L'utilisation des notions de confiance et de proximité dans l'étude des processus de R&D pharmaceutiques

Dominique Perrochon, Didier Lebert

▶ **To cite this version:**

Dominique Perrochon, Didier Lebert. L'utilisation des notions de confiance et de proximité dans l'étude des processus de R&D pharmaceutiques. 2000. halshs-04134071

HAL Id: halshs-04134071
https://shs.hal.science/halshs-04134071

Submitted on 20 Jun 2023

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UMR 8595

Cahiers de la MSE

L'utilisation des notions de confiance et de proximité dans l'étude des processus de R&D pharmaceutiques

Dominique PERROCHON

Didier LEBERT

2000.56

Maison des Sciences Économiques, 106-112 boulevard de L'Hôpital, 75647 Paris Cedex 13
ISSN : 1624-0340

L'UTILISATION DES NOTIONS DE CONFIANCE ET DE PROXIMITÉ DANS L'ÉTUDE DES PROCESSUS DE R&D PHARMACEUTIQUES

Dominique PERROCHON [#]

Didier LEBERT [##]

MATISSE-CRIFES

Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne
106-112, boulevard de l'Hôpital
75647 Paris cedex 13

[#] perochon@univ-paris1.fr
[##] dlebert@univ-paris1.fr

L'utilisation des notions de confiance et de proximité dans l'étude des processus de R&D pharmaceutiques

Résumé

Les caractéristiques inhérentes aux outils biotechnologiques ont eu pour conséquences un rapprochement industrie - communauté scientifique sans précédent et un brouillage des frontières entre recherche fondamentale et recherche appliquée, reconfigurant lentement la structure de l'industrie pharmaceutique. Cette reconfiguration implique aussi bien le développement de nouveaux processus de découverte de médicaments, que celui de formes particulières de coordination entre agents économiques et institutionnels permettant de viabiliser ces processus (alliances et partenariats). L'objet de cet article est de s'interroger sur les domaines pertinents des notions de *confiance* et de *proximité* appliquées aux descriptions des dynamiques de la R&D observées dans l'industrie pharmaceutique. Nous montrons qu'il est possible de fonder sur ces notions une théorie appréciative de ces dynamiques, dont l'un des intérêts est de proposer une interprétation de certaines tendances émergentes à la *fermeture* des réseaux d'alliances et de partenariat en R&D dans cette industrie.

Mots-clés : Confiance, Proximité, Réseaux, Processus d'innovation, R&D, Biotechnologies, Industrie pharmaceutique

Catégories *JEL* : L10 ; L22 . L65 ; O32

The concepts of trust and proximity in the study of pharmaceutical R&D processes

Abstract

Biotechnology modified the structure of the pharmaceutical industry via *drastic changes in industry - university relationships. That found expression in the development of both new drug discovery processes and specific cooperative devices between numerous institutional and economic actors. We show that it is possible to consider an appreciative theory of structural changes in pharmaceutical R&D processes based on the concepts of trust and proximity. One of the interests of this theory is to suggest an ongoing tendency toward a* closure *of R&D networks in this industry.*

Keywords : Trust, Proximity, Networks, Innovation processes, R&D, Biotechnology, Pharmaceutical Industry

JEL classifications : L10 ; L22 ; L65 ; O32

INTRODUCTION

Les nouvelles biotechnologies ont fourni à l'industrie pharmaceutique des outils et des méthodes scientifiques permettant, d'une part de rationaliser pour partie la découverte de nouveaux médicaments, et d'autre part de générer de nouvelles trajectoires technologiques. Ces dernières concernent soit le renouvellement en produits de classes thérapeutiques existantes, soit la création de nouvelles classes thérapeutiques. Les caractéristiques inhérentes aux outils biotechnologiques (Orsenigo 1993, Tarabusi 1989) ont eu pour conséquence un rapprochement industrie-communauté scientifique sans précédent et un brouillage des frontières entre recherche fondamentale et recherche appliquée, reconfigurant lentement la structure de l'industrie pharmaceutique. Cette reconfiguration implique des agents de nature et d'objectifs divers qui se livrent à une division du travail précise dans des structures coopératives.

En ayant pour objectif l'analyse de cette reconfiguration, les notions de *confiance* et de *proximité* entre agents économiques et institutionnels sont souvent utilisées dans la littérature récente. Cependant, les références à ces notions portent sur des phénomènes de natures diverses, ce qui fait que leurs significations intègrent de multiples dimensions. Ainsi, la *confiance* apparaît dans la production, l'échange et l'appropriation de connaissances de nature tacite par la constitution de *réseaux personnels*. Cette notion est par extension appelée pour expliquer la stabilité et la viabilité de modes de gouvernance hybrides. La notion de *proximité*, quant à elle, possède bien entendu une dimension purement spatiale, mais également, de façon différenciée selon les contributions, des dimensions relationnelle, cognitive, et organisationnelle.

Les enjeux de l'utilisation des concepts de *confiance* et de *proximité* dans l'explication de la dynamique de l'industrie pharmaceutique portent en définitive sur ce que Zucker et Darby (1995) appellent une « *rupture technologique* » dans cette industrie. Cette rupture implique aussi bien le développement de nouveaux processus de découverte de médicaments, que celui de formes particulières de coordination entre agents économiques et institutionnels permettant de viabiliser ces processus (alliances et partenariats). Chacun de ces enjeux est présenté dans ce papier (respectivement en section 1 et en section 2).

L'objet de cet article est en définitive de s'interroger sur les domaines pertinents des notions de confiance et de proximité appliquées aux descriptions des dynamiques de la R&D observées dans l'industrie pharmaceutique. Nous montrons qu'il est possible de fonder sur ces notions une théorie appréciative de ces dynamiques, dont l'un des intérêts est de proposer une interprétation, certes partielle, de certaines tendances émergentes à la *fermeture* des réseaux d'alliances et de partenariat en R&D dans cette industrie.

1 – LE ROLE DES CONNAISSANCES CODIFIEES DANS LE DEVELOPPEMENT DES RESEAUX D'ALLIANCES ET DE PARTENARIAT EN R&D

S'appuyant sur une revue de la littérature relative à la distinction entre connaissance tacite et connaissance codifiée, Senker (1995a, 1995b) montre que le développement des relations d'alliances et partenariales dans l'industrie pharmaceutique provient de la prééminence des connaissances tacites dans les processus d'innovation. L'argumentation de Senker s'effectue en deux étapes. Elle explicite tout d'abord les processus cognitifs qui conduisent à la formation de connaissances nouvelles. Ensuite, ses conclusions sont intégrées dans une

analyse des processus d'innovation de trois secteurs[1], les biotechnologies étant analysées dans le cadre de leur utilisation par les grandes firmes pharmaceutiques.

Senker note la difficulté de distinguer de façon stricte la connaissance codifiée de la connaissance tacite. Si certaines connaissances voient naturellement leur nature évoluer de façon séquentielle – du tacite vers le codifié – au fur et à mesure de l'élargissement et de la maturation du champ dans lequel elles évoluent, d'autres conservent un caractère beaucoup plus figé dans le temps (Mangolte 1997). La codification des connaissances est, par ailleurs, un mécanisme qui génère lui-même de nouvelles connaissances tacites pour les phases encore expérimentales des processus d'innovation. En ce sens, Senker suit l'analyse de Polanyi (1966) : la connaissance, quelle qu'elle soit, est soit tacite, soit enracinée dans la connaissance tacite.

La connaissance tacite est d'autant plus présente dans les processus d'innovation que les exemples de paradigmes technologiques purement prédictifs qui s'appliquent à des systèmes complets d'innovation constituent l'exception. L'auteur ne considère d'ailleurs pas les nouvelles biotechnologies comme un paradigme technologique au sens de Dosi (1982), du fait notamment de leur caractère ubiquitaire discutable[2] (Wald 1996). Dans la mesure où les nouvelles biotechnologies ne se substituent pas radicalement aux anciennes technologies mais les complètent quelquefois, elles sont alors envisagées comme un outil, une *méthodologie* scientifique.

La complexité des processus d'innovation due à la nature multidisciplinaire des méthodes biotechnologiques conduit au fait qu'un laboratoire pharmaceutique isolé n'a pas les moyens d'acquérir l'ensemble des compétences et des connaissances nécessaires à la découverte d'un nouveau produit. La *confiance* se forme alors dans l'édification d'une interaction prolongée entre les différents agents économiques et institutionnels impliqués dans des réseaux d'alliances et de partenariat en R&D (*proximité relationnelle*). Plus précisément, les liens informels d'échange de connaissances non standardisées entre chercheurs académiques et industriels sont utilisés comme méthode pour établir une *confiance mutuelle*.

L'objet de cette section est de montrer dans quelle mesure l'établissement des rapprochements entre agents économiques et institutionnels procède de la scientificité croissante des processus d'innovation dans l'industrie pharmaceutique. Dans cette perspective, il convient de dépasser les approches interprétant la formation des réseaux d'alliances et de partenariat par la permanence de la connaissance tacite dans les processus d'innovation. Après avoir reporté les différentes logiques de localisation des activités de recherche et de développement dans les industries intensives en R&D (1.1), le rôle et la nature des connaissances dans le développement des relations multi-agents (1.2) et les formes que prennent ces relations dans l'industrie pharmaceutique (1.3) sont explicités.

1.1 Proximité spatiale et relations industrie-université

Joly et Mangematin (1996) analysent l'organisation des activités de R&D à travers les types de relations qui se développent entre les laboratoires publics et leurs partenaires industriels privés. La proximité spatiale est une source importante de proximité relationnelle, car elle

[1] Il s'agit des biotechnologies, des céramiques mécaniques et des ordinateurs à architecture parallèle.

[2] Dosi (1982) et Freeman (1984) recensent les conditions permettant de repérer l'occurrence d'un nouveau paradigme technologique. Parmi ces conditions figure la diffusion de la technologie considérée dans l'ensemble du système économique. Cette condition est qualifiée de *critère d'ubiquité*.

facilite le développement des relations interpersonnelles. La *confiance* joue alors un rôle central de coordination entre les agents académiques et industriels et permet l'amélioration de l'efficience technique à moyen terme. L'aboutissement à un tel résultat nécessite cependant une capacité des laboratoires publics à élaborer des programmes de recherche en parfaite adéquation avec les besoins exprimés par les firmes. Alternativement, la résolution de problèmes spécifiques aux firmes industrielles peut nécessiter le choix ponctuel d'un laboratoire compétent quelle que soit la localisation de ce dernier. Ce choix s'effectue alors selon un critère de réputation. Dans ce cas, les laboratoires doivent fournir un service de qualité pour maintenir celle-ci. Quant à la firme, elle doit avoir la capacité d'*absorber* cette prestation.

Cet argument est appliqué à l'organisation de la R&D pharmaceutique. Tout d'abord, on constate une différence dans les modalités d'organisation entre les activités de recherche d'une part, et les activités de développement d'autre part (1.1.1). Ensuite, certaines études empiriques menées en termes de *proximité spatiale* permettent de préciser le champ et la nature des relations qu'entretiennent entre elles les universités et leurs partenaires industriels en matière de recherche (1.1.2).

