

L'influence de l'environnement régional sur la création et la croissance des PME de biotechnologie

Biotechnologies

→ Les auteurs analysent les déterminants de la création et de la croissance des PME de biotechnologie au niveau régional. Ils montrent que les firmes sont créées dans les régions qui présentent un fort potentiel scientifique et technologique. La diversité des compétences scientifiques et techniques, la taille des marchés et la concentration des industries reliées (entreprises dont l'activité a trait aux sciences de la vie) jouent un effet positif sur l'attractivité de la région en terme de création. En revanche, les profils scientifiques et technologiques régionaux ne constituent pas un déterminant-clé de la croissance des entreprises.

Malgré un rythme de croissance élevé en Europe et aux États-Unis, la création d'entreprises de biotechnologie demeure localisée dans un petit nombre de régions. Powell *et al.* (2002) soulignent qu'aux États-Unis, plus de la moitié des entreprises de biotechnologie est localisée dans quatre villes (en Californie et dans le Massachussets). La situation est similaire en France où les entreprises de biotechnologies restent inégalement réparties sur le territoire (V. Mangematin *et al.*, 2003).

La localisation des entreprises constitue un enjeu-clé pour l'emploi et l'avenir économique de la région. Quels sont les facteurs qui stimulent le développement économique des entreprises *high-tech* dans une région ? L'importance du potentiel scientifique et technologique ? L'importance de la demande locale ? La création ne constitue qu'une étape dans la vie de l'entreprise qui est amenée à croître. Les régions sont-elles en mesure de soutenir le développement du secteur ? Ont-elles une influence sur la croissance des firmes ?

Dans l'explication des créations se mêlent des effets d'attraction (choix de localisation lié aux

NOTES

1. CREUSET, Université Jean-Monnet, Saint-Étienne.

2. INRA/UPMF, Grenoble.

3. CREUSET, Université Jean-Monnet, Saint-Étienne. Cette contribution a bénéficié de l'aide de Lionel Nesta, Clémentine Body et Roger Coronille dans la collecte et la mise en forme des données. Les critiques d'un référé et de S. Lhuillery ont contribué à la lisibilité de l'article. Qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements.

Corinne AUTANT-BERNARD ¹,
Vincent MANGEMATIN ²,
Nadine MASSARD ³

externalités⁴ scientifiques et technologiques), des effets liés à la demande (présence d'une industrie locale liée aux biotechnologies) (M. Feldman et C. Ronzio, 2001) et des effets relevant des politiques publiques locales pour encourager les activités en émergence (A. Rip, 2002). Quand on cherche à analyser la croissance, les effets d'attraction disparaissent (dus à l'irréversibilité de la localisation créée par l'installation de l'entreprise) et d'autres facteurs locaux de développement apparaissent qui influencent la capacité des firmes à survivre et à croître.

L'objectif de cet article est d'analyser l'influence des profils scientifiques et technologiques et le rôle de l'environnement local sur la création et la croissance des petites et moyennes entreprises (PME) de biotechnologie. À partir de l'étude des déterminants de la croissance des PME de biotechnologie depuis le milieu des années 90, il explore les liens entre le profil scientifique et technique d'une région, l'étendue du marché local pour les produits et services de biotechnologie et le développement économique. Ainsi, au-delà des externalités technologiques locales et des liaisons recherche publique-industrie largement privilégiées dans les analyses de la localisation des biotechnologies aux États-Unis, il propose une conception plus large du rôle de l'environnement local en intégrant la taille des marchés locaux.

Afin d'éclairer ces enjeux, nous reprendrons les principaux éléments de la littérature théorique que nous mobiliserons pour analyser les sources et principaux facteurs de la croissance des PME de biotechnologie. Elle débouche sur la formulation d'un certain nombre d'hypothèses testables articulant facteurs individuels et facteurs liés à l'environnement local. Nous présenterons les données et méthodes utilisées dans les estimations économétriques, et une image statistique rapide des profils de croissance des régions françaises dans le domaine des biotechnologies. Enfin, nous interpréterons les résultats des estimations et conclurons sur quelques enseignements de politique publique régionale d'innovation.

NOTE

4. Il y a externalité, ou effet externe, quand les possibilités de production d'une firme dépendent de choix faits par d'autres entreprises (externalité de production) ou d'autres individus (externalité de consommation).

□ LES DÉTERMINANTS RÉGIONAUX DE CRÉATION ET DE CROISSANCE DES *START-UP* DE BIOTECHNOLOGIE

Les entreprises de biotechnologie en France sont, pour l'essentiel, de création récente et leur taille moyenne est d'environ 40 à 50 personnes (S. Lhuillery, 2003, V. Mangematin, 2003). La création de petites et moyennes entreprises et leur croissance restent donc des éléments privilégiés pour mesurer les capacités de développement d'une zone géographique dans le domaine des biotechnologies. Ces processus permettent à la fois de repérer la capacité d'attraction d'une région pour les investissements en biotechnologie et ses capacités à offrir un environnement porteur pour les entreprises déjà implantées. Afin d'appréhender les logiques spatiales d'évolution dans cette activité fortement innovatrice, fondée sur la science, trois groupes de travaux sont susceptibles d'être mobilisés. Le premier rassemble les études de « géographie de l'innovation » qui s'attachent à expliquer la concentration des activités d'innovation par la mesure de la dimension spatiale des externalités de connaissances. Ici, ce sont les avantages de la localisation à proximité des sources de connaissance qui sont mis en avant. Le deuxième groupe de travaux apporte des éclairages sur le rôle de l'environnement local dans la capacité d'absorption des connaissances par les entreprises. Il tente d'identifier les profils organisationnels locaux les plus favorables à la valorisation des externalités émises. Le troisième groupe, moins centré sur l'innovation et les externalités technologiques, ouvre sur des déterminants plus larges de la localisation des activités industrielles empruntés à l'économie géographique : rendements croissants, externalités pécuniaires et structures de marché.

