

PME DE BIOTECHNOLOGIE : PLUSIEURS BUSINESS MODELES EN CONCURRENCE

V. Mangematin¹

INRA/SERD - UPMF

BP 47X

38040 Grenoble Cedex 9

France

Ph: 33 4 76 82 56 86

Fax: 33 4 76 82 54 55

E-Mail: vincent@grenoble.inra.fr

<http://www.upmf-grenoble.fr/inra/serd>

Mangematin, V. (2003) "PME de biotechnologie : Plusieurs *Business models* en concurrence." in *Encyclopédie de l'innovation*, edited by P. Mustar and H. Penan. Paris: Economica.

Les biotechnologies sont un des secteurs émergents dont le développement repose sur la création de PME intensives en recherche. Dans tous les pays, le mouvement de création d'entreprises s'est amplifié au cours des dix dernières années. Ainsi, en 1999, les USA comptent environ 1400 PME de biotechnologie contre 1200 pour l'Europe selon Ernst and Young (Ernst&Young, 2000). En France, il s'est créé entre 1998 et 2000 plus de PME de biotechnologie que pendant les 10 années précédentes, soit 100 entreprises. Cependant, ces PME connaissent des développements très inégaux, tant en termes de croissance du chiffre d'affaires que d'augmentation du nombre d'employés. Quelques réussites exemplaires comme Chiron (USA), Genetech (USA), Celera Genomics (USA), Cell Tech (UK), ou Nicox (France) côtoient de nombreuses firmes qui restent plus petites. Les entreprises de biotechnologie sont-elles amenées à croître ou bien à disparaître? Existe-t-il des trajectoires différentes ou sont-elles à différents stades de développement sur une même dynamique? Quels sont les ressorts du développement de l'ensemble du secteur ?

Nous définissons les entreprises de biotechnologie par les technologies qu'elles produisent et mettent en œuvre : sont considérées comme des entreprises de biotechnologies les firmes qui développent ou utilisent des technologies industrielles issues des sciences et techniques de la vie (parfois des matériaux) utilisant les propriétés du vivant en vue de produire des biens et services.

De nombreux travaux caractérisent le secteur des biotechnologies comme un secteur émergent et fondé sur la science. Ainsi les entreprises de biotechnologie sont-elles souvent créées par les chercheurs à proximité des laboratoires publics de recherche. Les modalités de développement du secteur, qui s'appuient principalement sur les PME et leurs réseaux d'alliances sont originaux et peuvent servir de modèles pour d'autres secteurs en émergence. Cependant, certaines caractéristiques comme la proximité avec le monde scientifique et les délais importants entre la découverte scientifique et la mise sur la marché d'un produit ou d'une technologie innovant sont spécifiques aux biotechnologies et conduisent à penser que les biotechnologies constituent un réel secteur industriel

¹ Tout mes remerciements à B. Deschamps qui a bien voulu porter un regard critique sur la première version de ce travail. Bien entendu, j'assume l'entière responsabilité des imperfections, erreurs et omissions.

avec une organisation spécifique. Ils permettent aussi de comprendre la place des PME dans la dynamique du secteur. Il semble que les PME empruntent des trajectoires différentes et connaissent des succès variés. L'objectif de ce chapitre est d'analyser les logiques de développement d'entreprises *high tech* comme les PME de biotechnologie. La première section décrit la dynamique d'innovation dans les biotechnologies comme un système sectoriel d'innovation. Elle insiste sur l'hétérogénéité des entreprises au sein du secteur. La seconde section dresse un rapide panorama du secteur des biotechnologies en France et deux modèles d'entreprises (*business models*) et analyse leur dynamique. La section conclusive propose quelques pistes de recherche qui pourraient fournir des éléments de réponse aux interrogations suscitées par l'évolution du secteur des biotechnologies.

1. PME : un potentiel de développement hétérogène

Les biotechnologies apparaissent comment un secteur émergent au sein duquel les PME empruntent plusieurs trajectoires de développement.

Biotechnologie : un secteur émergent et turbulent

Dans un article précurseur, K. Pavitt (K. Pavitt, 1984) montre que les connaissances techniques sont spécifiques aux entreprises et aux applications et qu'elles sont cumulatives. Ainsi, la taille des entreprises, les interrelations avec les acteurs et les liens avec la communauté scientifique varient d'un secteur à l'autre. Breschi et Malerba (S. Breschi *et al.*, 1997) proposent la notion de système sectoriel d'innovation (SSI) pour rendre compte de la dynamique spécifique des secteurs. Ils définissent un SSI comme un groupe de firmes actives dans le développement de produits au sein d'un même secteur ou concevant et produisant des technologies relevant d'un même secteur. Contrairement au concept de système national d'innovation (C. Edquist, 1997) qui décrit les interrelations entre les différents acteurs qui participent au processus d'innovation à l'intérieur d'une Nation, la notion de SSI place les entreprises au centre du processus d'innovation et analyse le processus de compétition entre les entreprises et les produits.

Le secteur des biotechnologies est principalement composé de firmes dont la création repose sur une innovation. Les recherches en économie industrielle soulignent le rôle des nouveaux entrants dans les phases de rupture technologique, à l'origine de l'émergence du secteur. Dans une phase de rupture, Tushman et Anderson (M. Tushman *et al.*, 1986) montrent que les compétences des firmes établies ne sont pas aisément redéployables pour développer les nouvelles technologies. Les nouveaux entrants peuvent soutenir la compétition avec les firmes installées. Les biotechnologies s'inscrivent bien dans ce mouvement qui repose sur la destruction des compétences existantes. Il s'agit, comme le soulignait Schumpeter d'un processus de création destructrice qui permet l'émergence de nouveaux acteurs (R. Garud, 1994). Ce phénomène ne conduit pas, pour autant à la disparition des firmes existantes, mais induit une forte instabilité de la hiérarchie des entreprises. D. Teece (D. Teece, 1986) définit cette phase comme pré-paradigmatique : les connaissances scientifiques évoluent rapidement et plusieurs hypothèses sont explorées simultanément par les entreprises. Comme cela a été le cas dans d'autres secteurs comme l'informatique ou les télécommunications, plusieurs trajectoires technologiques sont en compétition (PC versus Mac, standard pour la télévision haute définition- voir par exemple P. David, 1987). Les incertitudes sur le potentiel de développement des technologies sont fortes et les barrières à l'entrée faibles. Dans ce contexte, la dynamique du secteur repose sur la création de nouvelles entreprises qui explorent les différentes hypothèses. Quand le secteur arrive à maturité et que le progrès scientifique se stabilise