1.1.1 Des modalités d'organisation distinctes dans les activités de recherche et de développement

Chiesa (1996) et Chiesa et Manzini (1997) analysent les raisons pour lesquelles la structure organisationnelle des grandes firmes pharmaceutiques tend progressivement à séparer les activités de recherche de celles du développement. La nature des activités de recherche d'un côté et de développement de l'autre diffère fortement dans ce secteur. Si l'activité de recherche suit une logique expérimentale, des procédures routinières régulent les activités de développement. Les modalités d'organisation et de localisation s'avèrent finalement spécifiques à chaque type d'activité[3]. Et dans la mesure où la pharmacie est une industrie basée sur la science, l'adaptation organisationnelle récente des grandes firmes s'est davantage portée sur les étapes de découverte et de conception :

– la phase de recherche est entreprise principalement dans des unités de petite taille au sein desquelles l'autonomie des chercheurs apparaît comme un facteur clé de réussite. Dans une logique académique de créativité, les activités de recherche peuvent être difficilement compressées dans le temps. Ces unités deviennent décentralisées au niveau mondial pour accéder aux sources externes de connaissance et aux progrès les plus récents dans un domaine thérapeutique donné, stimuler la créativité des chercheurs et faciliter la fusion de différentes disciplines. Ainsi, la dispersion géographique des unités de recherche est guidée par l'internationalisation des sources de connaissance scientifique ;
– la phase de développement, quant à elle, s'effectue davantage dans des unités de grande taille au sein desquelles certains choix organisationnels peuvent engendrer un accroissement de la productivité et des gains de temps essentiels. La localisation des centres de développement est basée sur la nécessité d'exploiter les nouveaux produits sur les principaux marchés de la planète. Les unités de développement sont décentralisées pour : *i*) s'informer localement des spécificités de chaque marché ; *ii*) acquérir des ressources complémentaires (techniciens, équipements, commerciaux) nécessaires pour que le développement et la

[3] Chiesa (1996) note que la séparation géographique entre recherche et développement peut poser un problème d'intégration de ces activités. Omta *et al.* (1997) illustrent ce problème en constatant que le management de la recherche répond à un double objectif : les chercheurs doivent avoir conscience de participer au processus de production, sans pour cela se sentir exclus de la logique académique.

commercialisation d'un nouveau médicament s'effectuent en un minimum de temps ; et *iii*) être proche des autorités institutionnelles qui régulent le marché local.

Dans une optique complémentaire, Bélis-Bergouignan et Carrincazeaux (1998)[4] se penchent sur les sources de l'agglomération spatiale en R&D en étudiant les relations de proximité qui peuvent se former dans ces activités. Deux types de proximité déterminantes (spatiale et *cognitive*) sont repérés et permettent de déplacer la problématique de la diffusion des connaissances vers celle de l'« *apprentissage interactif* ». Les proximités cognitives sont définies par ces auteurs comme des « *représentations en fonction desquelles les agents inscrivent leurs pratiques* » (p.2)[5]. L'occurrence de ces formes de proximité est déduite des modes de coordination à l'œuvre. Ces derniers varient en fonction des degrés de «*complexité technologique* » – fréquence de renouvellement de la base de connaissances – et de « *complexité combinatoire* » – degré d'hétérogénéité de la base de connaissances. Il importe donc d'insister sur la façon dont les modes d'organisation des activités de R&D sont dépendants du contexte spécifique à chaque industrie. Dans le cas précis de l'industrie pharmaceutique, la proximité spatiale est déterminante dans l'organisation des activités de recherche, alors que la proximité cognitive l'est davantage dans l'organisation des activités de développement.

1.1.2 La nature des relations industrie-université en matière de recherche

Dans une étude empirique portant sur un ensemble d'industries comprenant la pharmacie, Mansfield et Lee (1996) s'interrogent sur l'importance de la proximité spatiale dans les relations industrie-université. Ils montrent que plus la recherche prend un caractère appliqué, plus la localisation des laboratoires de R&D des firmes est proche de celle des universités. Généralement, ces universités sont de petite taille et spécialisées dans une trajectoire de R&D bien précise en rapport avec l'industrie locale. Ce sont celles qui dépendent le plus du soutien financier des compagnies. Ainsi, même si la part du budget de recherche des universités financée par l'industrie représente moins de 10% du total, ces dernières cherchent à étendre cette part en multipliant les projets de recherche appliquée pour lesquels la proximité de la relation est importante. A l'inverse, il existe une relation positive entre la réputation des universités et le caractère fondamental de la recherche. Dans ce dernier cas, la proximité spatiale n'est plus un facteur déterminant des relations industrie-université.

Une étude de Kuemmerle (1999) portant sur l'évolution et la localisation des investissements directs à l'étranger (IDE) en R&D des grands groupes pharmaceutiques appuie ces résultats. L'auteur constate tout d'abord un développement rapide de ce mode de croissance interne sur la période 1965-1995 (+400%) et discute ensuite des logiques de localisation de ces IDE en distinguant deux types bien distincts de filiales :

– les « *home-base-exploiting FDI* » (HBE), dont l'objectif consiste à utiliser le savoir-faire de la firme à l'extérieur de sa base nationale afin d'optimiser le brevetage de nouvelles molécules d'une part, et l'homologation et la commercialisation des produits innovants sur les marchés stratégiques d'autre part ;

[4] *cf.* également Bélis-Bergouignan (1997), Bélis-Bergouignan *et al*. (1995).

[5] Les auteurs utilisent en fait le vocable de « *proximité organisationnelle* ». La définition qu'ils en donnent se distingue de ce nous entendons dans cet article par *proximité organisationnelle* (non pas une similarité des modes de fonctionnement, mais une complémentarité de natures technique et contractuelle entre les parties prenantes du réseau d'alliances et de partenariat).

– les « *home-base-augmenting FDI* » (HBA), qui ont pour but de créer des synergies avec les sites de R&D locaux et de rapatrier au niveau des centres de R&D nationaux de nouvelles connaissances et compétences.

Kuemmerle constate alors que les HBE sont en majorité localisés près des sites de production et de distribution d'une part, et des instances de régulation d'autre part. Les HBA sont, quant à eux, plutôt localisés à proximité des centres de recherche publics. Mais, confirmant l'étude de Mansfield et Lee (1996), la proximité spatiale n'est pas une règle et dépend *négativement* de la taille et de la réputation des centres de recherche ciblés.

Puisque les résultats présentés ici peuvent concerner aussi bien l'industrie pharmaceutique que d'autres industries intensives en R&D[6], le rôle et la nature de la connaissance dans le développement des relations entre agents doivent être précisés par l'analyse des processus de R&D spécifiques au secteur pharmaceutique.

1.2 Nouvelles biotechnologies et évolution des processus de R&D pharmaceutiques

Les nombreux changements qui affectent l'industrie pharmaceutique depuis le début des années 1970 ont été qualifiés par les termes de *scientificité* (Chesnais 1985), de *rupture technologique* (Zucker et Darby 1995) ou de *transition de paradigme* (Orsenigo 1989, 1993). En effet, les tentatives d'application des nouvelles méthodes biotechnologiques ont eu pour principal champ d'action l'industrie pharmaceutique, bouleversant lentement les déterminants organisationnels de sa R&D.

Dans cette perspective, la pharmacie a connu l'émergence de deux grands axes de recherche[7] qui permettent d'analyser et de prévoir l'activité des médicaments, en fournissant des modèles descriptifs à leur mécanisme d'action. Cette évolution scientifique issue de la biologie s'est développée en relation étroite avec toute une série d'autres connaissances et progrès scientifiques, notamment en matière de toxicologie et d'essais cliniques (Dumoulin 1994).

La nature des nouvelles biotechnologies a permis une évolution lente mais réelle du processus d'innovation dans l'industrie pharmaceutique. En effet, les années 1970 et 1980 ont connu une croissance sans précédent de la base de connaissances scientifiques relatives aux propriétés des molécules et aux différents états physiologiques et pathologiques. Ceci tendit à accroître la rentabilité économique des investissements réalisés dans la compréhension fondamentale des médicaments, et accentua graduellement l'applicabilité d'une méthode rationnelle de recherche de nouveaux médicaments. Les compagnies pouvaient s'appuyer sur un socle plus solide de connaissances publiques. En d'autres termes, les changements dans les disciplines formant le cœur scientifique de la biotechnologie eurent pour conséquence de permettre la mise en relation de diverses connaissances existantes ou nouvelles (Gambardella 1995).

---

[6] Nous retenons une définition peu restrictive (*i.e.* ne reposant pas sur un seuil arbitraire du ratio Dépenses de R&D / Chiffre d'affaires) de l'ensemble des « *industries intensives en R&D* », dans le prolongement des travaux de Hamdouch et Perrochon (2000) : il correspond à « *l'ensemble des industries caractérisées par des changements technologiques significatifs permanents, plus ou moins rapides selon le secteur et la période considérés, et qui par ailleurs sont soumises à des contraintes de réglementation et / ou d'homologation plus ou moins strictes* » (p.3). Les industries étudiées par Mansfield et Lee (1996) appartiennent à cet ensemble.

[7] Il s'agit des *récepteurs* (lieux de fixation des médicaments sur les cellules) et de la *génétique moléculaire*. Ces deux axes constituent ce que l'on appelle les *nouvelles biotechnologies*, ou *biotechnologies de 3ème génération*.

Dorénavant, les découvertes scientifiques – *via* l'importance croissante des maîtrises de l'instrumentation scientifique et de l'informatique[8] – servent de base de départ pour la conceptualisation d'un nouveau produit, l'expérimentation étant en partie relayée dans les phases plus aval du processus. Ainsi, les firmes profitent de nouvelles perspectives dans la compréhension des désordres organiques et dans l'action des médicaments à des coûts et dans un temps raisonnables. Elles commencent à aborder les problèmes en s'intéressant aux propriétés générales des molécules et à la pathologie qu'elles veulent traiter.

La découverte déductive s'est imposée graduellement comme méthode alternative au paradigme empirique traditionnel. Dans ce dernier, également qualifié de *Random drug design* (Arora et Gambardella 1994), la découverte d'un médicament innovant se fait par une procédure de tri stochastique de molécules, sans thématique scientifique de recherche fixée *a priori*. En revanche, dans la nouvelle méthode du *Rational drug design*, les scientifiques utilisent la connaissance relative aux *causes* des désordres humains, aux propriétés des composés chimiques des médicaments et à leur action dans l'organisme humain, pour conceptualiser la structure d'une molécule *idéale* qui serait censée restaurer l'équilibre altéré.

Les caractéristiques des nouvelles biotechnologies ont entraîné une diversité croissante des agents impliqués dans le processus d'innovation pharmaceutique. S'agissant d'une industrie dans laquelle science et technologie sont entrelacées, une analyse des processus de R&D en termes de réseau permet de procéder à une interprétation du rôle de la connaissance codifiée dans le développement des liens entre ces agents. Il ne s'agit pas d'inverser la finalité du raisonnement de Senker, mais d'en modifier la démarche : certes, toute connaissance codifiée génère dans son contenu des éléments de connaissance tacite. Pour autant, l'élément stratégique premier qui fédère les rapprochements entre agents économiques et institutionnels réside dans la *manipulation* de la connaissance codifiée.

1.3 Le rôle structurant de la connaissance codifiée dans la formation des réseaux

L'utilisation croissante de connaissances scientifiques dans la découverte de médicaments a eu des implications importantes sur l'organisation de la recherche des grandes compagnies pharmaceutiques.

Quand la découverte de nouvelles molécules résultait principalement de la méthode traditionnelle du *Random Drug Design*, seules les grandes compagnies pouvaient atteindre une taille efficiente du nombre d'essais nécessaires dans la découverte d'une nouvelle molécule innovante. De plus, une organisation de type vertical correspondait le mieux à cette méthode de découverte expérimentale dans la mesure où les firmes employaient en interne ou sous-traitaient un grand nombre de techniciens chargés d'entreprendre des procédures conventionnelles pour les différentes phases de développement des produits innovants (Dumoulin 1994).

L'émergence des nouvelles biotechnologies a généré des innovations « *destructrices de compétences* » d'autant plus fortes pour les grandes firmes pharmaceutiques qu'elles tendent en général à rester fidèles aux pratiques efficaces et standardisées anciennement avérées (Zucker et Darby 1996). Dès lors qu'il existe un besoin croissant de créativité touchant une

[8] La simulation informatique devient un outil indispensable dans la mise en œuvre des méthodes de *screening* à haut rendement et procède d'une expertise très pointue et spécifique à chaque type de besoin. C'est en ce sens qu'il faut comprendre le développement rapide de la nouvelle génération des *start-up* informatiques en relation avec l'industrie pharmaceutique (Hopkins 1998).

multitude de disciplines scientifiques, la taille des laboratoires n'est plus une condition nécessaire et suffisante de la découverte. La diversité des connaissances scientifiques de pointe requises dans le processus d'innovation implique une spécialisation croissante des tâches. Ceci rend les transferts d'information plus faciles entre les organisations. Les connaissances sont alors produites dans une multitude d'entités, généralement de petite taille – il s'agit des laboratoires de recherche publics et des ESB –, dont l'organisation flexible et informelle permet une production intense « *d'idées-inventions* » qui seront par la suite transformées en innovation par les grandes firmes (Arora et Gambardella 1994).