La proximité des sources de connaissances

Si, depuis Marshall, les travaux théoriques en économie spatiale privilégient le rôle des externalités technologiques dans l'analyse des phénomènes de concentration spatiale des activités, ce n'est que

depuis le début des années 90 que des tentatives de réfutations empiriques ont vu le jour. Autant-Bernard *et al.* (1999) proposent une analyse critique des études empiriques portant sur les phénomènes d'agglomérations spatiales des activités innovantes. Les résultats économétriques portant sur plusieurs pays ou secteurs d'activité ne sont pas convergents. Il apparaît difficile de tirer des conclusions en termes de géographie de l'innovation à partir d'indicateurs comme les brevets, le nombre d'innovations ou les dépenses de R&D des régions (L. Anselin *et al.*, 1997)⁵. Malgré l'instabilité des résultats économétriques, quelques conclusions ressortent de ces travaux :

- l'innovation dans une région donnée est corrélée avec les dépenses publiques et privées de recherche de la région (M. Feldman, 1994a). Ce résultat peut être étendu aux secteurs non intensifs en R&D (V. Mangematin et N. Mandran, 2001) ;

- l'innovation dans une région donnée n'est pas seulement corrélée avec les dépenses de R&D publique et privée mais aussi avec les capacités de transferts de technologies (centres de transferts, incubateurs, agences, etc.) (M. Feldman, 1994b). Ainsi, la présence d'activités complémentaires au sein d'une même zone géographique canalise les externalités entre la recherche publique et les entreprises et réduit les coûts et les risques d'innovation ;

- il n'y a pas d'effet d'éviction entre la recherche publique et la recherche privée mais plutôt des effets « d'autorenforcement » qui créent des zones de compétences (Adam B. Jaffe *et al.*, 1993). Si la recherche universitaire est souvent une source privilégiée de diffusion de connaissances locales (principalement aux États-Unis), les universités ne sont pas les seules émettrices d'externalités, et ces dernières se diffusent aussi très souvent au sein de l'industrie.

Dans la mesure où la création d'activité relève de l'innovation, ces premiers enseignements de la littérature en géographie de l'innovation nous conduisent à formuler deux hypothèses testables concernant l'in-

fluence des facteurs locaux sur la création de firmes de biotechnologie.

H1 : les PME de biotechnologie sont créées dans les régions où sont localisés les centres d'excellence. La proximité de recherche publique académique est un élément déterminant des choix de localisation.

H2 : la proximité de grandes entreprises joue un rôle similaire à celui des centres d'excellence. Des externalités de connaissance sont aussi attendues des grandes entreprises qui disposent d'un potentiel de recherche important.

Environnement local et capacité d'absorption

Les explications traditionnelles en termes d'externalités demeurent insatisfaisantes. La théorie économique reste floue sur la capacité des PME à capturer les externalités de la recherche publique. Les travaux empiriques décrivent une corrélation entre l'intensité de la recherche académique dans une région et la propension à innover, quel que soit le secteur d'activité. Cependant, cela indique une corrélation et non la présence d'externalités localisées. À partir d'une analyse des secteurs *high-tech* aux États-Unis, Audretsch, Feldman et Stephan (D. Audretsch et M. Feldman, 2002, 1996, D. Audretsch et P. Stephan, 1999, David B. Audretsch, 1996) montrent que, dans les secteurs où l'innovation est fondée sur la science, les liens géographiques sont plus faibles. 70 % des relations entre les entreprises de biotechnologies et les universités ne sont pas fondées sur la proximité géographique. Les analyses portant sur les relations université/industrie ne sont pas, bien sûr, transposables aux choix de localisation des entreprises. Cependant, durant les phases de démarrage, Mustar (1995, 1993) montre que les *start-up*⁶ conservent dans un premier temps le réseau de relations du lieu d'où elles sont issues. Leurs premiers réseaux sont donc locaux, correspondant à l'environnement naturel du créateur d'entreprise.

Il apparaît ainsi que la configuration des réseaux est très différente au démarrage de l'entreprise et lors de son développement. Au départ, la survie de l'entreprise dépend fortement du réseau de relations du fondateur (D. Catherine *et al.*, 2004) alors que les firmes établies ont un réseau de relations et de partenaires propre à

NOTES

5. Acis, Anselin et Varga (2002) démontrent tout de même la pertinence des études économétriques utilisant des données de comptage d'innovation et de brevets à des niveaux fins de localisation.

6. Jeune entreprise innovante et dynamique, à croissance rapide.

l'entreprise qui dépasse celui du fondateur. Une des explications principales de ces différences tient à la capacité d'absorption des entreprises. Selon Cohen et Levinthal (1990), il serait nécessaire, pour capter les externalités technologiques, de disposer, en interne, de savoirs et de compétences adéquats (niveau important de recherche interne, diversité des compétences disponibles). Les firmes cherchent en conséquence à se constituer une capacité d'absorption, autrement dit, à maîtriser un certain nombre de connaissances pour pouvoir identifier et exploiter les connaissances nouvelles disponibles dans leur environnement. Il est probable que le niveau de recherche et son degré de diversité n'affectent pas seulement le niveau des externalités captées dans un milieu local mais aussi leur origine géographique. Le fait de disposer d'un niveau élevé et varié de compétences internes paraît déterminant de la capacité à tirer profit de sources distantes de connaissances. Inversement, les entreprises naissantes disposant de ressources internes faibles et très spécialisées ont besoin d'un environnement local porteur qui les aide à tirer profit de sources voisines d'externalités. Bien que la question des capacités d'absorption définies au niveau d'une zone géographique soit encore très peu abordée dans la littérature, V. Mangematin et L. Nesta (1999) fournissent quelques pistes pour fonder des hypothèses. Outre les déterminants traditionnels tels que le niveau de recherche effectué localement et de connaissances produites (publications, brevets, etc.), l'accent est aussi porté sur les conditions de transmission des connaissances. La proximité des sources de connaissances n'est pas en soi un facteur favorable, elle permet de bénéficier d'une large palette de relations, passant des échanges de connaissances codifiées via les articles ou les brevets au transfert de connaissances tacites par des rencontres fréquentes et du travail en commun. Un niveau important de collaboration entre chercheurs permet aux PME de pallier l'insuffisance de leurs capacités d'absorption. Les résultats de Zucker *et al.* (1998) et de Cockburn et Henderson (1998) indiquent que les firmes ne bénéficient de la recherche publique que si elles collaborent avec un chercheur universitaire. Le simple fait d'être localisé à proximité d'une université n'est pas suffisant. Cette importance, dans la littérature, accordée aux réseaux locaux de collaborations dans les phases de création nous conduit à formuler une troisième hypothèse :

H3 : Les collaborations scientifiques intrarégionales jouent un rôle positif lors de la création d'entreprises high-tech.

