à la science » de celles « liées au marché ». Basées sur la science, les alliances de recherche et développement ont pour objectif de conceptualiser, développer et tester techniquement de nouveaux produits et services qui seront ou non mis sur le marché. Dans les alliances "liées au marché" sont pris en compte : les accords marketing, commerciaux et de distribution. Les licences accordées par les ESB à des tiers (principalement des grandes entreprises, mais également d'autres ESB) relèvent également de cette dernière catégorie.

A l'instar de Madhavan, nous avons choisi d'appuyer notre analyse de la structure des réseaux sur des indicateurs de centralité (Madhavan et alii, 1998). Plusieurs indicateurs ont été retenus : les centralités de degré (ou « degree centrality ») et d'intermédiarité (ou « betweenness centrality ») d'une part, la densité et le degré de centralisation du réseau d'autre part. La centralité de degré mesure le nombre total de liens de collaboration directs qu'un acteur (un nœud du réseau) a établi durant une période (soit, pour un acteur donné du réseau – un nœud du réseau - le nombre de chemins géodésiques reliant directement les différentes paires de nœuds). Plus un acteur est connecté avec beaucoup d'autres et plus il aura un accès important à l'information, plus son influence et son leadership sera fort. Un acteur peut cependant avoir peu de liens directs tout en jouant un rôle d'intermédiaire et s'avérer central au sein du réseau. Cette centralité d'intermédiarité se mesure au nombre de chemins les plus courts sur lesquels l'acteur est un passage obligé entre deux autres acteurs. Plus un acteur est intermédiaire, plus son potentiel de contrôle sur les autres membres du réseau est forte, sa capacité à filtrer ou manipuler l'information étant élevée. Zaheer et Bell ont montré, parmi d'autres, que la position de la firme au sein du réseau a un impact sur sa performance (Zaheer et Bell, 2005). La centralité de degré et la centralité d'intermédiarité dépendent de la taille du réseau. Comme cette taille évolue dans le temps et que notre étude des réseaux est longitudinale, ces deux mesures ont été normalisées. A ces deux mesures, calculées pour chaque acteur, on en ajoute deux autres, définies au niveau du réseau, la densité du réseau et

⁷ Dans la lignée de (Orsenigo et alii, 1998), une première clef utilisée pour distinguer les ESB des grandes entreprises a été la date de création de l'entreprise. Les entreprises créées avant 1977, date de création de la première ESB aux USA, ne sont pas considérées comme des ESB, ou plus spécifiquement des *pure players*. La deuxième clef est celui de la taille de l'entreprise. Dans sa recommandation du 3002/361/CE du 6 mai 2003, la Commission européenne considère comme grande les entreprises de 250 salariés et plus ou réalisant à la fois un chiffre d'affaires supérieur ou égal à 50 millions d'euros par an et un total bilan supérieur ou égal à 43 millions d'euros. Dans notre échantillon, il s'agira le plus souvent de grands groupes pharmaceutiques.

le degré de centralisation du réseau. Ces deux mesures complètent les précédentes pour caractériser la structure du réseau. La densité du réseau rapporte la taille du réseau (le nombre de liens constatés) à sa taille maximale potentielle. Le degré de centralisation du réseau mesure la variabilité du degré de centralité de l'ensemble des acteurs du réseau. Il peut être interprété comme la probabilité qu'il y ait un ou plusieurs acteurs qui aient une position plus centrale que les autres dans le réseau. Si l'indice est élevé, il est plus probable qu'un ou plusieurs acteurs soient centraux dans le réseau et inversement si cet indice est près de zéro. Il s'agit d'un degré de hiérarchie du réseau. Le calcul de ces différents indices a été réalisé sous UCINET 6.0, un des logiciels spécialisés dans l'analyse des réseaux (Borgatti et al. 2002).

3. Dynamique des réseaux d'alliances des entreprises de biotechnologies françaises

Les ESB du domaine de la santé sont plus nombreuses que celles du domaine de l'agroalimentaire, dans notre échantillon comme dans la population de référence. L'évolution du nombre des alliances dans ces deux domaines suit celle de la figure 2, avec un nombre d'alliances supérieur pour la santé que pour l'agroalimentaire (pour un pic de 114 alliances en 2002 pour la santé contre 14 alliances pour l'agroalimentaire). Cette différence se retrouve également quand on considère le nombre moyen d'alliances par ESB (annexe 3). Alors que les ESB de la santé nouent en moyenne, dès les premières années de création, deux alliances par an, leurs consœurs en nouent moins d'une. Les ESB agro-alimentaire mobilisent donc moins leurs réseaux d'alliances que les entreprises de biotechnologie médicales. Si l'on considère le niveau du réseau, les structures des réseaux des ESB de la santé et de l'agroalimentaire présentent des profils contrastés (figures 3 et 4). Le tableau 2 comprend, par périodes et par domaines d'application, le nombre d'alliances signées, le nombre d'acteurs concernés ainsi que la densité et la centralisation des réseaux.