Les universités, les ESB et les grandes firmes pharmaceutiques ont alors chacune une tâche relativement bien définie, ce qui conduit à une complémentarité des actifs nécessaires au processus d'innovation. Les universités ont été responsables des progrès scientifiques initiaux dans les nouvelles biotechnologies et elles restent encore le principal pourvoyeur de connaissances fondamentales dans ce domaine. Pour elles, il s'agit avant tout de collecter des financements supplémentaires par le développement de partenariats de recherche avec les industriels de la santé. Les ESB, agents interface essentiels entre les universités et les grandes firmes pharmaceutiques, ont pour objectif l'application commerciale de découvertes académiques en général très proches du marché (Håkansson *et al*. 1993). Elles apportent leurs compétences et leur savoir-faire en matière de recherche appliquée. Même si certaines ESB ont tenté de prendre en charge le développement total du processus d'innovation, elles manquent souvent des ressources adéquates pour aller au delà de la synthèse initiale des nouveaux produits (Kenney 1986). En conséquence, les grandes entreprises pharmaceutiques, familiarisées avec les différentes procédures réglementaires de tests et de mise sur le marché, apportent leur savoir-faire organisationnel dans l'accompagnement du produit vers la commercialisation. De plus, une stratégie de veille technologique viable sur le long terme passe par une intégration progressive à la communauté scientifique. Plus précisément, les grandes firmes supportent la recherche académique pour : *i*) prendre connaissance au plus vite des nouvelles trajectoires scientifiques et technologiques ; *ii*) profiter d'un accès privilégié aux étudiants scientifiques, qui représentent des employés potentiels ; et enfin, *iii*) obtenir des réponses aux problèmes spécifiques que leurs propres laboratoires de R&D ne peuvent résoudre.

Toutefois, cette division du travail et les liens qu'entretiennent les grandes firmes pharmaceutiques avec les ESB doivent être replacés dans leur contexte historique. Deux phases bien distinctes jalonnent ainsi cette évolution :

– une première phase, que nous qualifierons de *formation de réseaux d'alliances autonomes*, au cours de laquelle les vagues de coopération observées s'inscrivent dans un cadre contractuel strict consacrant une place centrale à la non divulgation des résultats de recherche. Dans cette perspective, des réseaux d'alliances se sont formés autour de la plupart des grandes firmes leaders, sans pour autant que l'on puisse observer l'existence d'interconnexions entre ces réseaux concurrents ;
– une deuxième phase débutant à partir du milieu des années 1980 et que nous qualifierons de *formation de réseaux d'alliances ouverts.* La pénétration des méthodes biotechnologiques dans le processus d'innovation se précise et impulse une adaptation rapide des grandes firmes à un type nouveau d'incertitudes. Celles-ci se caractérisent par la difficulté d'évaluer *ex ante* et d'anticiper, d'une part l'apport et le comportement des partenaires potentiels, et, d'autre part, les projets potentiellement porteurs et les phénomènes de « *sérendipité* ». D'où le développement massif de structures en réseau ouvertes et évolutives – Delapierre et Milelli (1998) parlent d'*oligopoles en réseau fondés sur la connaissance* – dont la finalité première

n'est plus directement déterminée par les produits ou les marchés, mais par la captation, le partage et la recherche de synergies d'un corpus de connaissances général, et au sein desquelles des mécanismes originaux de partage et de diffusion des connaissances – les « *formes d'invention collective* » (Cassier 1996) – structurent les relations et la place de chaque agent dans leur réseau respectif.

En définitive, l'*apprentissage relationnel* (Joly *et al.* 1996) liant les grandes firmes pharmaceutiques, les ESB et les centres de recherche publics tourne autours de la production, de l'échange et de l'appropriation de connaissances codifiées. Bien évidemment, la connaissance tacite joue toujours un rôle important, notamment dans l'exploitation des nouvelles trajectoires technologiques générées par les nouvelles biotechnologies. La forme réseau devient la structure organisationnelle la plus efficace et la plus souple pour collecter l'information. En effet, le bien information est difficile, d'une part à tarifer dans un échange marchand, et d'autre part à communiquer par l'intermédiaire d'une structure hiérarchique (Nelson 1990, Powell 1990, Liebeskind *et al.* 1996). Cette structure en réseau est d'autant plus efficace que l'environnement technologique change rapidement, laissant peu de temps aux agents pour fonctionner de façon routinière (Orsenigo 1993).

Les échanges dans ces réseaux reposent alors sur un *réseau social* de scientifiques (académiques et industriels). Parmi les chercheurs académiques, ces échanges sont bien établis et incluent la réciprocité, le respect des droits de propriété intellectuelle, et l'honnêteté dans la recherche. Les grandes compagnies pharmaceutiques, quant à elles, se sont intégrées dans la communauté académique à partir du moment où, d'une part elles ont permis à leur personnel scientifique une *relative* liberté de publication et où, d'autre part, elles ont laissé les scientifiques académiques sous contrat publier *certaines* de leurs découvertes (Cassier 1996, 1998).

Pour autant, il est à noter que l'industrie pharmaceutique se caractérise par la diversité, le caractère évolutif et l'enchevêtrement des modes d'interaction (rivalité frontale, coopération, intégration/concentration) liant les différents types d'agents la composant. Dans cette perspective, la logique d'évolution de ces modes d'interaction dans ce secteur n'est ni moniste, ni linéaire. On constate plutôt une superposition et une combinaison des modalités d'interaction dans lesquelles les logiques non coopératives jouent encore un rôle prépondérant. Cependant, nous pensons que ces relations ne peuvent tendre de manière globale et définitive vers l'intégration. L'apparition régulière de nouveaux types d'agents[9], le statut stratégique particulier des normes de réglementation[10] et les rythmes de l'innovation dans le secteur laissent penser que la diversité des configurations d'interaction restera une spécificité inhérente aux processus de R&D pharmaceutiques, diversité dans laquelle la forme réseau joue un rôle essentiel (Hamdouch et Perrochon 1999).

Pour résumer, les méthodes biotechnologiques permettent une rationalisation très progressive mais réelle du processus d'innovation et nécessitent, d'une part l'agrégation et le traitement d'un grand nombre de connaissances scientifiques très spécialisées appartenant à de multiples disciplines, et, d'autre part l'utilisation de matériels spécifiques et coûteux. Dans cette

[9] *cf.*, par exemple, l'émergence récente de la bio-informatique qui, même si elle semble largement négociée en interne par les grandes firmes, engendre l'apparition de *start-up* informatiques.

[10] Fixant des domaines prioritaires en matière sanitaire et des procédures de contrôle et d'agréation strictes pour la plupart des médicaments innovants, les normes réglementaires dévoilent depuis quelques années une nature ambivalente. D'un côté, elles sont censées *fixer* le champ des possibles en matière de sécurité et d'efficacité. De l'autre, elles tendent à se déconnecter du rythme des innovations biotechnologiques, ce qui génère de nouveaux types d'incertitude et de *vides* juridiques[10] (Powell et Brantley 1996, Perrochon 2000b).

perspective, nous avons montré dans quelle mesure les liens multi-agents pouvaient se développer à partir de la production, l'appropriation et l'échange de connaissances codifiées dans les processus de R&D. Dans ce cas précis, *la référence à la notion de confiance n'a de sens que parce que l'on considère très importante la valeur scientifique et commerciale des découvertes dans les biotechnologies* (Zucker *et al*. 1995). Il s'agit maintenant de mettre en lumière la nature des proximités à l'œuvre dans la viabilisation des liens qu'entretiennent des agents de taille et d'objectifs différents dans des structures coopératives *faiblement* hiérarchisées.

2 – STABILITE ET VIABILITE DES COOPERATIONS EN R&D DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

En théorie économique, la *confiance* est souvent définie comme un niveau de probabilité subjective par lequel un agent évalue qu'un autre agent se conformera à une action particulière (Gambetta 1988, Kreps 1990). Lorsque les agents sont engagés dans une succession de transactions bilatérales, la confiance accordée est liée à la *réputation* des parties prenantes ; la réputation d'un agent étant identifiée à un actif cumulatif par adoption d'un comportement coopératif répété. Selon Williamson (1993), l'analyse des engagements contractuels crédibles rendant les parties mutuellement dépendantes est suffisante pour décrire d'une façon adéquate le maintien des relations coopératives entre agents. Il n'est alors pas nécessaire de faire référence à la notion redondante de confiance qui, de par son caractère « *calculé* », peut être source de confusions.

Pour Brousseau (1996) et Brousseau *et al*. (1996), la critique de Williamson est pertinente *si* ce qui garantit le maintien des relations coopératives entre agents «*n'est rien d'autre que la menace de représailles* » (Brousseau *et al*. 1996, p.5). Or, ces auteurs notent que la référence à la notion de confiance en théorie économique vise justement à montrer qu' «*il est souvent possible de faire l'économie de dispositifs contractuels et institutionnels visant à inciter, surveiller et sanctionner les agents engagés dans des relations économiques* » (p.2), ces dispositifs étant généralement complexes et coûteux à mettre en œuvre[11].

Au delà de la distinction entre *confiance comme modalité d'action* (stratégique, calculée) et *confiance comme passion* (personnelle, altruiste) et du listage des conditions d'émergence et de maintien de la confiance personnelle[12], il s'agit pour beaucoup d'auteurs d'effectuer une synthèse entre ces deux approches appliquées aux relations d'affaires. Cette démarche synthétique est explicite chez Brousseau (1996), Brousseau *et al*. (1996). Elle peut être

[11] Il demeure dans cette optique certaines ambiguïtés dans des tentatives d'application de la théorie des coûts de transaction à l'analyse de l'organisation de la R&D et de l'innovation dans l'industrie pharmaceutique. Par exemple, Tapon (1989) teste l'hypothèse suivante : *« Transaction costs are lower when firms negociate contracts with outside laboratories for certain steps in the R&D process, particularly basic research, and higher when they conduct the same activities solely within their hierarchy* » (p.206). L'auteur cherche à mettre en évidence les coûts engendrés par un certain nombre d'« *échecs organisationnels* » des grandes firmes pharmaceutiques concernant la sélection des programmes de recherche, la créativité et la rémunération des scientifiques, etc., en étudiant ensuite les structures de gouvernance hybrides qui supportent efficacement ce type de transaction. Or, cet auteur pose que *a priori* chaque agent potentiellement partenaire est plus ou moins « *digne de confiance* ». Cette confiance permet de réduire de façon exogène les risques de comportements opportunistes susceptibles d'être adoptés par ces derniers. « *Comment convertir des engagements incomplets en engagements crédibles dont l'explication cesserait de faire appel à la confiance pour relever de la seule analyse économique ? Avec cette question, Williamson ne vise pas tant les sociologues que les économistes qui, à la suite de Arrow, ont introduit la confiance dans l'analyse économique et ceux, plus dangereux encore, qui ont intégré le concept dans la théorie des coûts de transaction* » (*sic*) (Karpik 1996).

[12] Comparer Williamson (1993, pp.482-484), Orléan (1994) et Karpik (1996).

illustrée par cette remarque de Burchell et Wilkinson (1997, p.219) : « *Each business relationship has elements of immediate self-interest and of mutuality and reciprocity, the expected benefits from which are enhanced by trust. The failure to recognise this reality helps to explain much of the confusion in the literature over the precise role of trust* ».