De telles relations supposent cependant de partager un langage, de disposer de codes communs. L'existence d'un certain degré de spécialisation est donc une condition de la diffusion des connaissances. Pourtant, si l'accent est mis seulement sur l'utilisation d'un langage commun interne, l'organisation risque, en étant trop spécialisée, de ne pas pouvoir capter les connaissances externes. On retrouve ici le débat sur les avantages comparés de la diversité ou de la spécialisation, bien connu dans les travaux de géographie de l'innovation (D. Audretsch et M. Feldman, 2002, M. Feldman et J. Francis, 2001, M.P. Feldman et D. Audretsch, 1999). La spécialisation est nécessaire pour maîtriser un ensemble commun de connaissances et particulièrement avantageuse dans la phase de création des entreprises. En revanche, la diversité permet d'être sensible à un plus grand nombre d'informations. Arora et Gambardella (1994) distinguent la compétence spécialisée, qui permet d'évaluer et de conduire un programme de recherche spécifique dans un domaine étroit, et les compétences architecturales, qui permettent de combiner différents domaines de compétences spécialisées. Ils montrent qu'à court terme les compétences spécialisées sont corrélées avec une meilleure performance d'innovation de l'entreprise, alors qu'à moyen terme le rapport s'inverse et les compétences architecturales prédominent dans les firmes les plus performantes. De plus, l'importance de l'innovation par recombinaison de connaissances dans les secteurs de pointe et les difficultés de coordination et de transfert entre individus disposant de spécialisations différentes expliqueraient l'avantage de la proximité pour ces secteurs. Les entreprises chercheraient alors à se localiser dans des zones disposant de compétences variées. Audretsch et Feldman (2002) confirment ce point en montrant comment la présence de connaissances diverses mais complémentaires est capable de créer des externalités locales économiquement bénéfiques. En ce sens, la diversité des connaissances devrait faciliter l'innovation et la croissance des PME existantes en permettant aux individus d'établir de nouvelles connexions entre les savoirs.

Ces travaux nous conduisent à formuler les hypothèses suivantes :

H4 : La spécialisation d'une région dans un domaine spécifique de connaissances peut favoriser les capacités d'absorption des firmes high-tech naissantes et donc faciliter leur installation.

H5 : La diversité des compétences scientifiques et techniques présentes dans une région donnée favorise la croissance des entreprises de haute technologie.

Environnement industriel local et dynamique d'agglomération

Compte tenu des éléments théoriques précédents, on considère généralement que l'activité de biotechnologie est une activité « à fort potentiel de concentration » (C. Steinle et H. Schiele, 2002). Cependant, si la liaison à la recherche de base et le rôle des « *start scientists* » sont indéniables dans les premières phases de développement des activités de biotechnologie (principalement aux États-Unis), les caractéristiques du développement de ce secteur en France, et surtout le passage récent à une nouvelle phase de maturation (L. Nesta et V. Mangematin, 2004), modifient profondément ce schéma initial. La liaison à la recherche fondamentale, et peut être même le pouvoir de recherche des grands groupes (P. Cooke, 2002), perdent du poids au profit des relations avec les clients et avec les entreprises développant des activités complémentaires. Dans ce cadre, certains facteurs explicatifs de la localisation des activités industrielles, inspirés de l'économie géographique, peuvent s'avérer déterminants. Fondée sur l'existence de rendements croissants, la taille du marché local est un élément important d'attraction et de dynamique « d'autorenforcement ». Dans l'activité biotechnologique, ce marché ne se mesure pas tant par la taille de la population régionale que par la présence d'industries utilisatrices, les entreprises de biotechnologie étant principalement fournisseurs d'autres entreprises en sciences de la vie. Feldman et Ronzio (2001) suggèrent que les entreprises de service en biotechnologie se localisent près des grands centres de production et non plus à proximité des centres d'excellence scientifique, même si certaines régions sont les mêmes. Notons aussi que la recherche académique constitue souvent un client important pour les entreprises de biotechnologie qui fournissent services, matériels et matériaux pour conduire les expériences.

Par ailleurs, la structure de ce marché n'est pas neutre. Dans leur explication des processus d'agglomération, les modèles de l'économie géographique placent le plus souvent au centre le rôle de la diversité, que celle-ci porte sur les préférences des consommateurs (P. Krugman, 1991 [traduction française 1995]) ou sur les biens intermédiaires disponibles (P. Krugman et A.J. Venables, 1995). Les travaux réalisant la synthèse entre économie géographique et croissance endogène (P. Martin et GIP. Ottaviano, 1999) présentent, quant à eux, une image beaucoup plus complexe du rôle de la diversité dans laquelle l'effectivité des effets de diversité est finalement dépendante de la spécialisation de la région dans la production de biens technologiques. On retiendra surtout de cette littérature, l'avantage que peut procurer localement une région disposant d'une activité importante dans les industries reliées tant par les effets volume que par les effets prix dus aux externalités pécuniaires. Mais, là encore, certains travaux sur les biotechnologies tendraient plutôt à mettre en avant les avantages de la spécialisation au moment de la création des PME, en se basant sur ce que permet la spécialisation en termes d'identification d'une région par ses compétences, en termes de disponibilité de main-d'œuvre qualifiée ou de débouché pour les productions spécialisées.

Enfin, les travaux de Krugman (1991, traduits en 1995) mettent aussi en avant les effets « dispersants » de la concurrence. La présence de trop nombreuses entreprises dans une zone renforce la pression concurrentielle, pour la recherche des consommateurs mais aussi sur le marché du travail. Cette pression constitue une force de dispersion car elle peut, dans certaines conditions, décourager les implantations.

Ce retour théorique sur quelques déterminants de l'agglomération industrielle, amène la formulation des hypothèses suivantes :

H6 : Plus la taille du marché local est importante, plus le nombre de PME créées est important.

H7 : La spécialisation d'une région dans un secteur lié aux sciences de la vie (biomédical, industrie agroalimentaire, etc.) suscite la création de PME de biotechnologie.

H8 : L'intensité de la concurrence dans les industries liées diminue la propension à créer des entreprises de biotechnologie.

La création de richesses au cœur d'une région donnée est principalement le fait des entreprises. La localisation de celles-ci, et en particulier des entreprises *high-tech* porteuses d'emplois et de création de richesses dans l'avenir, constitue ainsi un enjeu-clé pour les régions. Cependant, la création ne constitue qu'une étape dans la vie de l'entreprise qui est amenée à croître. Nous nous sommes interrogés jusque-là sur le rôle des régions lors de la création, mais cet environnement régional a-t-il une influence sur la croissance des firmes ?

Dans l'explication des créations se mêlent des effets d'attraction (choix de localisation) et des effets porteurs de l'environnement local pour une activité en émergence. Dans l'explication de la croissance, les effets d'attraction disparaissent (du fait de l'irréversibilité de localisation créée par l'installation de l'entreprise) et d'autres facteurs locaux de développement apparaissent qui peuvent déterminer la capacité des firmes créées à survivre et à croître comme, par exemple, la taille du marché, la croissance des dépenses de recherche dans les industries reliées, etc. Les difficultés rencontrées pour déboucher sur une conclusion claire dans le débat sur spécialisation et diversité peuvent peut-être s'expliquer par la confusion de ses mécanismes dans la plupart des études empiriques menées jusqu'ici.

Pour analyser le rôle de l'environnement local sur la valorisation économique des résultats scientifiques, et définir les politiques publiques de soutien à l'activité économique, il est nécessaire d'analyser non seulement la phase de création mais aussi les déterminants de la croissance des entreprises de biotechnologie. Aussi, formulons-nous une hypothèse complémentaire large permettant de tester l'influence des profils régionaux sur la croissance des entreprises :

H9 : Les caractéristiques de l'environnement régional influencent les potentialités de croissance des PME de biotechnologie.