Tableau 2 : Caractéristiques des réseaux d'alliances Santé et Agro-alimentaire

Périodes	Domaine de la santé			Domaine de l'agroalimentaire		
	av 1996	1996 - 2002	2003 et plus	av 1996	1996 - 2002	2003 et plus
Nombre d'alliances	78	261	564	21	70	43
Nombre d'acteurs	80	465	503	31	103	61
Densité	0,0062	0,0006	0,0011	0,0113	0,0033	0,0059
Degré de centralisation	16,65%	5,74%	4,79%	18,74%	31,08%	38,73%

Figure 3 : Réseaux d'alliances au sein du secteur de la santé (1996-2002)

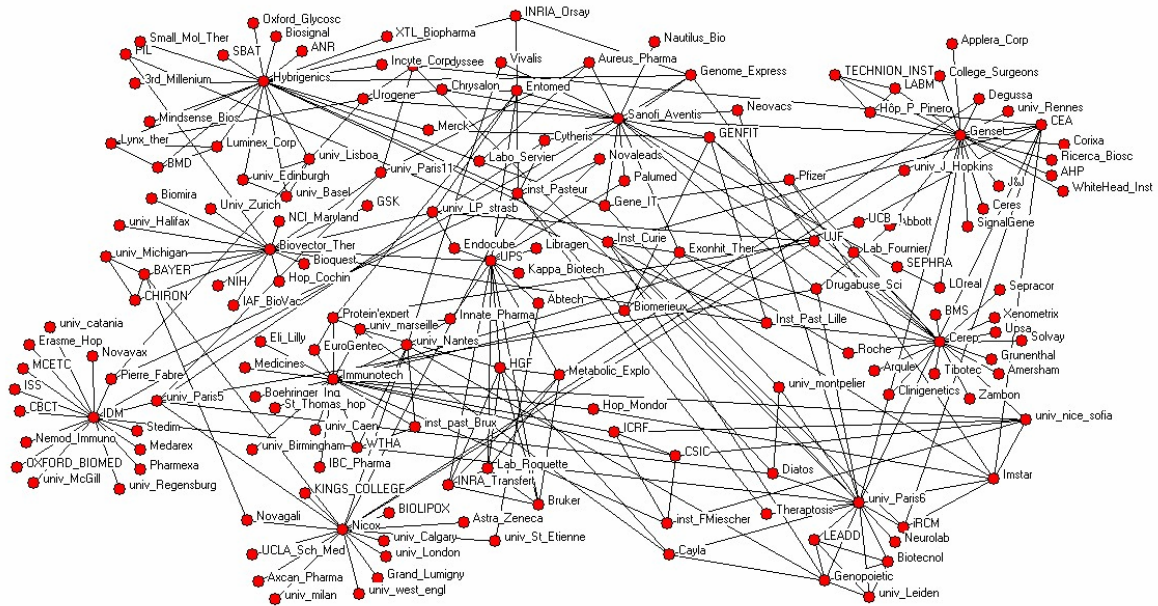
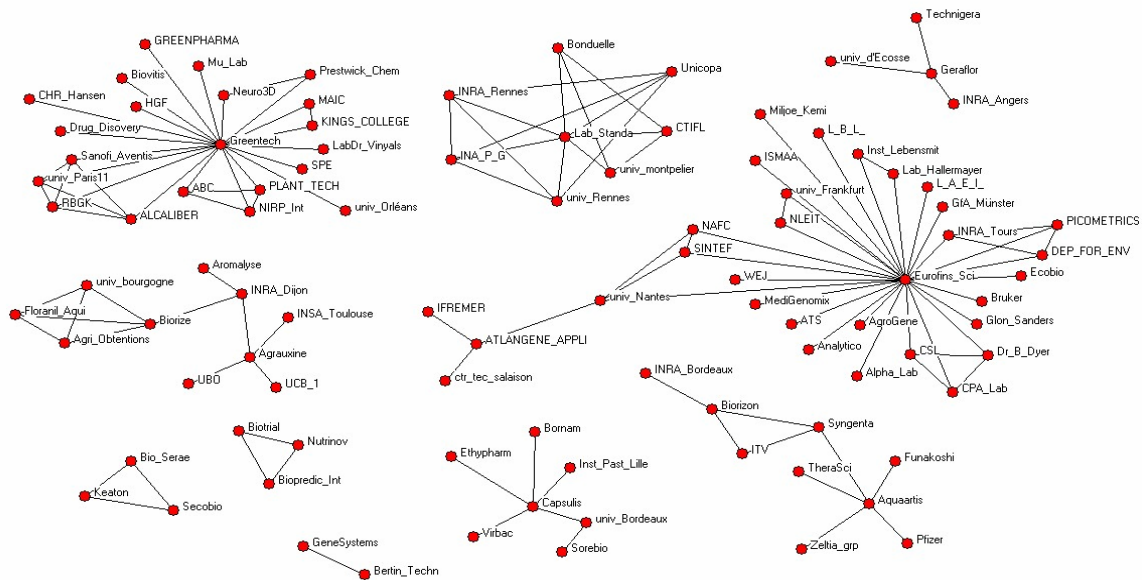


Figure 4 : Réseaux d'alliances au sein du secteur de l'agro-alimentaire (1996-2002)



Les ESB de santé ont tissé un réseau d'alliances plus dense que leurs consœurs de l'agroalimentaire, quelque soit la période. La diffusion des informations apparaît ainsi moindre entre ESB de l'agroalimentaire. Le degré de centralisation est à contrario plus élevé pour l'agroalimentaire que pour la santé, témoignant d'un niveau de hiérarchisation supérieur du réseau des ESB de l'agroalimentaire. Les figures 2 et 3 permettent d'illustrer ces premiers résultats. La hiérarchisation dans le réseau de l'agroalimentaire croît par ailleurs de période en période alors qu'il diminue pour le réseau des ESB de la santé.