Les développements qui suivent se situent précisément dans cette démarche. La notion de confiance est quelquefois utilisée pour expliquer la viabilité de certains modes de gouvernance hybrides. Dans cette optique, Bouvier-Patron (1994, 1996) analyse une structure générique stable *faiblement* verticale d'alliances et de partenariat entre agents économiques et institutionnels. Cette approche permet de constituer une typologie des agents appartenant à ce type de *réseau* (2.1) et, par prolongement et amendements, d'éclairer un concept de *proximité organisationnelle* (2.2). Ce concept est discuté (2.3) et utilisé pour interpréter une tendance actuelle à la fermeture des réseaux d'alliances et de partenariat dans l'industrie pharmaceutique (2.4).

2.1 Une morphologie générique des relations d'alliances et partenariales

Nous présentons dans cette sous-section les caractéristiques d'une morphologie des relations d'alliances et partenariales dont l'intérêt est de mettre en lumière la diversité des agents économiques et institutionnels impliqués et leur place respective au sein des réseaux. Cette morphologie fait suite aux travaux de Bouvier-Patron (1994, 1996). Nous nous intéressons aux principaux concepts utilisés par cet auteur, tout en notant les limites de la dimension normative de son approche des réseaux appliquée à l'étude des processus de R&D pharmaceutiques.

Présentons l'argument principal de Bouvier-Patron (1996). L'établissement d'une relation d'alliance ou partenariale par la négociation nécessite un degré élevé de « *symétrie relationnelle* » entre les différents participants. La notion de symétrie relationnelle traduit à la fois une position relative de l'agent dans la négociation, mais également la faible incitation partagée à la rupture de la relation. Le partenariat est le fruit d'une «*procédure négociée des droits et des devoirs de chacun* » (p.61) garantissant une répartition équitable des gains *et la spécificité des relations entre partenaires*.

La morphologie de ce type de relation est précisée dans un article antérieur (Bouvier-Patron 1994). «*L'acteur* [agent] *coordinateur est l'entreprise qui, pour générer un* output [valorisé sur un marché] *a recours à d'autres entreprises dont les activités sont complémentaires aux siennes (Richardson 1972). Cet ensemble d'entreprises, ainsi constitué à un moment donné, est ce que nous appelons un réseau* » (p.206). Pour comprendre le déroulement du processus concurrentiel entre agents coordinateurs sur un marché, il convient d'analyser la structure et la dynamique des réseaux sur lesquels ils s'appuient. Plus précisément, il est nécessaire d'interroger la capacité des agents coordinateurs à engendrer par ces relations des outputs spécifiques, et à réduire par là la pression concurrentielle. Cette pression sera d'autant plus forte qu'il existe des *agents-relais* (appartenant à plusieurs réseaux dont les agents coordinateurs sont en concurrence) et que ceux-ci fournissent aux agents coordinateurs des prestations identiques : ils participent à l'homogénéisation des productions aval. La pression concurrentielle forte qui en découle risque de se répercuter *en amont* de l'agent coordinateur. Alors, Bouvier-Patron (1994) montre d'une part que les agents coordinateurs incitent les agents-relais à individualiser les prestations offertes (à partir d'un même savoir-faire générique) pour garantir la spécificité de leur output. D'autre part, l'auteur note que l'agent-relais n'a pas forcément intérêt à fournir des prestations standardisées : il risque en effet une

perte de débouchés et une perte de son pouvoir de négociation à moyen terme. La négociation, lorsqu'elle aboutit au partenariat, se cristallise dans un *mécanisme d'incitation à la stabilité* du réseau *à l'initiative de l'agent coordinateur*. Ce type de mécanisme d'incitation stipulerait une libre adhésion et une possibilité de sortie en cas de modifications environnementales, donc une faiblesse des coûts irrécouvrables pour les différentes parties, et l'avantage mutuel au suivi de la relation. Il permet d'instituer la stabilité d'une structure de gouvernance hybride *ouverte* par le biais de barrières à la mobilité de type *informel*. De fait, *la confiance émerge en même temps que se noue la relation, celle-ci constituant un préalable à son développement*.

La notion de confiance s'insère ici dans un type d'argument centré, d'une part sur une révélation mutuelle, par apprentissage, de la personnalité des partenaires (un *apprentissage relationnel*, *cf*. *supra*), et, d'autre part sur la *transformation des comportements dans le suivi de la relation*, ce dernier point étant induit par le caractère spécifique des connaissances produites au cours de l'interaction (Brousseau *et al*. 1996).

Concernant l'analyse des réseaux d'alliances et de partenariat, l'approche de Bouvier-Patron possède finalement les caractéristiques suivantes :

– le *réseau* est un objet d'analyse en soi : il n'est pas qu'une forme de gouvernance *transitoire* et *intermédiaire* entre le marché et la hiérarchie (dans le même sens, *cf*., par exemple, Chesnais 1996). La morphologie du réseau est décrite d'une façon claire, et peut être qualifiée de *faiblement* verticale. Le rôle de chaque agent à l'intérieur du réseau est précisé dans une perspective normative ;
– les fondements de la formation et de la stabilité des réseaux restent microéconomiques. Plus précisément, aucune référence aux caractéristiques de l'environnement institutionnel n'est appelée à ce sujet ;
– Bouvier-Patron exclut de son champ d'analyse les questions relatives à la géographie des réseaux ;
– la coopération entre agents est clairement orientée vers la production de ressources économiques nouvelles. La coopération permet cette création par synergie de capacités autrefois séparées (Coombs *et al*. 1996).

2.2 Le développement d'asymétries relationnelles dans les réseaux

Pour rester cohérent avec l'argument dans lequel s'insère l'utilisation de la notion de confiance, il convient d'insister sur une dimension de la morphologie des réseaux d'alliances et de partenariat absente des écrits de Bouvier-Patron : la *localisation* des agents des réseaux peut *également* s'analyser au regard des complémentarités productives qui existent entre eux. Or, comme nous l'avons vu dans la première section, cet aspect est important à prendre en compte dans l'étude des processus de R&D pharmaceutiques.

Antonelli (1995) analyse ces complémentarités en termes d'externalités technologiques[13]. La *proximité spatiale* entre les agents dans les *réseaux technologiques* entre en jeu dans les transferts d'informations, de connaissances et de compétences, un renforcement des effets de réputation, et des capacités des firmes à générer et à diffuser des changements technologiques. Les agents de ces réseaux peuvent être structurellement asymétriques, en termes de marché, de taille, de structure, et de technologie. Ces asymétries engendrent des capacités différenciées à valoriser l'appartenance aux réseaux. Ces capacités différentes peuvent être

[13] « [*Technological externalities are*] *the direct effects on the technological capacity of each firm produced by the complementarity and interrelated R&D activities on the technological learning of other firms* » (p.135).

sources d'*asymétries de type comportemental se développant de façon endogène dans les relations* : certains agents peuvent adopter des comportements opportunistes lors de la mise en commun des connaissances. L'adhésion à ce type de réseau résulte donc d'un arbitrage, pour chacun des agents, entre les externalités technologiques positives et les coûts potentiels de l'asymétrie comportementale.

D'autre part, *les conditions présidant à la viabilité du réseau sont plus explicitement étudiées* : dans un contexte de changement technologique, la viabilité repose sur la résolution de problèmes portant sur la nature du changement technologique (*générique* ou *localisé*)[14], et concerne la complémentarité et la compatibilité entre innovations d'une part, et entre ces innovations et les bases de connaissances existantes d'autre part.

La gestion de la viabilité s'effectue souvent au sein de *clubs*, *comités* ou *consortiums*. Ces institutions, par ailleurs présentes dans l'ensemble des industries intensives en R&D, ont pour objectif de créer des contextes favorables à la socialisation des connaissances et à l'apprentissage interactif entre leurs membres (Cassier et Foray 1999). Ci-dessous sont présentées leurs caractéristiques essentielles.

i) Elles ont pour mission de standardiser les connaissances pour faciliter la coordination entre leurs membres et stimuler la création de connaissances nouvelles, et ce de manière concertée et collusive (Cassier et Foray 1999). A partir de là peut se définir au sein de ces institutions un ensemble d'opportunités technologiques susceptible d'être exploité (collectivement et individuellement) par leurs membres. Cette perspective d'*autorégulation* nécessite par ailleurs les explicitations suivantes : qui définit leurs règles de fonctionnement ? Qui en bénéficie ? Qui est en charge de les faire appliquer ? Qui détermine si un membre les a détournées ? Quelles formes peuvent prendre les éventuelles sanctions, et comment sont-elles effectivement mises en œuvre ?

ii) Leur cadre de fonctionnement peut être caractérisé par les objectifs des agents initiateurs, la nature des problèmes techniques, organisationnels et commerciaux à résoudre, et l'importance des moyens mis en commun. Lorsque l'on analyse leur fonctionnement, d'un point de vue interne à l'institution, on insiste sur les modalités des processus de négociation, sur la répartition des tâches et sur la qualité technique des solutions définies en commun. D'un point de vue externe, on insiste davantage sur la pression temporelle liée à la définition de ces solutions et sur les modalités de diffusion effective de celles-ci. Ces points de vue interne et externe ne sont pas toujours compatibles, ce qui nécessite certains arbitrages, notamment entre le degré d'ouverture de l'institution (nombre de parties prenantes, aire de diffusion des résultats générés) et son horizon temporel. *Les modes de fonctionnement effectifs de ces institutions et les solutions qu'elles proposent reflètent, en quelque sorte, les arbitrages effectués entre ces différents points de vue*. Cassier et Foray (1999), à partir de huit études monographiques de consortiums de recherche en biotechnologie, remarquent que certains d'entre eux procèdent d'une mutualisation faible de la recherche associée à une appropriation disjointe par les différents membres de ses résultats, alors que d'autres procèdent d'une mutualisation forte associée à une collectivisation de la propriété des résultats. Par exemple, Cassier (1998) étudie l'invention de règles de «*bonne conduite*» écrites par les participants à un consortium de recherche européen en biotechnologie. Ce programme Bridge porte sur les

[14] Un changement technologique *générique* « *affects general physical principals and relationships that are common to carry specific techniques* » ; un changement technologique *localisé* se produit lorsque « *a new technology affects the efficiency of one technique of production as defined by its factor intensity, but not the others* », Antonelli 1995, p.1).

enzymes lipasiques d'intérêt industriel et réunit cinq grandes firmes concurrentes[15], une ESB et seize laboratoires de recherche publics. La viabilité de cette structure coopérative, dont la nouveauté réside dans l'utilisation de règles rendues nécessaires par la concurrence interfirmes, se heurte à trois types de difficulté. Les membres du consortium doivent ainsi : *i*) concevoir des contrats ou des *guidelines* communément admis par les participants, c'est-à-dire capables de stimuler le partage des données et la création collective tout en garantissant un certain degré de protection individuelle ; *ii*) concilier la priorité de publication qui motive les chercheurs académiques et un droit de réservation des résultats demandé par les industriels ; et, en raison de l'intégration grandissante de la science et du marché, *iii*) gérer des situations hybrides dès lors que l'on recourt à deux modes de jugement des résultats de l'activité de recherche (par les pairs et par le marché). Concernant la *gestion des connaissances*, Cassier (1998) note que les règles du consortium Lipases instaurent un mécanisme de diffusion concentrique des données qui permet de conjuguer, dans le temps, *la réservation des résultats dans le cadre d'une équipe restreinte, le partage des données dans cet espace collectif*, puis leur publication rapide. Emerge dans ce type de consortiums une nouvelle catégorie de bien, les « *données de réseau* », qui présente la particularité de conjuguer certains aspects des biens publics et des biens privés (Arrow 1994). Ces données sont partagées afin de stimuler l'invention collective, le temps de la recherche, mais *elles ne sont pas accessibles aux non-membres*.

iii) Ces institutions constituent également des lieux où les asymétries comportementales peuvent se révéler et, potentiellement, se résorber. Selon Cassier (1998), une condition à la viabilité de ces institutions est de faire participer les membres le plus en *amont* possible des programmes de recherche. Cela affaiblit ainsi les conflits pouvant naître des différences d'intérêt sur les délais de diffusion des données à l'extérieur de celles-ci. Lorsque ces institutions sont à l'initiative d'agents économiques privés, au-delà des garanties contractuelles obtenues par chacun des membres délimitant la dissémination des connaissances apportées et créées, des mécanismes d'incitations parallèles mis en place par les coordinateurs pour appuyer la coopération reposent sur l'existence de *transferts* entre membres (Rothschild 1998), ou *paiements compensatoires* (*side-payments*). Swann (1994) insiste sur le caractère le plus souvent informel que prennent ces compensations : « *Explicit side-payments are probably rare, and would tend to be viewed with suspicion by antitrust authorities. The standards institution encourages informal give and take - where one party concedes ground on one issue in (trusting) expectation on being compensated on another issue* » (p.249). De fait, ces compensations peuvent prendre des formes multiples difficiles à identifier techniquement, ce qui induit des risques de cartellisation que les autorités antitrust cherchent à prévenir. Pour éviter tout risque de suspicion, les membres de ces institutions, lorsqu'elles sont implantées aux Etats-Unis, peuvent éventuellement rechercher une *immunité antitrust* (Pitofsky 1998) par un enregistrement au *National Cooperative and Research Production Act*. Cependant, dans ce cas, la composition de ces institutions doit être révélée publiquement, ce qui peut aller à l'encontre des intérêts de certains membres dans le sens où cela révèlerait à leurs concurrents un engagement technologique et un positionnement stratégique (Updegrove 1994).