Les caractéristiques de l'environnement régional peuvent être définies, comme dans les hypothèses précédentes concernant la création, par la taille des marchés, le degré de spécialisation, le degré de concurrence, etc.

□ DONNÉES ET MÉTHODE

Pour analyser les déterminants de la création et de la croissance des entreprises de biotechnologie, plusieurs bases de données ont été appareillées pour conduire des analyses économétriques intégrant une dimension régionale.

Modèles économétriques

Les tests empiriques sont fondés sur deux types de modèles : un modèle de création d'entreprise et un modèle portant sur la croissance des entreprises. Le premier modèle intègre les caractéristiques de la région comme élément d'explication de la création d'entreprises :

- caractéristiques du secteur public de recherche ;
- caractéristiques de la recherche privée ;
- caractéristiques du marché décrivant le profil des industries reliées par région.

Des caractéristiques organisationnelles pour le marché (concentration, intensité de la concurrence) et la zone géographique (spécialisation, concentration).

Le modèle s'écrit ainsi:

$$NBCREA_{it} = \alpha + \beta_1 RPUB_{it} + \beta_2 RPRIV_{it} + \beta_3 MARCH_{it} + \beta_4 ORG_{it} + \epsilon$$

avec :

$NBCREA_{it}$ = nombre de création de PME dans la région i pour l'année t ,

$RPUB_{it}$ = matrice des variables caractérisant le secteur public de recherche dans la région i pour l'année t ,

$RPRIV_{it}$ = matrice des variables caractérisant le secteur privé de recherche dans la région i pour l'année t ,

$MARCH_{it}$ = matrice des variables caractérisant les industries reliées aux biotechnologies dans la région i pour l'année t ,

ORG_{it} = matrice des variables caractérisant l'organisation des marchés et de la recherche dans la région i pour l'année t ,

ϵ = terme d'erreur aléatoire.

Le second modèle analyse les déterminants de la croissance des entreprises de biotechnologie :

$$\text{MAGR}_{ki} = \alpha + \beta_1 \text{RPUB}_i + \beta_2 \text{RPRIV}_i + \beta_3 \text{MARCH}_i + \beta_4 \text{ORG}_i + \beta_5 \text{ENTRE}_k + u$$

avec :

MAGR_{ki} = taux annuel moyen de croissance de la firme k située dans la région i ,

RPUB_i , RPRIV_i , MARCH_i , ORG_i = variables caractérisant la région i à laquelle la firme k appartient, calculées soit pour la période initiale soit comme moyenne de la période considérée,

ENTRE_k = variables de contrôle caractérisant la firme k ,
 u = terme d'erreur aléatoire.

Les données et variables

Cinq bases de données sont mobilisées pour cette étude. Le *tableau 1* présente les différentes variables utilisées ainsi que les principales sources de données. Les données sur les PME proviennent de la base constituée par le laboratoire GAEL (INRA/UPMF) à partir d'une enquête réalisée en 1999 par le ministère de la Recherche et de la Technologie (<http://biotech.education.fr>). Les informations ont été mises à jour et enrichies par les chercheurs de l'UMR GAEL (www.grenoble.inra.fr). Des 250 PME indépendantes créées entre 1960 et 2002, recensées dans la base, ne subsistent lors des traitements statistiques que 200 entreprises présentes sur l'ensemble de la période et correctement renseignées. Cette base indique le nombre de créations apparues chaque année dans chaque région française (sauf Corse) entre 1993 et 1999 (variable NBCREA). Elle permet aussi de calculer le taux de croissance annuel moyen en effectif (TCAM) des PME existantes sur la période 1996-1999 (122 entreprises). Les variables caractérisant les entreprises sont décrites dans le *tableau 1*.

Les données sur les brevets proviennent de l'Institut national de la propriété industrielle (INPI) pour ce qui concerne les dépôts par les PME et de la base OST/OEB des brevets agrégés par zone géographique pour ce qui concerne le nombre de brevets déposés dans chaque région. L'adresse inventeur est utilisée pour la localisation (variable BREVREG).

La recherche publique est évaluée de deux façons : d'une part les *inputs*. La seule variable fiable ventilée à la fois par région et par année dont nous disposons est le nombre de doctorants en biotechnologies, à partir d'une enquête du ministère en charge de la Recherche.

Cette variable donne une bonne approximation des capacités de recherche existante (variable DOCTORANT). D'autre part, une indication de l'*output*, approchée par les publications signées par des auteurs appartenant à des institutions de la région (variable PUB). Cette dernière mesure est représentative du rôle de la recherche publique dans la production et la diffusion de connaissances nouvelles. Les données sur les publications sont issues du *Science Citation Index* (SCI) et du *Biotech Citation Index* (BCI) et sont analysées par adresse des institutions, sachant que le décompte porte sur les participations à article des institutions localisées dans une région.

Les données issues de l'enquête annuelle du ministère de la Recherche ont servi à la construction des variables concernant l'analyse du potentiel de recherche privée des régions (dépense intérieure de recherche et développement [DIRD] et effectif). La sélection sur les biotechnologies a été réalisée à partir du code biotech qui apparaît dans les enquêtes 1999 et 2000.

Enfin, les données concernant les industries reliées aux entreprises de biotechnologie, principalement dans les secteurs liés aux sciences de la vie (santé humaine, animale et végétale, environnement, agriculture et agroalimentaire) que nous désignons sous le vocable industries reliées (IR), sont tirées du CDROM du service des études et des statistiques industrielles (SESSI) : SESSI-région qui réalise la régionalisation à partir de l'Enquête annuelle d'entreprise (EAE).

On trouvera aussi dans le *tableau 1* un ensemble de variables d'organisation calculées pour chaque domaine : scientifique (publications), technologique (brevets et DIRD privée) et industriel (effectif dans les industries reliées). La concentration interne aux régions est mesurée par des indices d'Herfindhal à partir de la distribution entre les départements de la région. La spécialisation sectorielle est mesurée par l'indicateur classique de l'avantage technologique révélé (RTA) (L. Nesta, 2001). En notant P_{if} l'activité d'une région f dans un domaine i , pour une année donnée, l'avantage technologique de la région relativement aux autres régions dans le domaine i est défini par :

$$RTA_{if} = \frac{P_{if} / \sum_i P_{if}}{\sum_f P_{if} / \sum_{if} P_{if}}$$

– La mesure de la spécialisation dans un domaine est définie comme le ratio de deux proportions. La première est interne à la région (le numérateur), la seconde est relative à l'ensemble des acteurs actifs dans le domaine des biotechnologies au niveau national (le dénominateur). Pour un domaine i , si la proportion de l'activité de la région dans ce domaine est supérieure (inférieure) à celle de l'ensemble des acteurs en biotechnologies, l'indicateur est supérieur (inférieur) à l'unité. La variance de cet indicateur mesurée pour

chaque domaine au sein d'une région donne un degré global de spécialisation pour la région. Les spécialisations sont calculées à partir d'une nomenclature des publications en thématiques, des dépenses de R&D en secteurs de recherche, des brevets en domaines technologiques et des effectifs dans les industries reliées en grands secteurs utilisateurs.