sur un nombre réduit d'hypothèses², les firmes sont en concurrence au sein de chaque trajectoire technologique. Les économies d'échelle, les effets d'apprentissage, les barrières à l'entrée et l'accès à un large marché deviennent alors des éléments clés de la compétition (S. Klepper, 1996).

Alliances et proximité avec des centres d'excellence scientifique : les moteurs du développement

Le développement du secteur *high tech* est fondé sur la création de nombreuses *start-ups* qui jouent un rôle essentiel comme trait d'union avec la recherche universitaire dont elles valorisent les découvertes. Les grandes entreprises intègrent dans leurs produits les avancées scientifiques et technologiques réalisées par les PME. Elles assurent la relation avec les clients, quel que soit le secteur d'activité, santé humaine, animale ou végétale, environnement ou diagnostic³.

Les biotechnologies sont un secteur intensif en recherche. Ainsi, les entreprises de biotechnologie sont-elles souvent créées par des chercheurs comme le soulignent Audretsch et P. Stephan (D. Audretsch *et al.*, 1996) lorsqu'ils analysent l'implication des scientifiques de haut niveau dans les PME américaines. Ils montrent que la présence d'un scientifique réputé donne un capital de confiance à la firme et lui permet de se développer plus rapidement, notamment grâce au capital risque. Pour la France, les travaux de Mustar (V. Walsh *et al.*, 1995), d'une part et de Catherine et Corolleur (D. Catherine *et al.*, 2001) montrent la diversité des chercheurs impliqués dans la création d'entreprise. Si certaines entreprises sont fondées par des scientifiques de haut niveau de réputation internationale, d'autres sont lancées par de jeunes chercheurs qui souhaitent valoriser commercialement les recherches conduites pendant leur thèse. Même si les trajectoires des firmes sont liées aux ambitions scientifiques de leur créateur, elles sont souvent localisées à proximité des laboratoires publics de recherche, où la science est produite (L. Zucker *et al.*, 1997). Prevezer (M. Prevezer, 1997) montre qu'un des principaux facteurs de localisation des entreprises est la présence d'un pôle scientifique actif à proximité. Au début du processus, la localisation des PME est liée à la présence de centres de recherche d'excellence. A terme, le processus s'auto-renforce, les entreprises déjà implantées exerçant un effet d'attraction important (P. Krugman, 1995).

Les liens avec le monde universitaire s'expliquent en partie par la taille des entreprises. Souvent petites, y compris aux États Unis, elles doivent mobiliser les ressources qui sont dans leur environnement pour innover. Ainsi, les liens université-industrie constituent-ils l'une des caractéristiques clés du secteur. La relation avec les chercheurs permet aux PME d'être engagées auprès des chercheurs dans la recherche de base qui nourrit les perspectives d'innovation. Elle est aussi l'un des moyens d'accès à des plates-formes technologiques partagées entre plusieurs institutions. Cependant, les PME développent aussi des alliances avec les grandes entreprises. Sont organisées, au sein de ces accords, les conditions de l'accès par les grandes entreprises aux recherches conduites dans les PME : recherches à façon conduisant à un co-dépôt de brevets, vente de recherche par des licences exclusives ou non, etc.

Le développement du secteur des biotechnologies s'accompagne d'une évolution de l'organisation industrielle. En effet, Powell *et al.* (W. W. Powell, Koput, K.W., Smith-Doerr, L., 1996) souligne que le secteur des biotechnologies se caractérise par sa structure réticulaire, l'innovation se

² L'exemple de l'informatique est certainement le plus parlant. Dans les années 80, au début de la micro-informatique, plusieurs standards étaient en compétition : IBM, Mac, Amstrad, etc. 15 ans plus tard, seuls deux standards perdurent. Les autres solutions techniques ont été abandonnées. Foray, D. (1989) "Les modèles de compétition technologique : une revue de la littérature.", *Revue d'Economie Industrielle*, 48..

³ Il s'agit principalement de la réalisation de diagnostic sur des questions de sécurité alimentaire, de diagnostic médical ou agricole - qualité des terres, etc. Il peut aussi s'agir de la réalisation de kits de diagnostic permettant aux firmes clientes des PME de biotechnologie de réaliser elles-mêmes le diagnostic.

produisant dans l'interaction entre les acteurs. Ainsi, il explique le développement des PME de biotechnologie par les collaborations entre organisations, PME, laboratoires publics de recherche et grandes entreprises. Comme le montrent Arora et Gambardella (A. Arora *et al.*, 1990), les PME de biotechnologie concluent des alliances stratégiques avec les centres de recherche universitaire pour rester dans les réseaux scientifiques et avec les grandes entreprises pour avoir accès à des ressources complémentaires comme des capacités de tests de produits, des capacités de commercialisation ou de distribution. Dans ce paysage, les PME jouent un rôle central car elles assurent le lien entre les progrès scientifiques réalisés par les laboratoires publics et les capacités de mise sur le marché détenues par les grandes firmes.

Quelles que soient les ambitions des fondateurs de l'entreprise et les caractéristiques des entreprises, les firmes de biotechnologies présentent des spécificités fortes par rapport aux PME traditionnelles : importance de la compétence scientifique des fondateurs, insertion dans des réseaux académiques, alliances avec les entreprises des secteurs aval, en lien direct avec les clients.