[15] Les enzymes lipasiques sont des protéines dont la particularité est de dégrader les corps gras. Elles intéressent en particulier les industries agroalimentaire, chimique et pharmaceutique. Les firmes impliquées dans le projet, hétérogènes en termes de production et d'utilisation de telles protéines, appartiennent à ces différentes industries.

iv) Ce mode de coordination peut, en fonction des problèmes spécifiques posés :

– s'appliquer à différentes étendues (concernant l'ensemble ou une partie des membres du réseau d'alliances et de partenariat). Les problèmes peuvent par ailleurs être décomposés en sous-programmes donnant naissance à autant de comités réunissant les membres compétents pour chacun[16] ;
– servir d'interface *entre* les réseaux, souvent à l'initiative des pouvoirs publics (Joly et Mangematin 1996). En règle générale, il est admis que les connaissances et les capacités engendrées par le monde académique apparaissent avant que les utilisateurs potentiels n'en définissent les opportunités commerciales. Ces institutions peuvent faciliter une interaction industrie-université sur un mode plus ouvertement entrepreneurial. Par exemple, Briancard (2000) étudie les mécanismes d'incitation et de coordination échafaudés par les pouvoirs publics français pour créer un « *espace d'innovation* » en génomique et en biotechnologies. Cet *espace* associe des firmes pharmaceutiques, des ESB, des centres de recherche publics et des services cliniques à tous les stades d'élaboration et de diffusion des produits de la recherche. Les politiques scientifiques et technologiques au Royaume-Uni dans ces domaines suivent une logique similaire (Sharp 1996).

Pour résumer, la proximité approchée également en termes de complémentarité d'actifs, de compétences et de logique contractuelle permet de préciser les conditions au suivi et à la viabilité des relations multi-agents. Ces éléments définissent ce que nous appellerons une *proximité organisationnelle* entre les parties prenantes. Les contributions examinées plus haut insistent : *i*) sur les difficultés à obtenir dans ce cadre une relation symétrique entre partenaires (en termes de comportements) ; *ii*) sur la multiplicité des morphologies contingentes des réseaux (verticale, horizontale, transversale), qui peuvent potentiellement s'imbriquer ; et *iii*) sur la multiplicité des modes effectifs de fonctionnement de ces réseaux.

L'intérêt d'une approche en termes de proximité organisationnelle est de compléter l'analyse proposée par Bouvier-Patron, tout en se démarquant de la dimension normative de la morphologie des réseaux présente dans cette dernière. Cette approche est précisée dans la sous-section suivante.

2.3 La proximité organisationnelle dans l'industrie pharmaceutique

Si l'on suit Powell *et al.* (1996) et Powell (1996), la structure coopérative décrite par Bouvier-Patron pourrait caractériser de façon adéquate une part importante des modalités des relations actuelles entre firmes pharmaceutiques, universités et firmes biotechnologiques. Comme Bouvier-Patron, Powell développe une analyse détaillée des formes alternatives de collaboration entre agents et de leurs dynamiques. « *The growth of collaborative ventures in biotech has rendered organizational boundaries permeable, and much of the "action" take place in joint activities where on-going learning is a sustaining force. Partners learn to rely on one another out of mutual need and an anticipation of the benefits of continued interaction. By taking a long-term view and practicing mutual forbearance, partners overcome suspicion and the tendency to defect from a relationship when the going gets tough or the rewards look too promising to share* » (Powell 1996, p.220). Appliquée à ce type

[16] Cependant, cette décomposition peut révéler une volonté des membres impliqués dans chaque sous-programme de développer des solutions spécifiques non immédiatement divulguées à l'ensemble de l'institution. Cela relève d'un *compromis* permettant la définition de plusieurs « *espaces de recherche réservés* » et d'un « *espace de recherche collectif* » (Cassier 1998, p.708).

d'industrie, l'émergence de cette « *symbiose* » résulte du développement des biotechnologies et de la rareté des ressources dans le monde académique.

Cependant, ces auteurs remarquent que la recherche de symbiose est un motif parmi d'autres de communication entre les firmes pharmaceutiques, de biotechnologie et les centres de recherche publics. Ces différents agents peuvent élaborer des stratégies de positionnement en vue d'avoir accès aux découvertes multiples engendrées par les autres sans pour autant promouvoir une création commune de ressources. Cette optique correspond à une «*course à l'apprentissage* ». Dans ce cas, le réseau peut quelquefois prendre forme de façon non intentionnelle du fait de l'existence de collaborations indépendantes. Plus précisément, les contours du réseau ne sont pas toujours le résultat de l'action volontaire de l'agent coordinateur, *ce qui pourrait être, de son point de vue, une source d'un manque de viabilité de ce réseau*.

Une approche en termes de proximité organisationnelle, comme envisagée dans la sous-section précédente, ne peut en définitive faire l'impasse sur l'analyse de ces soubassements comportementaux. Cette approche est discutée à partir de l'étude : *i*) de la verticalisation limitée du *bloc de compétences biotechnologique* (2.3.1) ; et *ii*) de la place et du rôle particulier des *star scientists* dans la structure de ces réseaux (2.3.2).

2.3.1 La verticalisation limitée du bloc de compétences biotechnologique

Il s'agit, par la notion de *bloc de compétences*, de relever les synergies, dites *externes*, qui se développent dans les relations interfirmes, et dont les sources résident dans les compétences individuelles intangibles, plutôt que dans la dimension physique des productions (Eliasson et Eliasson 1996) [17].

Dans le cas particulier du bloc de compétences biotechnologique, les grandes firmes pharmaceutiques ont des capacités limitées à générer des innovations radicales, mais une forte capacité à améliorer de façon incrémentale les produits et procédés existants. A l'inverse, les petites firmes de biotechnologie ont une propension à élaborer des innovations radicales, mais ont une faible capacité à exploiter ces découvertes d'une façon industrielle. L'existence d'un marché intermédiaire entre les grandes firmes pharmaceutiques et les firmes de biotechnologie pourrait être un facteur assurant la viabilité du bloc de compétences biotechnologique. Plus précisément il *devrait* permettre d'augmenter à la fois la pression concurrentielle dans cette industrie et les incitations à innover. Les auteurs constatent que cette structure intermédiaire est absente du bloc de compétences biotechnologique, sans pour cela que la viabilité des relations entre partenaires soit remise en cause. Cette *verticalisation limitée* s'explique, selon ces auteurs, d'une part parce que la taille optimale des unités de recherche est généralement faible, et d'autre part parce que le transfert d'innovations peut s'effectuer efficacement par des accords de licence. En définitive, la morphologie particulière de ces relations suffirait à *garantir* la viabilité du bloc de compétences biotechnologique.

Un aspect de ces synergies externes doit être souligné. La division du travail au sein du bloc de compétences biotechnologique relève grandement de la distinction entre *exploration* et *exploitation*, et les mécanismes contractuels en usage ont pour but principal d'internaliser les externalités technologiques et informationnelles engendrées par l'activité de recherche. Dans

[17] Un bloc de compétences se définit de la façon suivante : « *It is the total infrastructure needed to create (innovation), select (entrepreneurship), recognize (venture capital provision), diffuse (spillovers) and commercially exploit (receiver competence) new ideas in clusters of firms* » (Eliasson et Eliasson 1996, p.14).

ce cadre, les engagements entre les parties, quelle que soit la place que l'on accorde à la notion de confiance dans l'analyse, se doivent d'être contractualisés de façon explicite (Brousseau *et al*. 1996, p.7).

2.3.2 Place et rôle des star scientists *dans les réseaux*

A partir du moment où les principales découvertes scientifiques potentiellement porteuses d'innovation sont réalisées par un nombre relativement limité de *star scientists* (Zucker *et al*. 1994a, 1994b), les agents coordinateurs centrent leurs stratégies sur ce type d'agent. Il existe une relation symbiotique entre les progrès réalisés dans la recherche fondamentale et le rôle des *stars* dans le développement des réussites commerciales. La distinction faite par Henderson (1994) et Henderson et Cockburn (1994) entre *component competence* et *architectural competence*[18] est utile pour expliquer la capacité des grandes firmes pharmaceutiques à conserver leur degré d'innovation dans ce contexte. Les firmes pharmaceutiques interagissent avec les *star scientists* par l'intermédiaire de collaborateurs scientifiques. Ces derniers constituent une expertise spécifique à la firme dans de multiples disciplines particulières (*component competence*). La performance relative de la firme pharmaceutique est liée à sa capacité à accéder aux nouvelles connaissances extérieures et à intégrer de façon cohérente ces connaissances d'origines diverses à l'intérieur de la firme (*architectural competence*).

L'existence de complémentarités fortes entre les deux types de compétence relativise l'impact potentiellement négatif de la présence d'*agents-relais* du point de vue des agents coordinateurs. D'une part, la formation d'un ensemble de *réseaux d'alliances croisés* (Powell *et al*. 1996), dans lequel des *star scientists* – qu'ils appartiennent à des universités ou à des ESB – coopèrent simultanément avec plusieurs grandes firmes pharmaceutiques, n'élimine pas la spécificité des prestations fournies par ces agents ou, plus précisément, n'élimine pas la *spécificité des modalités d'absorption de ces prestations* (Cohen et Levinthal 1990). D'autre part, l'existence de ces agents ne nuit pas nécessairement à la viabilité des relations partenariales au sens où, même s'ils contribuent à accélérer la circulation des connaissances *entre* les réseaux, les capacités à découvrir et à commercialiser des médicaments vedettes (*block-busters*)[19] restent en partie cumulatives, et peuvent être une source d'hétérogénéité persistante entre les grandes firmes pharmaceutiques (Gambardella 1995).

Pour résumer, les approches listées dans cette section, dans leur dimension normative, supposent qu'il doit exister une congruence forte entre les dimensions de la proximité (organisationnelle, relationnelle, spatiale) dans les processus de R&D pharmaceutiques pour que la viabilité de ces processus soit assurée. Cependant, il est nécessaire de prolonger l'analyse lorsque des *décalages* entre ces dimensions, liés au développement d'asymétries comportementales dans les relations, sont considérés, c'est-à-dire lorsque l'on se situe plus explicitement dans une optique de *course à l'apprentissage* entre les membres d'un même réseau.

---

[18] *Component competence* : « *The local abilities on knowledge that are fundamental to day-to-day problem solving* » ; *architectural competence* : « *The ability to use these component competences, to integrate them effectively and to develop fresh* component competencies *as they are required* » (Henderson et Cockburn 1994, p.65).