– Le niveau de concurrence dans les industries reliées est mesuré par la taille moyenne des entreprises présentes dans la région. Une taille élevée représente

Tableau 1 - Liste des variables utilisées

Type	Nom	Définition
PME de biotechnologie	TCAM	Taux de croissance annuel moyen des effectifs des PME (entre 1996 et 1999)
	NBPME	Nombre de PME dans la région (en 1996)
	CA	Chiffre d'affaires des PME par an (1996-1999)
	EFF	Effectif des PME par an (1996-1999)
	BREVN	Nombre de brevets des PME par an (1996-1999)
	NBCREA	Nombre de PME créées par an (1993-1999)
Recherche publique en sciences de la vie	PUB	Nombre de publications par an
	DOCTORANTS	Nombre de doctorants en sciences de la vie par an. <i>Proxy des inputs</i> de la recherche publique en biotechnologie par région.
	SPE_PUB	Indice de spécialisation des publications (variance du RTA – <i>Revealed Technological Advantage</i> , calculé à partir des différentes disciplines scientifiques)
Recherche privée en biotechnologie	CH_BIO	Nombre de chercheurs des entreprises qui déclarent des recherches en biotechnologies
	PART_DIRD_BIO	Dépenses de R&D privée des entreprises qui déclarent des recherches en biotechnologies rapportées au total de la R&D de la région
	CONCENT_BIO	Indice de concentration géographique de la R&D (indice d'Herfindhal sur les dépenses départementales de R&D)
	SPE_BIO	Indice de spécialisation sectorielle de la R&D (variance du RTA calculé à partir des DIRD sectorielles)
	BREV_BIO	Nombre de brevets biotech dont l'un des inventeurs au moins réside dans la région
Marché des biotechnologies : industries reliées	INV_IR	Investissements des industries reliées
	NB_ETS_IR	Nombre d'établissements d'industries reliées aux secteurs des biotechnologies
	CONCURR_IR	Taille moyenne des établissements dans les industries reliées
	CONCENT_IR	Indice de concentration géographique du marché des biotechnologies (Indice d'Herfindhal sur les effectifs départementaux des industries reliées)
	SPE_IR	Indice de spécialisation du marché des biotechnologies (variance du RTA calculé à partir des effectifs sectoriels des industries reliées)
	PART_EFF_IR	Part des effectifs des industries reliées sur l'ensemble des effectifs industriels
Organisation des activités de biotechnologie	TXCOPUB	Part des copublications dans le total des publications en sciences de la vie
	TXCOPEXT	Part des copublications réalisées avec des chercheurs externes à la région dans le total des publications
	TXCOPINT	Part des copublications réalisées avec des chercheurs à l'étranger dans le total des publications
	COPUBPP	Nombre de copublications impliquant à la fois des chercheurs publics et privés
Caractéristiques régionales globales	PUBTOT	Nombre de publications toutes disciplines confondues
	DIRDTOT	Dépenses intérieures de R&D tous secteurs confondus
	INVTOT	Investissements industriels tous secteurs confondus

donc un niveau de concurrence faible.

Enfin, la densité des relations entre les acteurs régionaux est mesurée par des données de copublications (COPUB). Celles-ci révèlent l'existence de collaborations scientifiques effectives (M. McKelvey *et al.*, 2003). Contrairement aux citations qui, généralement, n'impliquent pas de relations effectives entre les scientifiques, les copublications résultent de projets de recherche menés conjointement et sont plus souvent l'occasion d'échanges de connais-

sances tacites (I.M. Cockburn et R.M. Henderson, 1998). Elles semblent donc un bon indicateur des potentialités d'interactions scientifiques d'une région. Différentes variables sont construites qui déclinent les copublications selon qu'elles concernent des collaborations publiques ou publiques/privées (COPUBPP), qu'elles sont purement internes à la région ou, au contraire, qu'elles impliquent des institutions extérieures à la région. L'ensemble de ces variables de copublications est décrit dans le *tableau 1*.

Tableau 2 - Caractéristiques régionales des PME

Régions	Nombre de créations NBCREA93-99*	Nombre moyen d'employés EFF96	Taux de croissance annuel moyen MAGR96-99
Île-de-France	53	110.0	5.5
Champagne-Ardenne	1	119.0	-3.9
Picardie	0	13.0	17.4
Haute-Normandie	2	53.5	13.5
Centre	1	34.0	1.9
Basse-Normandie	0	28.0	-9.1
Bourgogne	2	33.6	8.9
Nord-Pas-de-Calais	3	108.0	-0.2
Lorraine	4	6.4	0.6
Alsace	11	76.0	3.6
Franche-Comté	0	22.0	2.2
Pays de la Loire	10	6.7	6.7
Bretagne	6	40.8	7.7
Poitou-Charentes	0	-	39.1
Aquitaine	13	31.9	7.6
Midi-Pyrénées	15	13.4	15.5
Limousin	1	-	-
Rhône-Alpes	10	29.6	6.4
Auvergne	14	7.7	6.9
Languedoc-Roussillon	9	9.2	15.2
PACA	10	34.7	8.2
France	165	55.2	7,1

Tableau 3 - La distribution régionale des activités de biotechnologies en France entre 1993 et 1999