Hétérogénéité des entreprises

La plupart des travaux qui analysent le développement des entreprises de biotechnologie se focalise sur le modèle émergent : des entreprises fondées sur la science qui développent un ambitieux programme de recherche financé en partie par des sociétés de capital risque. Les différentes études de cas réalisées depuis 10 ans en Europe (voir le livre présentant l'histoire de Celltech par M. Dodgson, 1991) et aux États Unis (voir par exemple l'étude de Genetech par M. McKelvey, 1996) (ou de Cetus par P. Rabinow, 1996) décrivent des *success stories* dont les clés de réussite sont comprises dans l'enchaînement suivant :

Une découverte scientifique originale qui peut être valorisée ==> création d'une entreprise et dépôt de brevet pour protéger l'innovation ==> Implication de scientifiques de haut niveau dont la réputation garantie le sérieux de l'entreprise ==> financement des développements scientifiques par des apports en capital réalisés par des entreprises de capital risque ==> développement de partenariats avec les meilleures équipes de recherche du domaine et signature de contrats avec l'industrie pharmaceutique ==> entrée en bourse

Fondé sur des anticipations de profits importants liés à l'introduction sur le marché d'innovations radicales qui vont bouleverser les positions de marché des compétiteurs, le potentiel de développement de ce type d'entreprises de biotechnologie est très important. Les recherches scientifiques permettant la réalisation des innovations sont financées par des apports en capitaux, les entreprises ne générant pas un chiffre d'affaires leur permettant d'investir suffisamment durant les premières années de leur existence. Les investisseurs prennent leurs décisions d'investissements non pas en fonction des résultats financiers qui sont bien entendu négatifs lors du démarrage de l'activité mais en fonction de la crédibilité du projet scientifique de l'entreprise, des brevets déposés et obtenus, des accords avec les entreprises pharmaceutiques et de la visibilité scientifique (la reconnaissance internationale des travaux et des chercheurs) des membres du conseil scientifique et des créateurs de l'entreprise constituent autant de signaux importants pour les investisseurs.

A coté de ces entreprises qui demeurent fortement minoritaires même si elles sont les plus visibles, un certain nombre d'entreprises de biotechnologie se développe à partir de la mise sur le marché de biens ou services intermédiaires. A partir d'une idée originale ou de la perception d'un besoin sur le marché, elles conçoivent et produisent un nouveau produit ou service. Bien que l'innovation soit importante pour ses entreprises, leurs investissements en R&D sont limités par les cash flows générés par l'activité. En d'autres termes, elles réalisent des innovations incrémentales qui peuvent être financées par les revenus que l'entreprise tire de son activité. Ces entreprises sont fondées sur un business modèle relativement traditionnel. Elles ciblent des niches de marché abandonnées ou non

explorées par les grandes entreprises. Les entreprises de ce type ont moins recours que les autres au capital risque. D'une part, elles n'ont pas les mêmes besoins de financement, d'autre part, elles ont des perspectives de développement plus réduites qui séduisent moins les capital-risqueurs.

Les deux *business models* témoignent de la vitalité du secteur qui s'appuie à la fois sur les opportunités ouvertes par des découvertes scientifiques importantes et sur celles générées par une demande accrue de services ou de produits (sécurité alimentaire, garantie de l'origine de produits, etc.) pour se développer. Si le *business model* émergent peut engendrer les futurs leaders du domaine, ces derniers ne peuvent suffire au développement d'un secteur économique. Aucun secteur en France ou à l'étranger ne comporte que des entreprises cotées en bourse. La diversité des entreprises constitue l'une des garanties du développement du secteur.

2. Les PME de biotechnologies en France

Avec 255 entreprises⁴ qui réalisent un chiffre d'affaires de 2 milliards de euros⁵ en 1999 et un effectif de 11000 personnes, les biotechnologies restent un petit secteur comparé à l'agro-alimentaire (qui compte environ 4200 entreprises françaises occupant 372 300 salariés pour un chiffre d'affaires de 100 milliards d'euros), ou la pharmacie (qui emploie 94 500 personnes dans 271 entreprises pour un chiffre d'affaires de 28,5 milliards d'euros Sessi, 1999).

Près de 70% des entreprises ont été créées après 1990, les entreprises de 20 ans d'âge et plus ne représentant que 12% du total. L'effectif des PME de biotechnologie est en moyenne de 43 personnes, pour un CA moyen de 7,5 millions d'Euros (M€). Que ce soit en termes de CA ou d'effectif, ces entreprises restent de faible taille : 72% ont un CA inférieur à 1,5 M€, contre seulement 4% qui réalisent plus de 15M€. La taille des entreprises françaises de biotechnologie se situe dans la moyenne des entreprises européennes. En revanche, les entreprises américaines ont connu un développement plus important et ont une taille moyenne trois fois plus importante en nombre de salariés.

Des entreprises qui travaillent à façon pour les firmes en contact avec le consommateur

Selon l'étude que nous avons réalisé (V. Mangematin *et al.*, 2001), Seulement 12% des entreprises françaises de biotechnologie sont en contact direct avec le consommateur final (notamment pour les produits agro-alimentaires, les produits cosmétiques et dans une moindre mesure la santé humaine). La majorité (88%) est active comme fournisseur d'autres entreprises dans le domaine de la santé humaine ou animale, des cosmétiques, de l'environnement ou de l'agro-alimentaire. Les entreprises de biotechnologie apparaissent ainsi comme des fournisseurs de produits, services et technologies génériques utilisées par plusieurs secteurs économiques. Ceci est particulièrement vrai pour les technologies liées au diagnostic ou à l'analyse du génome comme le séquençage, la fonctionnalisation des gènes ou la bio-informatique. En revanche, pour les secteurs où les marchés sont fortement régulés comme la pharmacie avec les autorisations de mise sur le marché, les entreprises demeurent spécialisées, comme c'est le cas pour IDM (Immuno Designed Molecules), Bioproject Pharma ou Exhonit. Les biotechnologies apparaissent ainsi comme un secteur qui fournit des produits et des services (biens intermédiaires) aux entreprises directement en contact avec le consommateur final.