[19] Les *block-busters* sont des médicaments de prescription – en nombre très *restreint* par rapport au total de ce type de produits commercialisés – dont le chiffre d'affaires cumulé dépasse les 500 millions de dollars. Etant donnés la durée (entre 10 et 15 ans) et le coût (en moyenne 200 millions de dollars) nécessaires à la mise au point d'un médicament innovant quelconque, la découverte de ce type de produits constitue un déterminant essentiel de la capacité des grands groupes pharmaceutiques à *renouveler* leur portefeuille de médicaments.

2.4 Vers une fermeture des réseaux d'alliances en R&D ?

Certaines firmes pharmaceutiques procèdent depuis le milieu des années 1990 à un *recentrage* de leur portefeuille d'activités dans les *sciences de la vie*[20]. Cette stratégie s'appuie sur la recherche de synergies fortes entre les différents segments le composant. Cette orientation est notamment constatée dans certains grands groupes leaders, tels que Aventis, Novartis, Ciba-Sandoz ou Monsanto. Au niveau de la R&D, l'originalité de la structure de ces groupes tient au fait que les synergies émergent de l'utilisation commune d'un cœur de compétences bien défini. La maîtrise scientifique et technique des méthodes issues des nouvelles biotechnologies constitue le *socle de compétences* de ce *métier*. Ces dernières s'insèrent dans des lignes d'activités dont l'objectif réside dans la mise au point de produits directement issus des besoins du marché. Le recentrage s'inscrit alors dans une dimension transversale et globale du processus de R&D où la dimension ubiquitaire des biotechnologies s'affirme de plus en plus (*cf*. Perrochon 2000a)[21]. En parallèle, on assiste à un « *mouvement lent mais perceptible d'autonomisation des sociétés de biotechnologie vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques, les modalités coopératives s'effectuant de plus en plus entre partenaires capables de vivre séparément* » (Hamdouch et Depret 2000, p.27). Ce dernier mouvement peut traduire : *i*) un moindre désintérêt de la part des ESB à adopter des comportements moins coopératifs dans la relation ; et, plus largement, *ii*) une moindre désincitation à la rupture pour chacun des partenaires.

Dans cette perspective, les relations qu'entretiennent les firmes pharmaceutiques avec leurs partenaires tendent à se modifier. Pour tenter d'appréhender ces modifications, nous partons du postulat suivant : les firmes pharmaceutiques perçoivent de plus en plus, dans ce contexte, l'ouverture des réseaux comme une source de manque de viabilité de ceux-ci. Dans cette optique de course à l'apprentissage, la logique sous-jacente au recours à des modalités stratégiques de consolidation et de stabilisation des réseaux d'alliances par les agents coordinateurs peut être précisée. Ces stratégies de consolidation doivent *succéder logiquement* en importance relative, du point de vue des agents coordinateurs, aux stratégies de préemption de partenaires *si* elles sont comprises comme étant le *résultat* :

– d'une révélation et d'une exploitation effectives des complémentarités d'actifs et de compétences des partenaires, *et* ;
– d'une *concurrence intra-réticulaire* accrue au sein de laquelle chaque membre du réseau cherche à se positionner dans le but de modifier à son avantage les capacités relatives à tirer partie de l'appartenance au réseau[22].

[20] Le concept de sciences de la vie reste flou – tant du point de vue des analystes que de celui des industriels – quant aux différentes dimensions qui le composent. On peut tout de même en donner une définition liminaire en se basant sur l'interprétation générale qu'en font les industriels de la santé. Ainsi, les sciences de la vie constituent un *métier* de base regroupant trois secteurs d'activités : la pharmacie, la santé animale et la santé végétale.

[21] La question n'est pas de savoir ici si les modalités de cette stratégie de recentrage portent sur l'ensemble des segments des sciences de la vie ou sur une partie de ceux-ci. Certains groupes cherchent ainsi à se désengager de leur segment agrochimie (effectif chez Novartis, en projet chez Aventis).

[22] La dynamique concurrentielle dans l'industrie pharmaceutique peut être décrite selon les modalités suivantes : *i*) une course à la formation des réseaux entre agents coordinateurs ; *ii*) une course à la consolidation / stabilisation des réseaux ; *iii*) une concurrence interne aux réseaux dans le but d'en modifier les positions relatives (« *concurrence intra-réticulaire* ») ; et *iv*) une concurrence entre les réseaux (Hamdouch et Depret 2000).

Au niveau du processus de régulation intra-réticulaire, les chercheurs s'affirment comme des acteurs économiques à part entière au sens où ce sont eux qui élaborent les «*règles de bonne conduite*», à l'écart des services juridiques des firmes ou des centres de recherche publics engagés dans les projets. Cassier (1996) souligne par ailleurs l'importance des régulations locales en matière de propriété intellectuelle, en complément des dispositifs contractuels ou juridiques plus généraux. Il démontre *l'existence d'une pluralité des normes locales de gestion des connaissances*, incluant une *grande variété de compromis* entre les sphères privée et publique, ce qui tend à réduire l'hypothèse de l'omniprésence des normes mertoniennes de la « *science ouverte* », détachées des intérêts économiques et des applications industrielles (Merton 1973). Ainsi, les chercheurs gèrent couramment *plusieurs degrés de confidentialité* de leurs données, qui vont : *i*) de la confidentialité des données de laboratoire en cours de validation ou qui ont un intérêt industriel potentiel ; *ii*) à la divulgation de données dans des réseaux de partenaires proches ; et *iii*) à la publication dans des revues scientifiques. Cela va à l'encontre des présupposés de Dasgupta et David (1994) en matière d'efficience économique de telles structures coopératives sur le long terme[23] et plaide pour une hétérogénéité des manières de faire de la science (Pestre 1997).

L'occurrence simultanée et actuelle de ces éléments est avérée dans l'industrie pharmaceutique (*cf*. Hamdouch et Depret 2000, Maupertuis 1999). Une interprétation en termes de course à l'apprentissage conduit en définitive à émettre l'hypothèse *qu'une part importante des modifications émergentes prévalant dans l'organisation des processus de R&D pharmaceutiques correspond à une dynamique endogène* réactive *impulsée par les agents coordinateurs*. Ainsi, dans cette optique, les agents coordinateurs se livreraient actuellement à des *ajustements graduels de la proximité organisationnelle* dans leurs réseaux d'alliances et de partenariat en vue d'en contrôler plus strictement leurs contours et, par là, de pérenniser leurs prérogatives dans la gestion de leur R&D. Dans cette *tendance à la fermeture des réseaux d'alliances en R&D,* ces firmes chercheraient à obtenir de façon plus radicale une captation exclusive des résultats générés, ce qui se traduirait, sans aller jusqu'à envisager un retour à l'autonomisation de ces réseaux, soit par un renforcement des clauses relatives à la diffusion des découvertes, soit, plus brutalement, par l'accélération d'un mouvement d'intégrations verticales sélectives de certaines *start-up* considérées comme stratégiques.

Les exemples des groupes Rhône-Poulenc Rorer et Glaxo-Wellcome sont intéressants à rapporter pour relever la diversité des formes que peuvent prendre ces ajustements organisationnels, qui doivent de fait se comprendre en rapport avec les expériences passées en matière d'organisation de la R&D de chacun de ces groupes. Celles-ci sont également reportées succinctement.

L'évolution récente de l'organisation de la recherche de Rhône-Poulenc Rorer – aujourd'hui fusionné avec Hoechst Marion Roussel dans le groupe Aventis – peut être décrite de la façon suivante. Son secteur d'activités *Pharma* s'appuie sur ses dix principaux centres de recherche répartis dans le monde et entend optimiser les partenariats académiques et industriels. Avec sa division *RPR Gencell* (créée en 1994), réseau technologique de 18 partenaires publics (instituts de recherche et universités) et privés (entreprises spécialisées en biotechnologie), Rhône-Poulenc Rorer opte pour une organisation décentralisée et transversale de la recherche et se place parmi les leaders mondiaux de la thérapie génique. Par ailleurs, l'innovation en

[23] Selon ces auteurs, le développement des relations industrie – université peut engendrer, d'une part une restriction accrue à la libre circulation des résultats académiques (et par là une remise en cause progressive du système de la « *science ouverte* »), et d'autre part un risque de voir de plus en plus de programmes de recherche académiques impulsés par une logique industrielle.

produits et en procédés constitue l'axe stratégique majeur de Rhône-Poulenc. La direction scientifique du groupe se fixe pour objectif de favoriser et développer les *synergies* en matière de recherche entre les structures décentralisées au sein des divisions. Dans cette perspective, Rhône-Poulenc crée en 1997 RP Technologie. Au service des divisions, cette société intègre l'ensemble des moyens communs technologiques localisés en Europe, en Amériques du Nord et du Sud, et en Asie/Pacifique, et intervient sur tout ou partie du processus d'industrialisation. Il s'agit d'optimiser le passage du laboratoire à l'unité de production. RP Technologie prépare ainsi l'évolution des nouveaux métiers en menant des programmes de R&D décidés et partagés par l'ensemble des Secteurs. Bien que les termes généraux des projets de recherche sont fixés *a priori* par Rhône-Poulenc Rorer, les partenaires restent ensuite libres d'organiser et de poursuivre leurs activités dans des trajectoires de recherche respectant le cadre imparti par le contrat. De plus, la viabilité des relations est renforcée par des échanges réguliers de personnels scientifiques qui tendent à intensifier la circulation des connaissances dans le réseau (Perrochon 2000a).

Albertini et Butler (1995) montrent de leur côté comment le groupe britannique Glaxo, dans les années 1980, a su s'adapter à l'évolution rapide de son environnement technologique et institutionnel, grâce à une stratégie de *soft-networking* (Hastings 1993). Le *soft-networking* consiste en l'élaboration d'un réseau technologique et relationnel dense impliquant des acteurs économiques (grandes firmes pharmaceutiques, *start-up* biotechnologiques et informatiques) et institutionnels (centres de recherche publics, hôpitaux, *Health Management Organizations*[24]). En définitive, ce type de stratégie a permis à Glaxo-Wellcome[25] (GW) de se forger une réputation de rigueur scientifique, rendant possible l'émergence de comportements de réciprocité entre la firme et les universités. D'autre part, l'image du groupe facilite la coopération avec les ESB du fait des relations qu'entretient le groupe avec les autorités chargées de l'agréation des médicaments. Solidement intégré sur le sol américain, GW est parvenu à obtenir ses autorisations de mise sur le marché en un minimum de 10 mois, sachant que la durée de la procédure imposée par la *Food and Drug Administration* est normalement comprise entre deux et trois ans (Perrochon 2000a).

Cette stratégie se concrétise actuellement dans la volonté des responsables de présenter le groupe comme une « *compagnie globale* ». Dans cette optique, GW doit devenir une compagnie : (*i*) maîtrisant l'ensemble des activités le long de la chaîne de l'innovation ; (*ii*) capable d'anticiper et de répondre aux progrès scientifique et technologique et aux pressions économique et sociale ; (*iii*) efficace dans la captation et l'intégration des nouvelles technologies caractérisant la R&D de « *3ème génération* » (la génétique, la robotique, les techniques de miniaturisation et l'informatique) ; (*iv*) plus proche de ses clients, qu'ils soient patients, médecins ou prestataires de services ; enfin, (*v*) « *citoyenne* » en participant aux débats de société relatifs à la bioéthique. Cette « *gestion globale de la maladie* » (mise en œuvre notamment par l'intermédiaire de sa filiale Affymax) consiste à mettre au point un suivi thérapeutique concernant les différentes phases de la gestion clinique d'une pathologie donnée[26].

[24] Les HMOs représentent l'équivalent de centrales d'achat de médicaments et travaillent pour le compte des grandes compagnies qui financent la protection sociale aux Etats-Unis. Ces HMOs, qui se sont institués comme gestionnaires des dépenses pharmaceutiques, recommandent aux médecins et aux grossistes des listes de médicaments jugés d'un bon rapport qualité-prix en exigeant des laboratoires pharmaceutiques des remises de prix substantielles pour y faire figurer leurs produits en priorité.