Les tableaux 3 et 4 permettent d'affiner l'analyse, en passant du niveau du réseau à celui des acteurs eux-mêmes et de leur centralité (tableau 3 pour la centralité de degré, tableau 4 pour la centralité d'intermédiarité). Ils nous permettent d'illustrer la portée de la **proposition 1** dans le cadre des biotechnologies en France (P1 : L'évolution de la centralité des acteurs des biotechnologies est liée au stade de développement de l'industrie des biotechnologies, différenciée en fonction du domaine d'application santé vs agro-alimentaire).

Tableau 3 : Les 10 acteurs les plus centraux des réseaux d'alliances

	Domaine de la santé			Domaine de l'agroalimentaire		
	av 1996	1996 - 2002	2003 et plus	av 1996	1996 - 2002	2003 et plus
Top 10 des acteurs	Immunotech	Genset	Genoway	Biorizon	Eurofins_Sci	Eurofins_Sci
centraux au niveau local	Genset	Sanofi_Aventis	Collectis	Nutrinov	Greentech	Seadev
Centralité de degré	Chemunex	Cerep	Sanofi-Aventis	EURL-Novex	Lab_Standa	IFREMER
	Bioeurope	Hybrigenics	Vivalis	ITV	Capsulis	GeneSystems
	Flamel_Tech	Biovector_Ther	IDM	Elf_Atochem	Aquaartis	MAT_Biotech
	univ_marseille	Immunotech	univ_Paris11	Sorebio	Biorize	UBO
	UPS	UPS	Ipsogen	ADN	univ_Nantes	Greentech
	INSA_Toulouse	IDM	OPI	Capsulis	Woodson	CDP_INNOV
	Cayla	Nicox	Aureus_Pharma	SCA_Vivadour	ALCALIBER	GERME_SA
	AFM	univ_Paris6	Exonhit_Ther	DGPC	SINTEF	Génome_Express

ESB
 Laboratoire
 Grand groupe

Les réseaux discutés ici ont été construits en partant des alliances des ESB de notre échantillon. Les universités ou les grands groupes apparaissent dans le réseau en raison de leurs liens avec ces ESB. Des universités ou des grands groupes plus particulièrement actifs en biotechnologie peuvent cependant apparaître comme centraux. Conformément à notre **proposition 1**, les ESB sont centrales durant la première période (les cinq premiers acteurs centraux sont des ESB durant la première période, hormis un grand groupe pour l'agroalimentaire). Ce résultat tend à corroborer les conclusions de (Madhavan et alii, 1998). Les ESB ont une forte centralité dans les périodes d'émergence de nouvelles compétences comme ce fut le cas pour l'industrie des biotechnologies françaises avant 1996.

Mais alors que des universités sont présentes parmi les acteurs centraux pour le domaine de la santé (3 parmi les 10 les plus centraux), elles n'apparaissent pas dans le réseau des ESB de l'agroalimentaire. Cette différence est confirmée par les données du tableau 4 (degré d'intermédiarité). Ainsi, si les alliances ESB – université demeurent les plus importantes en nombre (au-delà de 50% du total des alliances, sur l'ensemble de la période, que ce soit en agroalimentaire ou en santé ; annexes 4 et 5), il n'y a pas de pôles d'excellence académique structurant le réseau des ESB de l'agro-alimentaire de notre échantillon. Ce résultat peut découler tant des modèles économiques des ESB (plus orientées sur des services ou des

produits consommant peu de R&D, pour des ESB de la santé investissant à contrario lourdement en R&D et visant la constitution de plateforme technologique ou des produits à forte valeur ajoutée ; Catherine et alii, 2002) que des politiques de l'Etat en matière d'innovation (le domaine de la santé a longtemps été le principal bénéficiaire des aides publiques, le programme Génoplante débute uniquement en 1999 cependant le thème biotechnologie et agro-alimentaire n'apparaît qu'encore plus tardivement dans les agendas de la recherche publique).⁸

Tableau 4 : Les 10 acteurs les plus centraux (degré d'intermédiarité) des réseaux d'alliances Santé et Agro-alimentaire

	Domaine de la santé			Domaine de l'agro-alimentaire		
	av 1996	1996 - 2002	2003 et plus	av 1996	1996 - 2002	2003 et plus
Top 10 des acteurs centraux au niveau global	Immunotech	Sanofi_Aventis	Sanofi_Aventis	Biorizon	Eurofins_Sci	Eurofins_Sci
Degré d'intermédiarité	GSK	Nicox	Univ_Paris 11	Sorebio	Greentech	Greentech
	Bioproject_Pharm	Univ_Paris 6	Merck	Univ_Bordeaux	Univ_Nates	GeneSystems
	Univ_Paris 5	Genset	IDM	Nutrinov	Atlangene_Appl	Germe_SA
	UCB_1	UPS	Genewave	Capsulis	INRA Dijon	Seadev
	Chemunex	Univ_Paris 11	UCB_1	Geraflor	Aquaartis	Atlangene_Appl
	Lab_DermScan	Univ_Paris 5	Genoway	ADN	Agrauxine	Aquaartis
	INSA_Toulouse	Biovector_Ther	Collectis	Centre_techn	Biorize	Aquamier
	Univ_Paris 7	Cerep	Nicox	BBV	Syngenta	Agrauxine
	Genset	CEA	Innova_Prot	Elf_Atochem	Capsulis	Adiveter