⁴ Une enquête annuelle portant sur l'ensemble des PME de biotechnologie a été réalisée en 1999 et 2000 à la demande du Ministère chargé de la Technologie. 255 réponses ont été analysées sur une population totale estimée à 300 entreprises.

⁵ Ne sont pas prises en compte ici les divisions de certaines entreprises de plus de 500 personnes spécialisées dans les biotechnologies.

Deux business models qui débouchent sur des trajectoires différentes

Les études que nous avons menées précédemment (V. Mangematin, 2000) permettent de mettre en évidence deux *business models* qui conduisent à des trajectoires différentes. Un *business model* est un archétype. Greenwood et Hinings (R. Greenwood *et al.*, 1993) définissent un archétype par deux éléments. “Premièrement, les structures organisationnelles et de gestion sont plus lisibles si on les analyse dans leur globalité que si on étudie seulement leurs propriétés organisationnelles; deuxièmement, les structures organisationnelles reposent sur des idées, croyances et valeurs qu'elles incarnent”, p 1052. Les travaux sur les archétypes portent généralement sur les grandes entreprises, mais leur démarche peut être reprise pour analyser les modalités de fonctionnement des PME. Les PME *high tech* sont créées autour d'un projet fort porté par les créateurs. Ce projet structure fortement les ressources et les compétences que sont amenées à mobiliser les entreprises. Les analyses précédentes (S. Lemarie *et al.*, 2001) montrent que deux dimensions structurent le développement des firmes : la composition de l'actionnariat, qui révèle les besoins de financements des firmes et donc l'ampleur de leur projet d'innovation et les relations partenariales qu'elles entretiennent qui indiquent les réseaux dans lesquelles elles sont insérées. Le tableau 1 montre que 15% des entreprises de biotechnologie, soit 30 entreprises environ sont financées par le capital risque.

Tableau 1 : Principaux actionnaires des entreprises de biotechnologie

Actionnaires	Total
Capital risque	15,4%
Personnes physiques seulement	32,2%
Présence d'une autre société dans le capital	52,3%
Total	100%

La seconde dimension est plus complexe à apprécier. Elle repose sur une étude au cas par cas de l'entreprise. Ces deux dimensions permettent de repérer deux *business models* très différents.

Des entreprises à fort potentiel de croissance

Fondées par des chercheurs bénéficiant d'une reconnaissance internationale forte (D. Catherine *et al.*, 2000), ces entreprises ont connu un développement rapide. Principalement actives dans les domaines de la génomique et du développement de médicaments, ces entreprises ont comme principal débouché le marché pharmaceutique. L'analyse de la population des entreprises de biotechnologie (voir note 2) montre qu'il existe une trentaine d'entreprises de ce type en France en 2000. Qu'elles aient été créées – pour 11 d'entre elles – depuis une dizaine d'années, ou avant 1980 – pour près de la moitié – toutes emploient plus de 50 personnes. Au total, cependant, moins du quart des salariés des biotechnologies travaillent dans ces entreprises, dont huit seulement (4,1 %) atteignent un chiffre d'affaires dépassant 15M€ et six sont cotées en bourse en 2000 (Nicox, Cerep, Chemunex, Genset, Quantum Appligene, Transgène).

Pour conduire leur ambitieux projet de recherche, ces entreprises doivent mobiliser des ressources financières importantes. Principalement engagées sur des programmes de recherche à long terme, leur activité ne leur permet pas de générer les ressources financières pour assurer ce développement. Les risques associés à l'exploration d'hypothèses de recherche incertaines ne permettent pas un financement par endettement. Ainsi, les entreprises de ce type ont recours aux financements d'investisseurs en capital nationaux et internationaux. Présentes dès le début, les sociétés de capital-risque ont pris un rôle actif dans leur orientation, les plaçant sur une trajectoire de croissance rapide. Au-delà du financement apporté par les capital-risqueurs au cours des différents tours de table (les sommes en jeu sont considérables puisqu'elles dépassent souvent le 4 M€ à chaque tour de table), les

sociétés de capital risque apportent un suivi de l'entreprise, en participant activement au conseil d'administration. Les entreprises financées par le capital risque bénéficient de conseils, de contacts, de capital humain et d'une introduction dans des réseaux qu'elles connaissaient mal ou qui demanderaient du temps à découvrir. Cet apport a bien entendu un corollaire. En entrant dans le capital, les sociétés de capital risque pèsent sur les décisions stratégiques de l'entreprise entérinée par le conseil d'administration, ce qui correspond à une perte d'influence des fondateurs qui peuvent parfois se sentir dépossédés de leur projet, l'entreprise évoluant d'une sphère artisanale où le chef d'entreprise joue un rôle prépondérant vers une sphère industrielle où les actionnaires influencent et contrôlent les décisions des managers. Les problèmes de gouvernance que pose la dissociation entre les managers et les propriétaires de l'entreprise ont été principalement étudiés dans les grandes entreprises (P. Y. Gomez, 1996). Les modes de financement des PME *high tech* introduisent ce type de questionnement dans les PME (M. Huse, 2000).

Quand les premiers résultats apparaissent, les capital risqueurs revendent leurs participations. La cotation en bourse leur permet de vendre leurs actions et de sortir du capital, condition *sine qua non* à la poursuite du financement des sociétés de biotechnologie par le capital-risque. La présence de firmes de capital risque dans ces entreprises a permis le passage d'un environnement essentiellement domestique (capital familial, réseau des créateurs de l'entreprise) à l'ouverture des réseaux scientifiques et commerciaux internationaux.

Les entreprises à forte croissance s'appuient sur des collaborations avec les universités françaises ou étrangères, ainsi qu'avec des établissements publics comme le CNRS ou l'INRA pour entretenir leurs compétences technologiques. Les collaborations avec d'autres entreprises, notamment avec les firmes pharmaceutiques, leur permettent de valoriser leurs technologies et de signaler l'intérêt commercial de leurs produits ou procédés. Ce groupe est principalement composé des entreprises liées au secteur de la santé humaine. Les PME de biotechnologie agricole sont absentes de ce groupe. Risquées et moins prometteuses que les biotechnologies dédiées à la santé humaine, les biotechnologies agricoles n'attirent pas les investisseurs en capital.