[25] Glaxo acquière la société britannique Wellcome en 1995 et devient cette année-là le premier groupe pharmaceutique mondial.

[26] Dans les domaines de l'asthme et du SIDA, GW tente ainsi de proposer une complémentarité de ses produits avec les solutions qu'elle développe en anesthésie, adaptable à divers types de population. Pour le SIDA plus

CONCLUSION

Nous nous sommes penchés dans cet article sur le statut des notions de confiance et de proximité dans l'explication de la dynamique de la R&D dans l'industrie pharmaceutique. Nous avons tout d'abord montré qu'il existait une multiplicité des explications du rôle de la connaissance comme source de rapprochement entre agents économiques et institutionnels asymétriques. Contrairement à la littérature récente, qui insiste davantage sur l'importance de la connaissance tacite dans ce type de rapprochements, nous montrons que l'élément stratégique qui engendre ces derniers réside dans la manipulation de la connaissance codifiée. Ensuite, la nature des relations entre ces agents repose de manière déterminante sur une contractualisation explicite (tant au niveau de la production que de l'appropriation et de la diffusion des connaissances). Dans ce cadre, la notion de confiance acquière un statut explicatif particulier qui repose sur l'analyse d'un processus d'apprentissage mutuel des personnalités des parties contractantes, processus qui se traduit par des transformations comportementales dans le suivi de la relation. Or, ces transformations peuvent être ambivalentes, dans le sens où, si elles peuvent permettre d'aboutir à une spécificité et à une valorisation importante des productions communes, elles n'impliquent pas *a priori* l'absence : *i*) de comportements opportunistes dans l'utilisation des ressources mises en commun ; et *ii*) de développement d'actions coercitives de la part des acteurs coordinateurs des réseaux.

Pour préciser ce statut, une approche complémentaire en termes de *proximité* s'est avérée nécessaire. Il s'est agi de relever les différentes dimensions de cette notion (spatiale, relationnelle, organisationnelle et cognitive) et leurs champs d'application pertinents. Dans ce cadre, la référence à la notion de confiance révèle le plus souvent une perspective supposant l'existence d'une congruence entre les dimensions spatiale, relationnelle et organisationnelle de la proximité dans l'analyse des processus de R&D pharmaceutiques. Ou, ce qui revient au même, le développement d'asymétries comportementales dans le suivi de la relation révèle la possibilité d'un manque de congruence entre ces dimensions à la source d'une moindre viabilité de ces processus. Une théorie appréciative des processus de R&D fondée sur la notion de proximité est utile dans la mesure où elle permet de prédire que ce décalage est un déterminant essentiel d'un mouvement dans les trajectoires d'interaction entre les agents participant à ces processus[27]. Les conditions pour que ce décalage existe sont actuellement observées. A partir de là, on peut : *i*) interpréter ce décalage comme la conséquence d'un processus de *concurrence intra-réticulaire* ; et *ii*) envisager alors une tendance de la part de certains groupes pharmaceutiques à *fermer* leur réseau d'alliances en R&D, traduisant en somme un ajustement graduel de la proximité organisationnelle entre les membres de ces réseaux à l'initiative de leurs agents coordinateurs.

De fait, les éléments suivants doivent être appelés pour étendre l'analyse au niveau des processus globaux d'innovation dans l'industrie pharmaceutique :

– il convient de s'intéresser à la gestion par les firmes pharmaceutiques des *moments institutionnels clés* intervenant le long des processus d'innovation (les procédures réglementaires relatives au dépôt du brevet d'une part, et à l'agréation du médicament d'autre

spécifiquement, cette stratégie passe par la participation à un programme international d'éducation sur le HIV (« *Positive Action* »). Ce travail avec les associations concernées permet d'être plus en phase avec les besoins et les attentes des patients et de pérenniser ses relations avec le monde académique et les autorités réglementaires.

[27] Pour une représentation analytique de ces trajectoires d'interaction dans les processus d'innovation des industries intensives en R&D, *cf.* Hamdouch et Perrochon (2000).

part). Cette gestion s'inscrit dans un environnement difficile à interpréter et se traduit par une *obligation de réactivité* de la part des grandes firmes pharmaceutiques ;
– cette *obligation* passe par l'adoption d'une stratégie de *veille thérapeutique*, qui consiste en un élargissement du métier vers la prestation de services aux clients, et qui vise en une remontée de l'information de l'aval vers l'amont du processus d'innovation. Cette veille thérapeutique vient compléter les stratégies traditionnelles de veille technologique. Elle implique un *besoin de proximité* avec d'autres types d'agents institutionnels, notamment les autorités réglementaires, les hôpitaux et les *Health Management Organizations* (HMOs, pour le cas spécifique des Etats-Unis) ;
– le marché pharmaceutique n'est pas un marché unifié. Il est caractérisé par une multitude de sous-marchés qui correspondent à des niches appartenant à des classes thérapeutiques bien définies et qui représentent le niveau auquel se dévoile la concurrence pertinente. Ainsi, si la structure de l'industrie pharmaceutique apparaît encore largement fragmentée – par rapport aux structures observées dans l'ensemble des industries intensives en R&D –, et ce malgré les vagues récurrentes de fusion / acquisition, la concentration au niveau des classes thérapeutiques est, quant à elle, beaucoup plus importante.

Nous proposons par ailleurs de synthétiser l'ensemble de ces éléments dans un modèle formel de *course à l'agréation* et de *gestation technologique* (Perrochon et Lebert 2000). Ce modèle, qualifié de *course d'orientation par équipe*, a pour objectif d'expliciter la façon dont les phénomènes de préemption, à l'intérieur d'une classe thérapeutique donnée, se révèlent au cours de la compétition préindustrielle et classent les agents coordinateurs en termes de *timing* d'agréation (optique de course) mais également en termes de part de marché (optique de gestation technologique). Par l'observation des différences entre les dates d'agréation et entre les *valeurs intrinsèques*[28] des produits innovants en concurrence, des configurations de préemption peuvent être déterminées. Les plus intéressantes sont sans doute celles qui mettent en évidence un phénomène d'*excès d'inertie* : le succès de l'introduction sur le marché d'un médicament réellement innovant peut être remis en cause du fait d'une agréation tardive[29]. L'un des intérêts des résultats de ce modèle est d'interpréter les stratégies de réaction des agents coordinateurs au regard des risques potentiels de préemption de la part de leurs concurrents, à la fois : *i*) au cours des phases de recherche fondamentale et de recherche appliquée (impact des relations des firmes pharmaceutiques avec les universités, les ESB et les *start-up* informatiques) ; *ii*) au cours des phases de développement et de test (impact des relations des firmes pharmaceutiques avec les autorités d'agréation et les centres spécialisés dans les procédures de test clinique) ; et *iii*) au cours des phases de production et de commercialisation (impact des relations des firmes pharmaceutiques avec les HMOs, les hôpitaux, les médecins, voire avec certains organismes à but non lucratif[30]).

[28] Chaque programme de recherche est guidé par un ensemble de critères défini par les autorités réglementaires (efficacité, sécurité), ensemble auquel correspond une *valeur intrinsèque minimale* d'un produit innovant pour que celui-ci puisse être agréé. La valeur intrinsèque d'un médicament innovant est révélée aux autorités lors des procédures de test.
[29] Le premier médicament innovant à avoir obtenu l'agréation sur un segment de marché particulier peut profiter d'une loyauté forte de la part des prescripteurs. Une situation sous-optimale se révèle lorsque cette fidélité empêche les médicaments innovants agréés ultérieurement d'obtenir des parts de marché significatives, quand bien même ces derniers prétendraient à des degrés d'efficacité et de sécurité plus élevés.
[30] On pourra se reporter au programme *Action TB* de Glaxo-Wellcome concernant la recherche de traitements contre les infections parasitaires et contre la malaria. Fondée en 1993, *Action TB* est une organisation en réseau originale entre la compagnie et des équipes de scientifiques britanniques, sud-africains et canadiens. Plus de 60 chercheurs sont directement financés par ce programme, placé en outre sous l'égide de l'OMS, *via* son programme de recherche sur les maladies tropicales.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ALBERTINI S., BUTLER J. (1995), "R&D networking in a pharmaceutical company : some implications for human resources management", *R&D Management*, vol.25, n°4, pp.377-393.

ANTONELLI A. (1995), *The economics of localized technological change and industrial dynamics*, Kluwer, Londres.

ARORA A., GAMBARDELLA A. (1994), "Evaluating technological information and utilizing it : scientific knowledge, technological capability, and external linkages in biotechnology", *Journal of Economic Behavior and Organization*, vol.24, n°1, pp.91-114.

ARROW K.J. (1994), "Methodological individualism and social knowledge", *American Economic Review*, vol.84, n°2, pp.1-9.

BELIS-BERGOUIGNAN M.-C. (1997), "Coopérations inter-firmes en R&D et contrainte de proximité : le cas de l'industrie pharmaceutique", *Revue d'Economie Industrielle*, n°81, pp.59-76.

BELIS-BERGOUIGNAN M.-C., CARRINCAZEAUX C. (1998), "Proximité et organisation de la R&D dans les industries automobile et pharmaceutique", *Industria* (à paraître).

BELIS-BERGOUIGNAN M.-C., CARRINCAZEAUX C., LUNG Y., LARRUE P. (1995), "Contrainte de proximité et organisation spatiale de la recherche-développement des firmes. Une approche sectorielle comparative : l'automobile et la pharmacie", *Recherche pour le Conseil Régional d'Aquitaine*, programme n°164-166.

BOUVIER-PATRON P. (1994), "L'application des concepts de « lock-in » et de « barrière à la mobilité » à une théorie des réseaux d'entreprises", *Revue Française d'Economie*, n°1, pp.205-237.

BOUVIER-PATRON P. (1996), "Un concept de réseau pour analyser l'organisation industrielle", in J.-L.RAVIX (dir.), *Coopération entre les entreprises et organisation industrielle*, CNRS Editions, Paris.

BRIANCARD A. (2000), "L'articulation science / innovation en France : dix ans d'action publique pour le développement de la génomique et des biotechnologies", *Cahiers de l'Innovation*, Programme CNRS "*Les enjeux économiques de l'innovation*", n°5.

BROUSSEAU E. (1996), "Contrats et comportements coopératifs : le cas des relations interentreprises", in J.-L. RAVIX (dir.), *Coopération entre les entreprises et organisation industrielle*, CNRS Editions, Paris.

BROUSSEAU E., GEOFFRON P., WEINSTEIN O. (1996), "Confiance, connaissances et relations inter-firmes", *Document de Travail du CREI*, Université Paris XIII.

BURCHELL B., WILKINSON F. (1997), "Trust, business relationships and the contractual environment", *Cambridge Journal of Economics*, vol.21, n°2, pp.217-237.

CASSIER M. (1996), "Les contrats de recherche entre l'université et l'industrie : les arrangements pour la production de biens privés, de biens collectifs et de biens publics", *Sociologie du Travail*, n°3, pp.377-390.

CASSIER M. (1998), "Le partage des connaissances dans les réseaux scientifiques : l'invention de règles de « bonne conduite » par les chercheurs", *Revue Française de Sociologie*, vol.39, n°4, pp.701-720.

CASSIER M., FORAY D. (1999), "The economics of high-tech consortia : case studies in bio-medical research", *Working Paper Colline*, n°2, IMRI, Université Paris-Dauhine.

CHESNAIS F. (1985), "L'industrie pharmaceutique dans la crise", *Revue d'Economie Industrielle*, n°31, pp.79-99.

CHESNAIS F. (1996), "Technological agreements, networks and selected issues in economic theory", in R.COOMBS, A.RICHARDS, P.P.SAVIOTTI, V.WALSH (eds), *Technological*

collaboration : the dynamics of cooperation in industrial innovation, Edward Elgar, Londres.