ESB



Laboratoire



Grand groupe

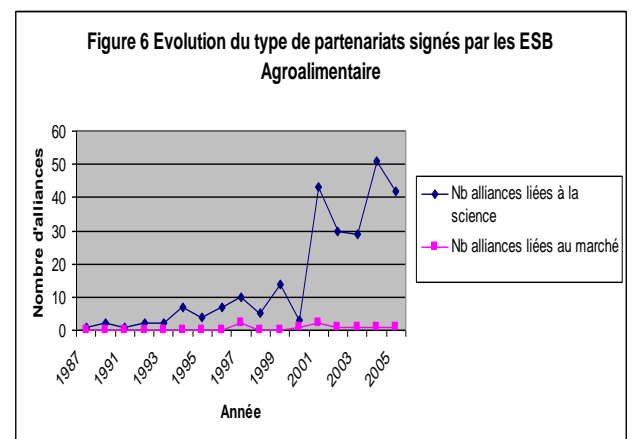
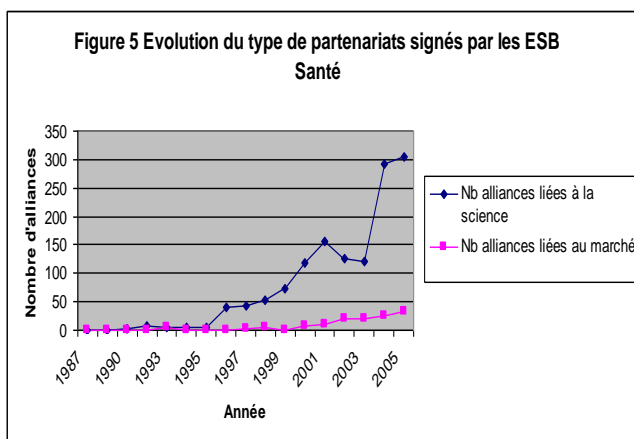
Absents parmi les acteurs centraux en première période, les grands groupes apparaissent en seconde et troisième période (un grand groupe pharmaceutique est classé parmi les cinq premiers en terme de degré d'intermédiarité : s'il n'est pas directement central, il est lié à des acteurs qui eux sont centraux). Ce résultat corrobore ceux de (Madhavan et alii, 1998) et abonde dans le sens de la **proposition 1**. Les grands groupes voient leur centralité croître au moment où leurs compétences en termes de production et de commercialisation des produits deviennent clefs (Roijakers et Hagedoorn, 2006). Cette affirmation des grands groupes au sein des réseaux des ESB ne tient cependant que pour le domaine de la santé. Ce résultat est convergent avec l'étude de (Valentin et Jensen, 2003), montrant que les grands groupes de l'agro-alimentaire nouent plus directement des relations avec les universités, sans passer par les ESB.

Comme en première période, les universités semblent davantage structurer le réseau des ESB de la santé que celui des ESB de l'agro-alimentaire en seconde période (tableaux 3 et 4). La division du travail entre université, ESB et grands groupes apparaît structurer davantage le

⁸ La localisation des ESB de notre échantillon suit celle de la population de référence (non reportée ici). Il n'y a notamment pas de surreprésentation de l'Ile de France ou de Midi Pyrénées qui pourrait contribuer à renforcer les centralités des centres de recherche parisiens ou toulousains.

réseau des ESB de la santé que celui des ESB de l'agroalimentaire. Pour le domaine de la santé, on note une moindre imbrication des universités en troisième période (tableau 4). On reporte en annexe l'évolution des alliances par type de partenaires (annexes 4 et 5). Les alliances signées avec les universités demeurent les plus nombreuses, mais on enregistre une progression des alliances nouées avec des grands groupes ainsi que d'autres ESB à partir des années 2000.

L'analyse de l'évolution des partenaires des ESB (université, ESB, grands groupes) et du type d'alliance (alliance science vs marché) nous permet d'illustrer la portée de la **proposition 2** (P2 : l'évolution de la nature des alliances de la science vers le marché est liée au stade de développement de l'industrie des biotechnologies, différencié en fonction du domaine d'application santé vs agro-alimentaire). En 2003, les alliances ESB-ESB dépassent celles ESB-Grands groupes dans le domaine de la santé, pour représenter en 2005 25% du total des alliances (16% pour les alliances ESB-Grands Groupes). On ne constate pas ce mouvement de bascule dans le domaine de l'agroalimentaire. Les alliances ESB-ESB ont toujours dépassées celles avec les grands groupes, témoignant du moindre engagement des grands groupes de l'agro-alimentaire auprès des ESB en France. Elles représentent 23% du total des alliances en 2005 (13% pour les alliances ESB – Grands Groupes). Cette croissance des alliances ESB-ESB est conforme avec l'hypothèse de Pyka et Saviotti (2005), les ESB passant d'un simple rôle d'intermédiaire à celui d'explorateur.