Région	Publications 1993	Rang %	Publications 1999	Rang %	Croissance 93-99	Effectifs IR 1993	Rang %	Effectifs IR 1999	Rang %	Croissance 93-99	DIRD biotech 1993 FF	Rang %	DIRD biotech 1999 FF	Rang %	Croissance 1993-1999
Île-de-France	1713,22	1	2474,19	1	44,41%	73771	1	78516	1	6,43%	4873425	1	7300769	1	49,80%
		47,90%		42,08%			13,10%		13,47%			58,55%		58,63%	
Champagne-Ardenne	13,95	19	44,82	18	221,25%	17678	15	15684	16	-11,27%	38890	16	64729	16	66,44%
		0,39%		0,76%			3,13%		2,69%			0,46%		0,51%	
Picardie	27,25	15	45,27	17	66,14%	31248	6	29437	6	-5,79%	97267	11	75448	15	-22,43%
		0,76%		0,77%			5,55%		5,05%			1,16%		0,60%	
Haute-Normandie	23,45	16	45,95	15	95,98%	27691	8	25690	10	-7,22%	212337	7	243659	7	14,75%
		0,66%		0,78%			4,91%		4,40%			2,55%		1,95%	
Centre	52,11	12	105,1	13	101,67%	26692	10	26930	9	0,89%	265015	4	361000	6	36,21%
		1,46%		1,78%			4,74%		4,62%			3,18%		2,89%	
Basse-Normandie	11,83	20	26,45	20	123,60%	16715	16	16201	15	-3,07%	55517	15	51725	18	-6,83%
		0,33%		0,45%			2,96%		2,78%			0,66%		0,41%	
Bourgogne	46,43	14	89,75	14	93,27%	17826	14	18306	12	2,69%	28209	18	40227	19	42,60%
		1,30%		1,52%			3,16%		3,14%			0,33%		0,32%	
Nord-Pas-de-Calais	86,18	9	201,25	8	133,50%	40090	4	40262	5	0,42%	139302	8	124106	10	-10,90%
		2,41%		3,42%			7,12%		6,91%			1,67%		0,99%	
Lorraine	95,96	8	118,59	11	23,58%	18450	12	17067	14	-7,49%	7127	20	24119	20	238,41%
		2,69%		2,01%			3,27%		2,92%			0,08%		0,19%	
Alsace	253,56	3	358,21	5	41,27%	24444	11	24356	11	-0,36%	232207	6	377699	5	61,95%
		7,10%		6,09%			3,34%		4,18%			2,80%		3,03%	
Franche-Comté	15,86	18	30,15	19	90,04%	8342	20	8213	20	-1,54%	34859	17	88279	14	153,24%
		0,44%		0,51%			1,49%		1,40%			0,41%		0,70%	
Pays de la Loire	69,32	11	138,98	10	100,48%	36075	5	43896	4	21,67%	123497	9	133576	9	8,16%
		1,94%		2,36%			6,40%		7,53%			1,48%		1,07%	
Bretagne	79,61	10	208,77	7	162,24%	49386	3	59000	3	19,46%	71894	13	149958	8	108,58%
		2,23%		3,55%			8,77%		10,12%			0,86%		1,20%	
Poitou-Charentes	22,45	17	45,71	16	103,64%	15375	17	14766	17	-3,96%	15209	19	54006	17	255,09%
		0,63%		0,77%			2,73%		2,53%			0,18%		0,43%	

Aquitaine	113,01	7	3,16%	158,01	9	2,68%	39,81%	26910	9	4,77%	27834	8	4,77%	3,43%	103191	10	1,23%	116434	11	0,93%	12,83%
Midi-Pyrénées	184,14	6	5,15%	294,09	6	5%	59,70%	17869	13	3,17%	17964	13	3,08%	0,53%	458931	3	5,51%	664307	3	5,33%	44,75%
Limousin	4,41	21	0,12%	22,58	21	0,38%	411,34%	4565	21	0,81%	5013	21	0,86%	9,81%	1609	21	0,01%	20088	21	0,16%	1148,47%
Rhône-Alpes	288,39	2	8,07%	607,99	2	10,34%	110,82%	57383	2	10,19%	59998	2	10,29%	4,55%	1152707	2	13,85%	1952330	2	15,68%	69,36%
Auvergne	50,17	13	1,40%	105,66	12	1,79%	110,58%	11982	18	2,12%	12986	18	2,22%	8,37%	65032	14	0,78%	115844	12	0,93%	78,13%
Languedoc-Roussillon	217,8	4	6,10%	363,32	4	6,17%	66,80%	11369	19	2,01%	11228	19	1,92%	-1,24%	82940	12	0,99%	111273	13	0,89%	34,16%
PACA	203,43	5	5,69%	394,36	3	6,70%	93,85%	29155	7	5,17%	29225	7	5,01%	0,24%	261982	5	3,14%	380810	4	3,05%	45,35%
Total	3572,61	100%	100%	5879,3	100%	100%	563016	563016	100%	100%	582572	100%	100%	8322147	8322147	100%	12450386	12450386	100%	100%	

Résultats empiriques

Le domaine des biotechnologies en France est encore en pleine expansion pendant la décennie 1990. Le nombre de participations des institutions à des publications scientifiques dans ce domaine atteint 5 879 en 1999, en croissance de 64 % depuis 1993. Les dépenses de R&D réalisées par les entreprises privées connaissent une hausse de 49,6 % sur la même période, supérieure à celle des autres secteurs, ce qui conduit à un accroissement de la part relative des dépenses de R&D en biotechnologie dans l'ensemble des dépenses de R&D de plus de 20 %. Les effectifs employés dans les industries reliées montrent aussi le bon dynamisme de ces industries puisqu'ils s'accroissent de près de 3,5 % entre 1993 et 1999 et que leur part relative dans l'ensemble des effectifs industriels augmente.

Le *tableau 2* présente les principales caractéristiques régionales pour la création d'entreprises et les taux de croissance des PME.

Le *tableau 3* donne une vision synthétique de la répartition régionale des activités de biotechnologies en France. Trois faits ressortent de façon significative :

1. la forte concentration de l'activité dans la région Île-de-France suivie, mais avec un décalage important, par la région Rhône-Alpes. 42 % des publications, 58,6 % de la DIRD et 13,1 % des industries reliées se situent en Île-de-France en 1999. 10 % des publications, 15,6 % de la DIRD et 10 % des industries reliées sont localisées en Rhône-Alpes qui ne cesse d'accroître sa part dans l'activité nationale depuis 1993 tandis que l'Île-de-France se maintient pour ce qui concerne la DIRD et les industries reliées mais régresse en matière de publications scientifiques (48 % en 1993) ;

2. à côté de ces deux grandes régions généralistes, un autre groupe de régions dispose d'un potentiel important dans cette activité mais selon des trajectoires spécifiques. Du point de vue du potentiel scientifique, la région PACA est aujourd'hui très bien placée, suivie par l'Alsace et le Languedoc-Roussillon, ces régions ayant pour autre point commun de ne pas disposer d'un marché porteur pour les biotechnologies puisque la présence des industries reliées y est faible. La Bretagne, au contraire,

est l'exemple-type d'une région qui accueille une activité industrielle importante dans les industries utilisatrices de biotechnologies alors que ses capacités en publication et en recherche sont plus limitées (même si elle semble en forte évolution depuis 1993). Le Nord-Pas de Calais et les Pays de la Loire sont à classer dans la même catégorie. Enfin, la région Midi-Pyrénées présente un autre cas de figure en se situant en troisième position pour ce qui concerne les dépenses de recherche-développement, malgré un potentiel scientifique et industriel beaucoup plus faible ;

3. enfin, malgré quelques évolutions remarquables, les positions relatives des régions apparaissent assez stables au cours de la période 1993-1999, révélant sans doute le poids des déterminants structurels.