Des stratégies de niche pour des PME familiales

Créées pour certaines au milieu des années 70, en général sous forme de SARL ou de SA avec la seule participation de particuliers dans le capital, ces entreprises, au nombre desquelles se comptent par exemple Cayla et Anda biologicals, ont aujourd'hui un CA compris entre 1,5 et 15 M€ Elles emploient entre 10 et 50 personnes, réalisent une part importante de leur CA à l'export et en investissent près de 25 % en recherche. Elles disposent d'une base technologique relativement large, entretenue tant par la recherche interne à l'entreprise, que par les relations avec les Universités françaises et étrangères. Fortes de plusieurs années d'existence, elles ne paraissent pas avoir comme objectif de devenir des chefs de files à l'échelle mondiale dans leur domaine mais n'en représentent pas moins une voie possible de développement pour une société de biotechnologie. Elles représentent la majorité des firmes de biotechnologies.

Ces entreprises cherchent dans leur environnement immédiat les ressources en matière de recherche. Leur développement passe par une extension de leur marché, soit à partir d'une gamme élargie de produits ou services, soit à partir d'une extension géographique de la clientèle. Ainsi, ces entreprises ne négligent pas une insertion dans des réseaux qui dépassent le simple cadre local. Ce sont principalement des entreprises ayant une activité de production de services ou de matériel biologique à façon.

Dans une logique relativement similaire, on trouve les entreprises de biotechnologie qui résulte d'une stratégie d'externalisation d'une autre entreprise. Les entreprises pharmaceutiques ou semencières ont créé, seules ou en partenariat avec d'autres firmes, des entreprises de biotechnologie pour isoler l'activité biotechnologie de manière à limiter les risques. Ces petites structures sont plus flexibles et s'adaptent mieux que les grandes aux changements induits par la production de nouvelles connaissances scientifiques. Enfin, investir dans une filiale de biotechnologie permet aussi de s'implanter dans un pays pour bénéficier des externalités de sa recherche et de nouveaux marchés. Ainsi, de grandes entreprises françaises (Limagrain, Rhône Poulenc, etc) ou étrangères (Monsanto, etc.) ont investi dans des filiales créées *ex nihilo* et spécialisées en biotechnologie, soit pour s'implanter en France (cas de BioSeptra, de Bachem Biochimie ou de Diagnostica Stago), soit pour isoler l'activité biotechnologie du cœur de métier de l'entreprise (cas de Syral, Biosem ou Limagrain Genetics). Les entreprises de biotechnologie qui sont filiales de grands groupes ont une trajectoire différente au début de leur cycle de vie car elles bénéficient de structures d'appui importantes, de capacités financières et humaines plus grandes. Ainsi, leur chiffre d'affaires est souvent plus élevé mais leurs trajectoires restent celles de PME qui n'ambitionnent pas une croissance exponentielle. Ce type de stratégie a été principalement emprunté par les PME liées aux secteurs agricoles ou agro-alimentaires.

Ces deux *business models* co-existent dans le secteur des biotechnologies françaises actuellement. Les entreprises ont un profil très similaire quand on les compare à un autre secteur comme l'agro-alimentaire par exemple : des dépenses des R&D importantes; des alliances stratégiques pour garantir un accès à des ressources clés, une taille modeste, des technologies et des produits appartenant à un même secteur. Ainsi, l'hétérogénéité des firmes du secteur des biotechnologies s'apprécie non pas en fonction de critères externes ayant trait à leur profil de collaboration mais plutôt par rapport à leur mode de gestion, à l'ambition de leur projet d'innovation et aux ressources mobilisées pour le mener à bien.

Les politiques publiques récentes ont accompagné et soutenu ce mouvement de création d'entreprises (A. Branciard *et al.*, 2000; P. Monsan, 1999). Que ce soit au niveau local, national ou européen, les pouvoirs publics ont encouragé les transferts de technologie entre la recherche académique et l'industrie et ont créé les conditions favorables à l'émergence de start-ups. Ces évolutions se traduisent par la mise en place de nouveaux outils, comme les incubateurs qui accueillent et accompagnent les premiers pas des entreprises nouvellement créées ou les fonds d'amorçage qui permettent de doter en capital les entreprises prometteuses. Certains instruments existants ont été amendés : lois sur l'innovation pour faciliter les mobilités de chercheurs publics vers le privé, intéressement des chercheurs. Enfin, le développement du capital risque et la création du nouveau marché ont créé un environnement favorable pour la création et le développement de ces entreprises.

La politique menée se traduit par des succès notables en termes de création d'entreprises, en France et plus généralement en Europe. Elle a permis la création d'un grand nombre d'entreprises. Mais quel sera l'avenir de ces firmes?

Trajectoires des entreprises de biotechnologie

Les *business models* permettent de comprendre la cohérence interne de l'entreprise et de caractériser les ressources qu'elles mobilisent. Le *business model* émergent qui caractérise les entreprises en forte croissance ne peut être que temporaire. La pérennité des firmes de ce type passe par une transition vers un autre modèle. Quatre types d'évolution peuvent être envisagés:

- **Disparition de l'entreprise.** Plusieurs raisons, aussi bien structurelles que conjoncturelles peuvent expliquer une évolution de ce type. Les entreprises de biotechnologie développent un projet scientifique novateur et explorent des hypothèses. Certaines de ces hypothèses peuvent s'avérer être des impasses scientifiques, ce qui rend caduque les investissements réalisés et

conduit à la ruine de l'entreprise. D'autres causes, plus conjoncturelles peuvent être à l'origine d'un dépôt de bilan. En effet, ces entreprises sont très dépendantes des investissements du capital risque. Un manque de liquidité des marchés boursier lié à une conjoncture défavorable comme au premier semestre 2001 par exemple, peut entraîner des délais ou des carences de financement fatales aux entreprises. De même, les discussions sur les droits de propriété intellectuelle du vivant, qui influencent fortement les stratégies de dépôts de brevet peuvent conduire certaines firmes à la ruine si elles n'ont pas anticipé les évolutions de la législation. La chute des valeurs de biotechnologie lors de la déclaration Blair/Clinton⁶ témoigne de la sensibilité des entreprises à leur environnement politique et législatif. Enfin, une découverte réalisée plus rapidement par une autre équipe de recherche dans une entreprise concurrente peut fortement diminuer la valeur des recherches conduites dans une autre entreprise. Ainsi, que ce soit pour des raisons ou liées à l'environnement, certaines entreprises peuvent disparaître.