Ce passage d'un rôle d'intermédiaire à celui d'explorateur trouve également écho dans les figures 5 et 6, représentant l'évolution du nombre d'alliances par type, alliances liées à la science vs liées au marché. A partir des années 2000, les ESB du domaine de la santé nouent ainsi un nombre croissant d'accords de commerciaux, de marketing, de distribution comme de

cessions de licences, témoignant à la fois d'une plus forte maturité de leur développement et de l'accroissement des débouchés pour leurs produits et services. Ce résultat va dans le sens des propos de Rothaermel et Deeds, les alliances d'exploration des ESB du domaine de la santé diminuent au profit des alliances d'exploitation (Rothaermel et Deeds, 2004, 2006). On n'observe pas ce même mouvement pour les ESB du domaine de l'agro-alimentaire. Les grands groupes agro-alimentaires se développant en interne ou en collaboration avec les laboratoires et les universités plutôt qu'avec des ESB (Valentin et Jensen, 2003). Les consommateurs étant prudents vis-à-vis des OGM, et les sociétés de capital risque préférant investir dans des sociétés introductibles en bourse, elles ont du définir des modèles économiques adaptés. Globalement moins intensives en R&D, les ESB de l'agro-alimentaire réalisent de la prestation de service, vendent des kits de diagnostic ou proposent des produits dont la durée de développement et de mise sur le marché sont moindres que pour leurs consœurs du domaine de la santé (Catherine et alii, 2002). Les ESB du domaine de l'agro-alimentaire de notre échantillon réalisent des pertes significativement moindres, que les ESB en santé (Annexe 6).

Conclusion

Nous avons souligné que les modèles de base de la théorie du cycle de vie de l'industrie n'intègrent pas dans leur analyse ni les relations verticales ni l'hétérogénéité de la demande, deux facteurs qui semblent essentiels pour appréhender la dynamique des industries intensives en connaissances (Pyka et Saviotti, 2005 ; Grebel et alii, 2006). L'industrie des biotechnologies est un exemple d'industrie intensive en connaissances. Divers travaux ont ainsi souligné l'importance des réseaux d'alliances pour comprendre le fonctionnement et la dynamique de cette industrie (notamment : Orsenigo et alii, 1998 ; Powell et alii, 1996, 2005). Cependant, Senker et Mangematin (2005) ou encore Valentin et Jensen (2003) ont montré que l'industrie des biotechnologies n'est pas un tout homogène, des différences existants notamment entre les domaines de la santé et celui de l'agro-alimentaire. Notre recherche s'appuie sur ces travaux et illustre la dynamique industrielle des biotechnologies françaises en intégrant l'analyse des réseaux d'alliances des acteurs et en distinguant ces deux domaines d'application, la santé et l'agro-alimentaire.

Basé sur un échantillon de 133 entreprises spécialisées en biotechnologie, notre recherche confirme l'importance des ESB et des universités dans les premiers temps du cycle de

développement de l'industrie, avec un rôle croissant des grands groupes par la suite. Ce résultat corrobore l'étude de Madhavan et ses co-auteurs (Madhavan et alii, 1998). Cette évolution tient davantage pour le domaine de la santé que pour celui de l'agro-alimentaire. Les ESB de l'agro-alimentaire apparaissent ainsi moins insérées dans des réseaux universitaires tout comme elles nouent moins d'alliances avec des grands groupes (Proposition 1). Cette interprétation peut toutefois être biaisée par le mode de construction des réseaux d'alliances de notre étude où les alliances des ESB constituent le point d'entrée. Une entrée par les alliances des groupes révélerait peut être des liens plus étroits entre ces derniers les ESB non françaises. Une telle observation irait à l'encontre des résultats de différentes études sur les biotechnologies dans l'agro-alimentaire (Senker et Mangematin, 2005 ; Valentin et Jensen, 2003). Notre recherche permet de mettre directement en perspective les similitudes et différences entre les domaines de la santé et de l'agro-alimentaire.

Après avoir principalement noué des alliances liées à la science, les ESB de notre échantillon nouent progressivement des alliances liées au marché, témoignant ainsi d'une maturation de cette industrie. Ce résultat abonde dans le sens des travaux Rothaermel et Deeds (Rothaermel et Deeds, 2004, 2006). Un autre indice de la maturation de l'industrie relevé sur notre échantillon est l'augmentation des alliances horizontales entre ESB. Cette croissance des alliances ESB-ESB est conforme avec l'hypothèse de (Pyka et Saviotti, 2005), les ESB passent d'un simple rôle d'intermédiaire à celui d'explorateur. Elle abonde également dans le sens de Rothaermel et Deeds sur un échantillon d'ESB de la santé (Rothaermel et Deeds, 2006) ou encore de Fonrouge sur une étude de cas d'une ESB française, IDM (Fonrouge, 2007). A nouveau, les ESB de l'agro-alimentaire semblent offrir un visage différent. On ne constate pas de hausses des accords ESB-ESB ou des alliances liées au marché comme pour les ESB de la santé (Proposition 2). Doit-on cependant interpréter cette différence comme un niveau de maturité différent entre les deux domaines, santé et agro-alimentaire ? Il semblerait peut-être plus judicieux de dire que les différences de modèles économiques développés par les ESB dans ces deux domaines conduiraient à des stratégies d'accès au marché distinctes. Il semblerait en effet que les ESB de l'agro-alimentaire se positionnent sur des modèles économiques moins risqués, pour des activités de service ou des produits nécessitant moins de dépenses de R&D et des marchés géographiques plus nationaux qu'internationaux (sur les modèles économiques des ESB en France, voir Catherine et alii, 2002). Une étude plus approfondie sur les modèles économiques devrait être menée pour étayer cette lecture.