Ce positionnement des régions en termes de potentiels (*tableau 3*) ne se retrouve cependant pas de manière nette en termes de création et de croissance des PME de biotechnologie (*tableau 2*). Dans un tel contexte, la compréhension des mécanismes influençant la création et la croissance des PME est indispen-

sable à une meilleure appréhension des positionnements régionaux et de leur évaluation dynamique. Au total, 165 entreprises ont été créées en France sur la période, 22 l'ont été en 1993 et 34 en 1999. Alors que l'effectif moyen des PME de biotechnologie en 1996 est de 58, leur taux de croissance annuel moyen de 1996 à 1999 est de 7 %. L'étude économétrique suivante se donne pour objectif de mieux cerner les déterminants régionaux d'une telle dynamique.

□ RÉSULTATS DES ESTIMATIONS ÉCONOMÉTRIQUES

Pour estimer les effets relatifs des différentes variables régionales sur la création et la croissance des entreprises, deux modèles sont testés. Le premier décrit l'attractivité de la région pour la création d'entreprise (données de panel sur les régions) tandis que le second analyse la croissance des firmes (panel sur les entreprises).

Méthode d'estimation

Les données utilisées pour la variable dépendante sont des données de comptage. Elles sont, de fait, positives, avec un grand nombre de valeurs nulles. Ainsi, un modèle de Poisson paraît adapté pour rendre compte du processus de création d'entreprises au niveau régional. À ce niveau de détail, le nombre de zéros est important et le nombre d'entreprises créées bas (dans l'échantillon, la moyenne est à 1,12 et le maximum à 12). La dispersion de la distribution est supérieure à la moyenne (3,94 dans l'échantillon), ce qui suggère l'emploi d'un modèle de type *Negative binomial* (W.H. Greene, 2000). L'introduction du paramètre « alpha » permet de prendre en compte l'hétérogénéité de la variable dépendante dans le modèle de Poisson. L'estimation et la significativité indiquent si le modèle est meilleur qu'un modèle de Poisson.

NOTE

7. L'introduction *step-by-step* (Pas à pas. Mode d'exécution particulier d'un programme, instruction après instruction, le moniteur – qui est souvent l'utilisateur – reprenant la main à chaque fois) donne des résultats similaires.

Tableau 4
Résultats des estimations - Modèle de création

Variable dépendante : NBCREA		
Nombre d'observations : 147		
	Loi de Poisson	Loi Neg. Binomial
Constante	2.98***	2.98***
	(0.88)	(0.74)
SPEPUB	-0.38***	-0.38***
	(0.08)	(0.08)
CONCENT_BIO	-1.55***	-1.55***
	(0.56)	(0.55)
CONCENT_RI	1.54**	1.54***
	(0.61)	(0.53)
TXCOPEXT	-3.81***	-3.81***
	(1.27)	(1.10)
COPUBPP	0.23E-01***	0.23E-01***
	(0.69E-02)	(0.83E-02)
DERDTOT	0.37E-07**	0.37E-07*
	(0.18E-07)	(0.21E-07)
Log-likelihood	-161.10	-160.97
χ^2	220.76***	0.26 ns
Pseudo-R ²	0,63	
Alpha		0.02 ns

Entre parenthèses figure l'écart type.
La significativité du modèle est indiquée comme suit : *, ** et *** pour respectivement 10 %, 5 % et 1 %.

La méthode d'élimination *backward* a été utilisée pour sélectionner les variables⁷. Ne sont présentés ici que les modèles où les variables sont significatives (*tableau 4*).

Le paramètre « alpha » estimé dans le modèle *negative binomial* n'est pas significatif. On utilise donc un modèle de Poisson traditionnel.

Le premier constat qui s'impose est que peu de variables sont significatives. Pour décrire le poids de la région, seul le montant total des dépenses de R&D (tous secteurs confondus) est significatif. Compte tenu des fortes corrélations existant entre les variables, ceci traduit sans doute l'ensemble des effets quantitatifs liés à l'agglomération. Ainsi, les firmes ont une propension plus forte à s'installer dans les régions qui ont un fort potentiel scientifique, technologique et industriel. L'influence estimée est cependant trop ténue pour valider complètement l'hypothèse H1.

De plus, l'absence de significativité des variables spécifiques aux biotechnologies montre qu'au-delà d'un effet taille global, la capacité relative de recherche en biotechnologie de la région (ou l'existence de centres de compétences dans ce domaine) ne joue pas sur la création d'entreprises. Les hypothèses H1 et H2 ne sont pas véritablement validées. Une des explications que l'on peut avancer est la nature générique des biotechnologies qui irriguent l'ensemble des secteurs économiques, comme les technologies de l'information (N. Greenan et V. Mangematin, 1999).

Les autres variables significatives sont des variables décrivant l'organisation industrielle au niveau régional. Ces variables, ainsi que celles décrivant l'organisation de la recherche, ont une influence sur la création d'entreprises. Les liens entre le secteur public de recherche et l'industrie accroissent l'attractivité régionale pour la création d'entreprises. L'intensité de la compétition diminue l'attractivité régionale alors que la concentration des industries reliées l'augmente. Ces résultats empiriques renforcent les approches qui soulignent le caractère déterminant de l'organisation industrielle et de la R&D dans la localisation des entreprises.

Les effets positifs de l'interaction locale publique/privée

Les résultats obtenus sur les données de copublications mesurent l'impact du niveau d'interactions

scientifiques qui caractérise une région. L'effet positif significatif de la variable de copublications public-privé (COPUBPP) valide l'hypothèse H3. La proximité à la recherche publique n'est pas en soi bénéfique. En revanche, l'existence de collaborations effectives entre institutions publiques et privées locales favorise la création de PME. S'appuyant aussi sur des données de copublications en Suède pour décrire les collaborations scientifiques en biotechnologie, M. McKelvey *et al.* (M. McKelvey, H. Alm et M. Riccaboni, 2003) obtiennent des résultats similaires qui montrent l'importance de la proximité géographique pour les collaborations public-privé. Au contraire, au sein de la recherche publique, l'établissement de collaborations scientifiques semble plus facilement s'affranchir de la contrainte géographique. Les résultats sur les données françaises corroborent les analyses de M. McKelvey *et al.* Lors de la création d'une PME, seront privilégiées les régions qui offrent immédiatement de nombreuses potentialités d'interactions locales public-privé.

À l'inverse, nos résultats montrent un effet négatif très marqué du niveau des collaborations des acteurs locaux avec des institutions extérieures à la région (TX-COPEXT) sur la création d'entreprises. Un tel phénomène peut s'expliquer par les particularités des processus de création qui privilégient les effets attracteurs d'une région qui offre immédiatement de nombreuses potentialités d'interactions locales public-privé, alors que les effets de l'ouverture sur l'extérieur semblent immédiatement beaucoup plus bénéfiques à la recherche publique elle-même qu'aux entreprises. Remarquons tout de même que ce résultat peut aussi refléter un effet automatique de la variable dans la mesure où, très souvent, les régions qui développent la plus grande proportion de copublications externes sont les régions qui disposent du potentiel interne le plus faible. À l'inverse, les agglomérations en position de leadership copublient proportionnellement plus en interne, n'ayant pas besoin d'aller chercher à l'extérieur des compétences et ressources dont elles disposent (C. LARGERON et N. MASSARD, 2001).