CHIESA V. (1996), "Separating research from development : evidence from the pharmaceutical industry", *European Management Journal*, vol.14, n°6, pp.638-647.

CHIESA V., MANZINI R. (1997), "Managing virtual R&D organizations : lessons from the pharmaceutical industry", *International Journal of Technology Management*, vol.13, n°5-6, pp.471-485.

COHEN W.M., LEVINTHAL D.A. (1990), "Absorptive capacity : a new perspective on learning and innovation", *Administrative Science Quarterly*, vol.35, pp.128-152.

COOMBS R., RICHARDS A., SAVIOTTI P.P., WALSH V. (1996), "Introduction : technological collaboration and networks of alliances in the innovation process", in R.COOMBS, A.RICHARDS, P.P.SAVIOTTI, V.WALSH (eds), *Technological collaboration : the dynamics of cooperation in industrial innovation*, Edward Elgar, Londres.

DASGUPTA P., DAVID P.A. (1994), "Toward a new economics of science", *Research Policy*, vol.23, n°5, pp.487-521.

DELAPIERRE M., MILELLI, C. (1998), *L'émergence d'oligopoles en réseau fondés sur la connaissance*, Rapport pour le compte du Comité *Entreprise*, Commissariat Général du Plan, mars.

DOSI G. (1982), "Technological paradigms and technological trajectories : a suggested interpretation of the determinants and directions of technical change", *Research Policy*, vol.2, n°3, pp.147-162.

DUMOULIN J. (1994), "Innovations pharmaceutiques et réglementation : le paradigme de l'explication", *Economie Appliquée*, vol.46, n°1, pp.101-126.

ELIASSON G., ELIASSON Å. (1996), "The biotechnological competence bloc", *Revue d'Economie Industrielle*, n°78, pp.7-26.

FREEMAN C. (ed.) (1984), *Design, innovation, and long cycles in economic development*, Royal College of Arts, Londres.

GAMBARDELLA A. (1995), *Science and innovation : the US pharmaceutical industry during the 1980s*, Cambridge University Press, Cambridge.

GAMBETTA D. (ed.) (1988), *Trust : making and breaking cooperative relations*, Basil Blackwell, Oxford.

HÅKANSSON P., KJELLBERG H., LUNDGREN A. (1993), "Strategic alliances in global biotechnology : a network approach", *International Business Review*, vol.2, n°1, pp.65-82.

HAMDOUCH A., DEPRET M.-H. (2000), "Coalitions industrielles, réseaux de firmes et dynamiques de concurrence – coopération dans les secteurs en cours de globalisation : le cas de l'industrie pharmaceutique", *Cahiers de la MSE*, Série Rouge, n°2000-24, Université Paris 1.

HAMDOUCH A., PERROCHON D. (1999), "Processus d'innovation, nature des relations interfirmes et dynamique sectorielle : le cas de l'industrie pharmaceutique", *Cahiers du CRIFES-MATISSE*, n°97, Université Paris 1, février.

HAMDOUCH A., PERROCHON D. (2000), "Les dynamiques d'interaction entre firmes dans les secteurs intensifs en R&D : un cadre d'analyse des principales configurations théoriques", in B.BELLON, A.PLUNKET, C.VOISIN (dir.), *Coopération industrielle : diversité et synthèse*, Economica, Paris (à paraître).

HASTINGS C. (1993), *The new organization : growing the culture of organizational networking*, McGraw-Hill, Londres.

HENDERSON R. (1994), "The revolution of integrative capability : innovation in cardiovascular drug discovery", *Industrial and Corporate Change*, vol.3, n°3, pp.607-630.

HENDERSON R., COCKBURN I. (1994), "Measuring competence ? Exploring firm effects in pharmaceutical research", *Strategic Management Journal*, vol.15, n°1, pp.63-84.

HOPKINS M.M. (1998), "An examination of technology strategies for the integration of bioinformatics in pharmaceutical R&D processes", *SPRU Electronic Working Paper Series*, n°32, University of Sussex,.

JOLY P.B., LEMARIE S., MANGEMATIN V. (1996), "Coordination de la recherche et apprentissage relationnel : une analyse empirique des contrats entre un organisme public de recherche et des firmes industrielles", *Mimeo ATOM*, Université Paris 1.

JOLY P.B., MANGEMATIN V. (1996), "Profile of public laboratories, industrial partnerships and organization of R&D : the dynamics of industrial relationships in a large research organization", *Research Policy*, vol.25, n°6, pp.901-922.

KARPIK L. (1996), "La confiance: réalité ou illusion ? Examen critique d'une analyse de Williamson", *Mimeo ATOM*, Université Paris I.

KENNEY M. (1986), *Biotechnology : the university-industrial complex*, Yale University Press, Londres.

KREPS D. (1990), "Corporate culture and economic theory", in J.E.ALT, K.A.SHEPSLE (eds), *Perspectives on positive political economy*, Cambridge University Press, Cambridge.

KUEMMERLE W. (1999), "Foreign direct investment in industrial research in the pharmaceutical and electronics industries : results from a survey of multinational firms", *Research Policy*, vol.28, n°2, pp.179-193.

LIEBESKIND J.P., OLIVER A.L., ZUCKER L.G., BREWER M. (1996), "Social networks, learning, and flexibility : sourcing scientific knowledge in new biotechnology firms", *Organization Science*, vol.7, n°4, pp.428-443.

MANGOLTE P.-A. (1997), "La dynamique des connaissances tacites et articulées : une approche socio-cognitive", *Economie Appliquée*, vol.50, n°2, pp.105-134.

MANSFIELD E., LEE J.-Y. (1996), "The modern university : contributor to industrial innovation and recipient of industrial R&D support", *Research Policy*, vol.25, n°7, pp.1047-1058.

MAUPERTUIS M.-A. (1999), "Innovation et évolution des compétences dans la dynamique industrielle : le cas de l'industrie pharmaceutique mondiale", *Revue d'Economie Industrielle*, n°90, pp.41-58.

MERTON R.K. (1973), "The normative structure of science", in N.W.STORER (ed.), *The sociology of science : theoretical and empirical investigations*, University of Chicago Press, Chicago.

NELSON R.R. (1990), "Capitalism as an engine of progress", *Research Policy*, vol.19, n°3, pp.193-214.

OMTA S.W.F., BOUTER L.M., VAN ENGELEN J.M.L. (1997), "Management control of biomedical research and pharmaceutical innovation", *Technovation*, vol.17, n°4, pp.167-179.

ORLEAN A. (1994), "Sur le rôle respectif de la confiance et de l'intérêt dans la constitution de l'ordre marchand", *Revue du MAUSS*, deuxième semestre.

ORSENIGO L. (1989), *The emergence of biotechnology : institutions and markets in industrial innovation*, Pinter, Londres.

ORSENIGO L. (1993), "The dynamics of competition in a science-based technology : the case of biotechnology", in D.FORAY, C.FREEMAN (eds), *Technology and wealth of nations*, Pinter, Londres.

PERROCHON D. (2000a), "Le recentrage dans l'industrie pharmaceutique : vers une redéfinition des métiers de la santé", in B.PAULRE (dir.), *Les stratégies de recentrage dans les secteurs de haute technologie : chimie, pharmacie, informatique, télécommunications*, DiGITIP, Editions de l'Industrie, Paris.

PERROCHON D. (2000b), "Biotechnologie, expérimentalisme et incertitude : le rôle des normes réglementaires dans la dynamique concurrentielle de l'industrie pharmaceutique", in R.LANTNER (dir.), *Normes et compétition internationale*, Economica, Paris (à paraître).

PERROCHON D., LEBERT D. (2000), "Un modèle de course d'orientation par équipe pour l'industrie pharmaceutique", *Cahiers de la MSE*, Série Rouge, Université Paris 1 (à paraître).

PESTRE D. (1997), "La production des savoirs entre académie et marché. Une relecture historique du livre *The new production of knowledge* édité par M.Gibbons", *Revue d'Economie Industrielle*, n°79, pp.163-172.

PITOFSKY R. (1998), "Self regulation and antitrust", *D.C.Bar Association Symposium*, 18 février.

POLANYI M. (1966), *The tacit dimension*, Routledge and Kegan Paul, Londres.

POWELL W.W. (1990), "Neither market nor hierarchy : network forms of organization", *Research in Organizational Behavior*, vol.12, pp.295-336.

POWELL W.W. (1996), "Inter-organizational collaboration in the biotechnology industry", *Journal of Institutional and Theoretical Economics*, vol.152, n°1, pp.197-215.

POWELL W.W., BRANTLEY P. (1996), "Magic bullet and patent wars : new product development and the evolution of the biotechnology industry", in T.NISHIGUCHI (ed.), *Managing product development*, Oxford University Press, NY.

POWELL W.W., KOPUT K.W., SMITH-DOERR L. (1996), "Interorganizational collaboration and the locus of innovation : networks of learning in biotechnology", *Administrative Science Quarterly*, vol.41, pp.116-145.

RICHARDSON G.B. (1972), "The organization of industry", *Economic Journal*, vol.82, n°327, pp.883-896.

ROTHSCHILD R. (1998), "On the limits to the growth of coalitions by means of transfers", *Journal of Economic Behavior and Organization*, vol.34, n°2, pp.251-262.

SENKER J. (1995a), "Tacit knowledge and models of innovation", *Industrial and Corporate Change*, vol. 4, n°2, pp.425-447.

SENKER J. (1995b), "Networks and tacit knowledge in innovation", *Economies et Sociétés*, série W, n°2, pp.99-118.

SHARP M. (1996), "Biotechnology and advanced technological infrastructure policies : the example of the UK's protein engineering club", in M.TEUBAL, D.FORAY, M.JUSTMAN, E.ZUSCOVITCH (eds), *Technological infrastructures policy : an international perspective*, Kluwer, Londres.

SWANN P. (1994), "Reaching compromise in standards setting institutions", in G.POGOREL (ed.), *Global telecommunications strategies and technological change*s, Elsevier, Amsterdam.

TAPON F. (1989), "A transaction costs analysis of innovations in the organization of pharmaceutical R&D", *Journal of Economic Behavior and Organization*, vol.12, n°2, pp.197-213.

TARABUSI C.C. (1993), "Globalisation de l'industrie pharmaceutique : évolution technologique et concurrence dans la perspective de la Triade", *STI Revue*, OCDE, n°13, pp.139-180.

UPDEGROVE A. (1994), "Forming and representing high-technology consortia : legal and strategic issues", *Computer Lawye*r, mars.

WALD S. (1996), "Du caractère ubiquitaire de la biotechnologie", *STI Revue*, OCDE, n°19, pp.7-19.

WILLIAMSON O.E. (1993), "Calculativeness, trust, and economic organization", *Journal of Law and Economics*, vol.36, n°1 (part 2), pp.453-486.

ZUCKER L.G., DARBY M.R. (1995), "Present at the revolution : transformation of technical identity for a large incumbent pharmaceutical firm after the biotechnological breakthrough", *NBER Working Paper Series*, n°5243, Cambridge (Mass).

ZUCKER L.G., DARBY M.R. (1996), "Costly information in firm transformation, exit, or persistent failure", *NBER Working Paper Series*, n°5577, Cambridge (Mass).

ZUCKER L.G., DARBY M.R. ARMSTRONG J. (1994a), "Intellectual capital and the firm : the technology of geographically localized knowledge spillovers", *NBER Working Paper Series*, n°4946, Cambridge (Mass.).

ZUCKER L.G., DARBY M.R, BREWER M.B. (1994b), "Intellectual capital and the birth of U.S. biotechnology enterprises", *NBER Working Paper Series*, n°4653, Cambridge (Mass.).

ZUCKER L.G., DARBY M.R, BREWER M.B., PENG Y. (1995), "Collaboration structure and information dilemmas biotechnology : organizational boundaries as trust production", *NBER Working Paper Series*, n°5199, Cambridge (Mass.).