Un autre prolongement à cette recherche serait d'étudier la progression des fusions – acquisitions dans l'industrie des biotechnologies. Diverses études ont mis en avant un recours croissant à l'intégration verticale, dès la fin des années 1980 pour les USA, tant pour les entreprises de la BioPharmacie (Pisano, 1990) que pour celles de l'AgBiotechnologie (Kalaitzandonakes et Bjorson, 1997). Des travaux récents interrogent plus directement, selon que les industries soient intensives en R&D ou non, l'arbitrage des entreprises entre les acquisitions et les accords de coopération (Hagedoorn et Duysters, 2002 ; Vanhaverbeke, et alii, 2002). Sur notre échantillon, les opérations de fusions et acquisitions se manifestent principalement à partir des années 2000, aussi bien dans le domaine de la santé que de l'agro-alimentaire⁹, témoignant d'une progression le long du cycle de vie de l'industrie. Un travail complémentaire serait nécessaire ici, tant pour détailler les modalités des opérations de fusions et acquisitions que pour couvrir la période récente. S'il devait s'avérer que les modèles économiques des ESB se différencient bien entre santé et agro-alimentaire, on pourrait alors s'attendre à un recourt plus important de l'intégration verticale en santé (ex. Flamel rachetant une unité de production de SmithKline Beecham) pour davantage d'intégration horizontale en agro-alimentaire (ex. les nombreuses acquisitions de Eurofins Scientific, afin d'étoffer son offre de services et étendre sa couverture territoriale).

Bibliographie

Borgatti, S.P., Everett, M.G. and Freeman, L.C., (2002). UCINET 6 for Windows HARvard Analytic Technologies. <http://www.analytictech.com>

Catherine D., Corolleur F., Coronini R. 2002 Les fondateurs des nouvelles entreprises de biotechnologies et leurs modèles d'entreprise, *Revue internationale P.M.E.*, 15(2) : 63-92

Catherine D., Kalaitzandonakes N. 2006 Network Life Cycle and Centrality of Actors: Some Regularities in Biopharmaceutical and Agbiotech Industries Faced with Biotechnology Rupture, 98th European Association of Agricultural Economists (EAAE) Seminar in Chania, Crete, Greece from June 29-July 2, 2006

European Commission 2006 Eurobarometer: Europeans and Biotechnology in 2005: Patterns and Trends

Fonrouge C. 2007 Relations externes et innovation. Le cas du secteur des biotechnologies, *Revue française de gestion*, n°170/2007 : 117-133

⁹ On compte en 1^{ère} période, avant 1996, 4 ESB concernées par des opérations de fusions et acquisitions (en santé uniquement). En 2nde période, entre 1996 et 2002, ce nombre passe à 16 (13 en santé pour 3 en agroalimentaire). En 3^{ème} période, il s'élève à 37 (27 en santé pour 10 en agroalimentaire).

France Biotech, 2007 Panorama 2006-2007 de l'industrie des biotechnologies en France, Paris : France Biotech

Gort M., Klepper S. 1982 Time Paths in the Diffusion of Product Innovations, *Economic Journal*, 92 (367) : 630-653

Grebel T., Kraft J., Saviotti P.P. 2006 On the life cycle of knowledge intensive sectors, *Revue de l'OFCE n°97 bis 2006/5* : 63-85

Hagedoorn J., Duysters G. 2002 External sources of innovative capabilities: the preference for strategic alliances or mergers and acquisitions, *Journal of Management Studies*, 39(2) : 167-188.

Hüsing B., Jaeckel G., Wörner S., Würth A. 1999 The introduction of process integrated biocatalysts in companies – effects of dynamics in internal and external networks. Final Report, Karlsruhe : Fraunhofer Institute Systems and Innovation Research

Leem 2005 Optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique, Paris : Leem

Klepper S., Simons K. 1997 Technological Extinctions of industrial Firms : an Inquiry into their Nature and their Causes, *Industrial and Corporate Change*, 6(2).

Koza, M. P., Lewin A.Y. 1998 The coevolution of strategic alliances, *Organization Science*, 9(3) : 255–264

Krafft J., Maupertuis M-A. 2004 Innovation et évolution industrielle de long terme, *Revue française d'économie*, 19(19-2) : 189-223

Lerner J.,Merges R.P. 1998 The Control of Technology Alliances: An Empirical Analysis of the Biotechnology Industry, *Journal of Industrial Economics*, 46(2) : 125-56

Madhavan R., Koka B. R., Prescott J.E. 1998 Networks in transition: How industry events (re)shape interfirm relationships, *Strategic Management Journal* 19(5) : 439–459

March J. G. 1991. Exploration and exploitation in organizational learning, *Organization Science*, 2 : 71-87

Mowery D.C., Nelson R.R. (Eds) 1999 Sources of Industrial Leadership: Studies of Seven Industries, New York : Cambridge University Press

Orsenigo L., Pammolli F., Riccaboni M., Bonaccorsi A., Turchetti G. 1998 The evolution of knowledge and the dynamics of an industry network, *Journal of Management and Governance* 1 : 147-175