- **Focalisation sur une niche.** La stratégie de positionnement sur les marchés internationaux de l'entreprise peut s'avérer infructueuse notamment à cause de la concurrence scientifique à laquelle l'entreprise est exposée. Elle peut alors redéployer, au moins partiellement ses investissements sur des marchés de niche, où elle valorisera ses compétences spécifiques. Cette stratégie correspond à un repli vers un projet moins ambitieux. Sa viabilité dépend de l'état de la concurrence et des investissements réalisés. Certaines firmes, qui comptent comme actionnaires des firmes de capital risque présentes depuis de nombreuses années sans que l'activité ait décollé semblent être dans ce cas. L'activité est moindre que celle anticipée et la sortie de ces entreprises, pour les capital risqueurs est difficile, ces entreprises n'étant pas cotées.
- **Des firmes rachetées.** Certaines entreprises sont rachetées, après avoir fait leurs preuves, par des groupes industriels. Entrent dans cette catégorie des entreprises comme Appligene (créée en 1985, rachetée à 80 % par l'américain Oncor en 1995, puis par la société canadienne Quantum), Systemix (fondée en 1988, rachetée en 1992 par Sandoz), ou encore Agrogene (créé en 1989, rattachée progressivement à Limagrain, avant d'être reprise par Perking Elmer), qui se distinguent des filiales créées *ex nihilo* par un début de parcours indépendant. Notons que cette évolution n'est pas spécifique aux entreprises à fort potentiel. L'événement doit être considéré comme une étape dans le développement de la PME, et non pas comme le signal d'un échec. En effet, le rachat peut s'expliquer par des difficultés éventuelles du côté de la PME (accès difficile au marché, base technologique incomplète), mais également par la volonté du groupe acquéreur. L'intérêt de l'acquéreur est soit de compléter sa base technologique par le portefeuille de brevets ou les compétences techniques dont dispose la PME, soit d'utiliser la PME pour faciliter son développement commercial. Dans ce second cas, l'acquéreur est souvent un groupe étranger. L'entreprise joue alors le rôle de tête de pont en France pour transférer des technologies ou des produits mis au point par la société mère. Le rachat conduit généralement à des changements significatifs au sein de la PME de biotechnologie, initialement créée pour soutenir une activité indépendante et qui doit alors servir au mieux l'intérêt de son actionnaire principal. Si la PME a été achetée pour constituer une tête de pont en Europe ou en France (ex. : Oncor rachetant Appligene ou Perkin Elmer rachetant Agrogene), ses activités de recherche seront sans doute dégraissées pour ne pas faire

⁶ Le 16 mars 2000, Bill Clinton et Tony Blair ont prôné l'accès libre au génome humain, en demandant que les résultats du séquençage du patrimoine génétique de l'homme soit mis dans le domaine public et que les brevets soient limités à leur exploitation industrielle et médicale. Le Monde, 16 mars 2000.

de doublons avec la société mère. On observe parfois des difficultés liées à des chocs entre cultures d'entreprise ou secteurs différents, qui nécessitent une période de transition longue avant de voir les effets de telles restructurations. La localisation de l'entreprise joue ici un rôle important, puisqu'il s'agit souvent d'un cheval de Troie visant à pénétrer, pour une entreprise plus importante, sur un marché géographique qui lui était jusqu'alors interdit. C'est bien d'une forme d'investissement direct dont il s'agit.

- **Des paris gagnés.** Certaines des entreprises vont gagner leur pari et mettre sur le marché des innovations radicales qui généreront d'importants cash flows et qui les positionneront comme des acteurs incontournables. Principalement engagées en santé humaine, ces entreprises seront celles qui auront élaboré, seule ou en collaboration avec une entreprise pharmaceutique des principes actifs ou des nouveaux médicaments amenés à avoir une importante part de marché (ce que les industriels de la pharmacie nomment les *blockbusters*). Si la firme choisit de mettre elle-même sur le marché son produit, elle sera conduite à acquérir les compétences des entreprises pharmaceutiques et son activité sera celle d'une entreprise de ce secteur. Si elle vend son innovation à une entreprise pharmaceutique, elle restera dans le secteurs de biotechnologies pour valoriser ses recherches dans d'autres directions.

Le *business model* émergent est temporaire et l'évolution des firmes qui ont emprunté ce modèle de développement témoigne des fortunes les plus diverses. Les trajectoires que les entreprises spécialisées sur des niches peuvent emprunter sont plus classiques. Trois possibilités ressortent clairement:

- **Développement d'un projet ambitieux à partir des compétences de l'entreprise.** A partir d'une base technologique et scientifique valorisée dans des produits et des services existants, certaines firmes peuvent conduire des projets ambitieux les rapprochant du *business model* précédent. La question de la compétence et de la visibilité scientifique des entrepreneurs est centrale s'ils veulent mobiliser des investissements en capital pour développer leur activité. Risquée et difficile à mettre en œuvre, cette trajectoire ne peut concerner qu'un nombre limité de cas. L'acquisition de ressources additionnelles, notamment scientifiques est un préalable pour mener à bien le projet.
- **Extension géographique pour conquérir de nouveaux marchés.** Créée à partir d'un marché local ou national, les entreprises qui disposent d'une compétence reconnue sur une niche de marché peuvent se développer en conquérant de nouveaux marchés, soit dans des secteurs voisins de ceux sur lesquels leur compétence est reconnue (déclinaison de compétences acquises en santé humaine en santé animale, ou végétale comme c'est le cas en génomique ou en bio informatique par exemple) soit dans des pays où leurs compétences spécifiques font défaut, c'est-à-dire des pays où le développement du secteur des biotechnologies est moins avancé : Europe de l'Est, Europe du sud par exemple. Cette stratégie implique souvent des opérations de croissance externe, comme des joint-ventures ou le rachat de partenaires locaux. Elle peut aussi prendre la forme d'investissements directs à l'étranger sous la forme de création de filiales.
- **Maintenir le caractère artisanal de l'activité.** Certaines firmes n'ont aucune stratégie de croissance et génèrent une activité qui leur permet de vivre.

L'analyse des *business models* permet de mettre en évidence les perspectives de développement des firmes de biotechnologie. Elle montre le caractère éminemment labile du *business model* émergent qui ne représente qu'une étape dans le développement des entreprises. S'il est légitime pour les investisseurs et les acteurs du secteur d'avoir les yeux rivés sur l'évolution à court terme des

entreprises, il est légitime que les pouvoirs publics investissent l'accompagnement à moyen terme de ces firmes.

Conclusion

Quel que soit le *business model* des entreprises, les PME de biotechnologie vont être confrontées à quatre questions qui peuvent susciter des recherches aussi bien en économie industrielle qu'en management stratégique.

1. La phase actuelle qui repose sur la création d'un grand nombre d'entreprises risque de trouver ses limites, notamment en termes de marché potentiel. Les entreprises créées les dernières années ont bénéficié d'aides publiques importantes. Cependant, après trois ans, les entreprises ne sont plus éligibles pour les aides aux *start-ups* et il est légitime que les revenus qu'elles tirent de leur activité leur permettent de vivre. Si le rachat de PME de biotechnologie par des grands groupes a souvent été analysé par la littérature, les fusions entre PME *high tech* ont fait l'objet de peu de développement. Quelles sont les conditions favorables aux fusions entre PME? Quels sont les risques spécifiques qui y sont attachés?
2. Le *business model* des entreprises à fort potentiel suscite de nombreuses interrogations. Un certain nombre de travaux montre comment ce *business model* est construit. Mais ils sont moins volubiles sur les conditions de sortie. L'entrée du capital risque et l'appel public à l'épargne a introduit des problèmes de gouvernance jusqu'alors propres aux grandes entreprises dans les PME. Comment les conflits d'intérêts entre les différentes catégories d'actionnaires et les dirigeants peuvent-ils être résolus sans spoliation des actionnaires minoritaires dans un modèle de coopération entre dirigeants et représentants des actionnaires? Les liens entre représentants des actionnaires et dirigeants de l'entreprise sont forts et le partage des rôles ne s'effectue pas aussi bien que dans des entreprises établis avec un actionnariat dispersé. De plus, les indicateurs de suivi sont très spécialisés et nécessitent des compétences spécifiques que peu d'actionnaires non institutionnels ont. Si l'engagement des membres externes du CA ou du conseil de surveillance dans les décisions stratégiques de l'entreprise ne pose de problèmes quand le capital est fortement concentré entre quelques capital risqueurs et les dirigeants-créateurs-actionnaires, une telle situation peut conduire à une spoliation des intérêts minoritaires, quand les augmentations de capital reposent sur une dispersion de l'actionnariat. Les objectifs des dirigeants de l'entreprise, des capital risqueurs et des autres actionnaires ne sont pas, par nature convergents⁷. La légitime participation des investisseurs en capital dans les décisions stratégiques peut réduire l'efficacité du contrôle exercé par le CA ou le conseil de surveillance. Cette situation se double, dans le cas des entreprises *high tech*, des fortes asymétries sur l'évaluation des compétences scientifiques et des options de développement suivies par l'entreprise. Les cinq dernières années ont vu le développement de délits d'initiés scientifiques, aux États Unis et en Grande Bretagne notamment. Le cas le plus classique est celui de l'introduction en bourse de la *start-up* avant la publication de résultats scientifiques décevants ou au contraire l'achat d'actions avant la publication de résultats scientifiques prometteurs. Dans un secteur où les anticipations de développements scientifiques et économiques jouent un rôle majeur et où les opportunités de spéculations sont légions, les risques liés à un amoindrissement des organes de contrôle interne sont importants.

⁷ En première approximation, on peut considérer que les dirigeants souhaitent assurer le développement de la firme qu'ils ont créé en gardant la maîtrise. Les capital risqueurs ambitionnent une sortie en capital rapide et rémunératrice, grâce à une revente de la firme. Les actionnaires minoritaires ont une fonction objectif plus complexe, alliant dividendes et valorisation du capital investi, à un terme qui peut être différent de celui du capital risqueur.

3. Comme Malerba (F. Malerba *et al.*, 1996) d'une part et Klepper (S. Klepper, 1996) d'autre part l'ont montré, la phase de destruction créatrice est temporaire. Lui succède une phase de plus grande stabilité technologique qui permet une accumulation des compétences par les firmes et la constitution de barrières à l'entrée. La question de la structure industrielle qui émergera reste ouverte. Il semble que les deux *business models* soient plus complémentaires que concurrents. En effet, si les premières visent à devenir un acteur central sur un marché global, les secondes demeurent périphériques sur des marchés de niche, souvent nationaux ou régionaux. Cependant, on peut s'interroger sur l'avenir de petites PME dans un secteur qui requiert une instrumentation et des connaissances scientifiques de plus en plus poussés. Ainsi, verra-t-on l'émergence d'un oligopole simple, comme dans l'industrie pharmaceutique ou d'un oligopole à frange dans lequel l'avenir des PME qui ont une stratégie de niche est assuré?
4. Enfin, la question du renouvellement des politiques d'accompagnement des PME qui arrive à maturité reste posée. Est-il légitime d'avoir une politique publique de soutien à ces PME? La France ou l'Europe sont-elles prêtes à accepter que les investisseurs américains ou japonais prennent le relais dans le financement des entreprises qui sont encore en développement? Les questions de gouvernance de ces PME relèvent non seulement des pratiques de gestion des firmes et de l'égalité des actionnaires mais aussi des questions de politique industrielle et d'indépendance nationale dans un secteur considéré comme stratégique dans la définition du 5^o programme cadre de la communauté européenne.