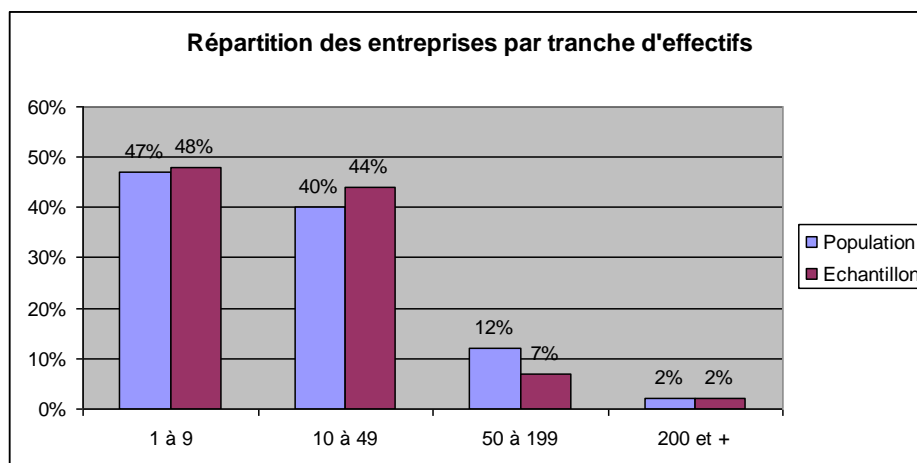
Pisano, G. 1991 The governance of innovation: Vertical integration and collaborative arrangements in the biotechnology industry. *Research Policy*, 15 : 237-49

Powell WW, Koput KW, Smith-Doerr L 1996 Interorganizational collaboration and the locus of innovation: Networks of learning in biotechnology, *Administrative Science Quarterly* 41 : 116-145

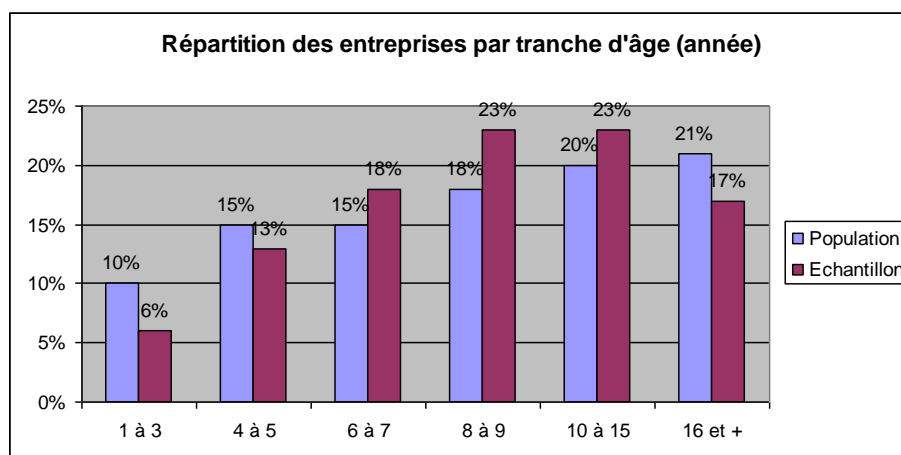
- Powell WW, White DR, Koput KW, Owen-Smith J 2005 Network dynamics and field evolution: The growth of interorganizational collaboration in the life sciences. *American Journal of Sociology* 110 : 1132-1205
- Pyka A., Saviotti P. 2005 The evolution of R&D networking in the biotech industries, *International Journal of Entrepreneurship and Innovation Management*, 5(1-2) : 49 - 68
- Roijakkers N., Hagedoorn J. 2006 Inter-firm R&D partnership in pharmaceutical biotechnology since 1975: Trends, patterns, and networks, *Research Policy*, 35 (3) : 431-446
- Rothaermel FT, Deeds DL 2004 Exploration and exploitation alliances in biotechnology : A system of new product development. *Strategic Management Journal* 25: 201-221
- Rothaermel F. T., Deeds D. L. 2006 Alliance type, alliance experience and alliance management capability in high-technology ventures, *Journal of business venturing*, 21(4) : 429-460
- Senker, J. and P. van Zwanenberg; Y. Caloghirou, S. Zambarloukos and F. Kolisis, C. Enzing and S. Kern; V. Mangematin; R. Martinsen, E. Muñoz, V. Diaz and J. Espinosa de los Monteros, S. O'Hara and K. Burke; T. Reiss and S. Wörner (2001). *European biotechnology innovation system*, Final Report for EC TSER Project SOE1-CT98-1117, Brighton: SPRU, University of Sussex
- Senker J, Mangematin V. 2005 *Biotech Innovation in Europe's Food and Drink Processing Industry: Promise, Barriers and Exploitation*. In R Rama (Ed.), *Innovation in the food and drink processing industry*. Haworth Press Inc.: New York
- Vanhaverbeke W., Duysters G., Noorderhaven N. G. 2002 External technology sourcing through alliances or acquisitions: an analysis of the application-specific integrated circuits industry, *Organization Science*, 13 (6), 714-733.
- Valentin F., Jensen R.L. 2003 Discontinuities and distributed innovation: the case of biotechnology in food processing, *Industry and Innovation*, 10(3): 275-310
- Van Beuzekom B., Arundel A. 2009 *OECD Biotechnology Statistics 2009*, Paris : OECD
- Zaheer A., Bell G.G. 2005 Benefiting from network position : firm capabilities, structural holes and performance, *Strategic Management Journal*, 26 : 809–825
- Zucker L.G., Darby M.R., Brewer M.B., Marilyn B. 1998 Intellectual Human Capital and the Birth of U.S. Biotechnology Enterprises, *American Economic Review*, 88(1) : 290–306.

Annexes

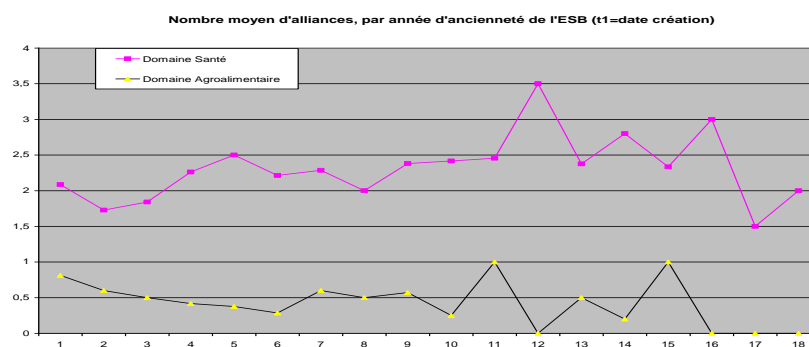
Annexe 1 : Répartition des entreprises par tranche d'effectifs



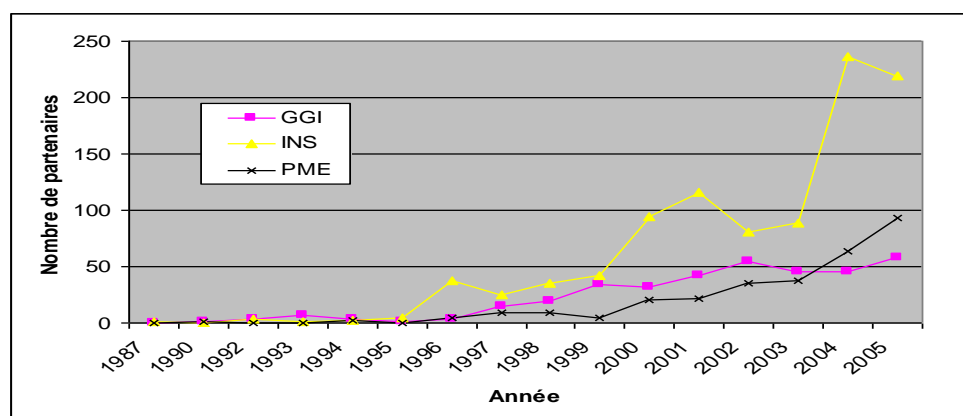
Annexe 2 : Répartition des entreprises par tranche d'âge (année)



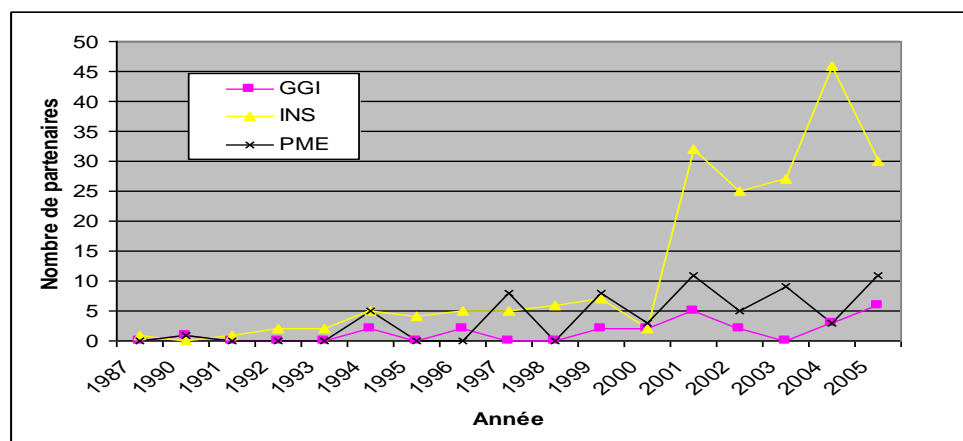
Annexe 3 : Nombre moyen d'alliances, par année d'ancienneté de l'ESB (t1= date création)



Annexe 4 : Evolution du nombre des alliances, par type de partenaires, des ESB Santé



Annexe 5 : Evolution du nombre des alliances, par type de partenaires, des ESB Agro-alimentaire



Annexe 6 : Test bilatéral sur la différence des moyennes chiffre d'affaires et bénéfices entre les ESB de la santé et de l'agroalimentaire

Domaine	Données	Test bilatéral sur la différence de 2 moyennes (pour H0 : les moyennes sont identiques)
Santé	Nb de CA Keuro dernière année disponible	102
	Moyenne de CA Keuro dernière année disponible	2603,6
	Ecartype de CA Keuro dernière année disponible	6938,51
AgroAlim	Nb de CA Keuro dernière année disponible	19
	Moyenne de CA Keuro dernière année disponible	2176,05
	Ecartype de CA Keuro dernière année disponible	2653,15
Santé	Nb de bénéfice Keuro dernière année disponible	102
	Moyenne de bénéfice dernière année disponible	-1841,08
	Ecartype de bénéfice dernière année disponible	5779
AgroAlim	Nb de bénéfice Keuro dernière année disponible	19
	Moyenne de bénéfice dernière année disponible	-199,26
	Ecartype de bénéfice dernière année disponible	880,84