Bibliographie

- Arora, A., and A. Gambardella. (1990) "Complementarities and external linkages: the strategies of the large firms in biotechnology.", *Journal of Industrial Economics*, 4, pp. 361-379.
- Audretsch, D., and P. Stephan. (1996) "Company scientist locational links: the case of biotechnology.", *American Economic Review*, 86(3), pp. 641-652.
- Branciard, A., and V. Mangematin. (2000) "The evolution of the French public policy to promote biotech genomics.", *Industry and Innovation*, Forthcoming.
- Breschi, S., and F. Malerba. (1997) "Sectoral Innovation Systems: Technological Regimes, Schumpeterian Dynamics, and Spatial Boundaries." in *Systems of Innovation*, edited by C. Edquist. London: Pinter Press.
- Catherine, D., and F. Corolleur. (2000). "PME biotech et géographie de l'innovation, des fondateurs à leur modèle d'entreprise.", *XXXVIe colloque de l'Association de Science Régionale de Langue Française*. Trans Montana (CHE): Grenoble : INRA-SERD/IREPD, pp. 17 p.
- (2001) "Nouvelles Entreprises de Biotechnologie et Géographie de l'Innovation, des fondateurs à leur business models.", *Revue d'Economie Rurale et Urbaine*, soumis.
- David, P. (1987) "Some new standards for the economics of standardization in the information age." in *Economic theory and technological policy*, edited by D. P. a. P. Stiglitz. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 206-239.
- Dodgson, M. (1991), *The Management of Technological Learning: Lessons from a Biotechnology Company*. Berlin, New York: Walter de Gruyter.
- Edquist, C., (Ed). (1997) *Systems of Innovation*. London: Pinter Publishers.
- Ernst&Young. (2000). "European Biotech 99." London: Ernst Young International.
- Foray, D. (1989) "Les modèles de compétition technologique : une revue de la littérature.", *Revue d'Economie Industrielle*, 48.

- Garud, R. (1994) "Cooperative and Competitive Behaviors During the Process of Creative Destruction.", *Research Policy*, 23, pp. 385-394.
- Gomez, P. Y. (1996), *Le gouvernement d'entreprise*. Paris: InterEditions.
- Greenwood, R., and C. R. Hinings. (1993) "Understanding Strategic Change: the contribution of Archetype.", *Academy of Management Journal*, 36, pp. 1052-1081.
- Huse, M. (2000) "Board of Directors in SMEs : a review and research agenda.", *Entrepreneurship and Regional Development*, 12(4), pp. 271-290.
- Klepper, S. (1996) "Entry, Exit, growth and Innovation Over the Product Life Cycle.", *American Economic Review*, 86, pp. 562-583.
- Krugman, P. (1995) "Rendements croissants et géographie économique." in *Economie industrielle et spatiale*, edited by A. Rallet and A. Torre. Paris: Economica, pp. 317-334.
- Lemarie, S., V. Mangematin, and A. Torre. (2001) "Are Creation and Development of French Biotech Start Ups Geographically Localized.", *Small Business Economics*, Forthcoming.
- Malerba, F., and L. Orsenigo. (1996) "Schumpeterian patterns of innovation are technology specific.", *Research Policy*, 25(3), pp. 451-478.
- Mangematin, V. (2000) "Competing Business Models in the French Biotech Industry." in *The Economic and Social Dynamics of Biotechnology*, edited by J. de la Motte and J. Niosi. Boston: Kluwer, pp. 181-204.
- Mangematin, V., and A. Torre. (2001) "Création et développement des PME dans le secteur des biotechnologies : le cas français.", *Economie Rurale*, à paraître.
- McKelvey, M. (1996), *Evolutionary Innovations - The Business of Biotechnology*. Oxford: Oxford University Press.
- Monsan, P. (1999) "Vingt ans de biotechnologie en France.", *Biofutur*, 194, pp. 23-27.
- Pavitt, K. (1984) "Sectoral Patterns of Technological Change: toward a Taxinomy and a Theory.", *Research Policy*, 13, pp. 343 - 373.
- Powell, W. W., Koput, K.W., Smith-Doerr, L. (1996) "Interorganisational collaboration and the locus of innovation : networks of learning in biotechnology.", *Administrative Science Quarterly*, 41, pp. 116-145.
- Prevezer, M. (1997) "The dynamics of Industrial Clustering in Biotechnology.", *Small Business Economics*, 9(3), pp. 255-271.
- Rabinow, P. (1996), *Making PCR : A Story of Biotechnology*. Chicago, London: University of Chicago Press.
- Sessi. (1999), *La situation de l'industrie, enquête annuelle d'entreprise*. Paris: Sessi.
- Teece, D. (1986) "Profiting from Technological Innovation: Implications for Integration, collaboration, licensing and Public Policy.", *Research Policy*, 15, pp. 285-305.
- Tushman, M., and P. Anderson. (1986) "Technological Discontinuities and Organizational Environments.", *Administrative Science Quarterly*, 31, pp. 439-465.
- Walsh, V., J. Niosi, and P. Mustar. (1995) "Small-firm formation in biotechnology: a comparison of France, Britain and Canada.", *Technovation*, 15, pp. 303-327.
- Zucker, L., M. Darby, and B. Brewer. (1997) "Intellectual Human Capital and the Birth of the US Biotechnology Enterprise.", *American Economic Review*, 87(1).