Une prime à la diversité des compétences scientifiques

Le *tableau 4* met en évidence le rôle négatif de la spécialisation scientifique des régions. Les effets

bénéfiques attendus de la spécialisation, notamment pour faciliter les échanges de connaissances dans les phases d'émergence des activités (H4), ne sont pas confirmés. Plus encore, cette spécialisation joue négativement, accréditant ainsi l'idée d'un effet favorable de la diversité lors de la création des entreprises. Mesurée ici au niveau des publications, cette spécialisation de la recherche académique décrit l'étendue plus ou moins large des domaines de compétences scientifiques disponibles au sein d'une région. L'analyse du rôle des connaissances scientifiques dans le développement technologique des biotechnologies peut nous aider à interpréter ce résultat. D'une part, la maturation technologique d'un secteur transforme les modalités de la recherche scientifique associée. La production de nouvelles connaissances passe de plus en plus par la recombinaison de modules existants et de moins en moins par une recherche originale très spécialisée (A. Arora et A. Gambardella, 1994). D'autre part, et de façon plus spécifique, le secteur des biotechnologies se caractérise par la fourniture d'outils génériques à un ensemble diversifié d'industries reliées. Cette orientation générique associée aux évolutions scientifiques et techniques vers une unicité du vivant pousse à une déspecialisation de la recherche scientifique dans ce domaine. Un cadre régional de recherche diversifié augmente donc les opportunités de marchés et les possibilités d'accès aux compétences dont les PME ont besoin.

Si la recherche d'une région est relativement spécialisée, elle autorise logiquement de nombreuses interactions bénéfiques entre universités et firmes d'un même secteur. Elle induit cependant un accroissement de la concurrence notamment pour l'appropriation des connaissances. Cet argument est développé par Audretsch et Feldman (1999) qui observent aussi que la spécialisation constitue un frein relativement fort à l'innovation dans une région donnée aux États-Unis. Ainsi, les résultats sur données françaises corroborent les observations américaines. Notons cependant deux limites à cette analyse : d'une part, les régions diversifiées sont aussi les régions où la production scientifique est la plus riche. On a ici deux effets, diversité de la production scientifique et volume de la production scientifique, qui se conjuguent. La seconde limite est que le degré de spécialisation dans les industries reliées et/ou le degré de concurrence (hypothèses H7

et H8) ne semblent pas jouer, ce qui limite l'effet de la diversité à la production scientifique, la diversité des industries ou la variété technologique n'ayant pas d'effet significatif.

L'influence de la structuration spatiale intrarégionale des activités

Les variables de structurations spatiales internes aux régions ont, en revanche, une influence forte bien que contrastée. Le degré de concentration spatiale intrarégionale des dépenses de recherche dans les biotechnologies (CONCENT_BIO) s'avère avoir une influence négative sur la création d'entreprises alors qu'au contraire la concentration spatiale de la demande (CONCENT_IR) joue positivement. Deux interprétations sont possibles concernant le premier point. Cette variable peut d'abord refléter l'effet de concurrence. Cependant, l'observation des données conduit plutôt à privilégier une autre hypothèse. Ce sont souvent les très « petites » régions en termes de potentiel de recherche qui fournissent les indicateurs de concentration les plus forts. De fait, lorsque le potentiel est extrêmement faible (un établissement de recherche par exemple), la dispersion est impossible. On retrouverait donc plutôt ici un effet taille par le caractère peu attracteur des zones qui ne disposent pas d'un potentiel minimal de recherche en biotechnologie.

La concentration spatiale intrarégionale des industries reliées présente au contraire un fort pouvoir bénéfique sur la formation de nouvelles entreprises. La recherche d'effet de proximité semble donc concerner particulièrement la liaison au marché, à la demande. Ainsi, plus que la taille du marché elle-même (hypothèse H6), c'est la concentration des industries clientes qui est recherchée. Les avantages de la proximité mis en avant dans les travaux de géographie de l'innovation pour expliquer l'attraction exercée par la recherche publique de base et les centres d'excellence scientifiques semblent plutôt concerner, dans le contexte que nous décrivons, les relations entre les PME naissantes et leurs clients potentiels. Ceci confirme notre hypothèse d'une orientation plus nette des PME vers l'aval, marquant une phase nouvelle de maturation du secteur des biotechnologies dans les années 90.

Les principaux enseignements de cette estimation

d'un modèle régionalisé de création de PME prouvent la complexité des processus à l'œuvre. L'effet attendu d'attraction par la recherche publique n'a pas été confirmé. Nous pouvons tout de même souligner ici que cette absence d'effet peut, peut-être, résulter du type de données utilisées pour caractériser la recherche publique. Les données de publications notamment décrivent une capacité locale de production mais dont l'utilisation n'est pas contrainte dans l'espace, au contraire d'un nombre de chercheurs qui reflète non seulement le niveau des moyens disponibles en recherche publique mais aussi une capacité de diffusion locale. De plus, la recherche publique ne génère pas seulement un environnement scientifique et technique favorable à la création d'entreprises, les laboratoires académiques constituent aussi un marché pour les PME de biotechnologie spécialisées dans les services comme, par exemple, la production de kits de diagnostic ou de réactifs spécifiques. Or, cet aspect est mal décrit par une *proxy* mesurant le nombre de publications. Des travaux futurs devront confirmer ces hypothèses.

L'importance forte des variables d'organisation est l'autre résultat le plus manifeste de ces estimations. Il ressort clairement qu'au-delà des moyens mis en œuvre localement, les capacités organisationnelles susceptibles d'aider les entreprises locales à bénéficier pleinement de ces moyens prennent un caractère déterminant.

On comprend ici les difficultés touchant à la définition de politique publique régionale dans ce cadre, même si des enseignements peuvent d'ores et déjà être tirés. Capacité d'interactions public-privé local, diversité des compétences scientifiques disponibles et concentration des marchés potentiels constituent des atouts pour la création d'entreprises. La littérature théorique nous incite cependant à rester prudents sur ces diverses influences en considérant que ce qui est juste dans l'explication du nombre de créations d'entreprises en région n'est pas forcément vrai pour l'analyse de l'influence de l'environnement régional sur la croissance des entreprises déjà implantées localement.

Les résultats du modèle de croissance des PME

Suivant le modèle portant sur la croissance des entreprises, l'équation relie le taux moyen annuel de

croissance des PME de biotechnologie entre 1996 et 1999 à deux ensembles de variables : le premier décrit des caractéristiques propres à l'entreprise elle-même tandis que le second retrace les caractéristiques scientifiques, technologiques et industrielles de la région dans laquelle cette entreprise est implantée. Plusieurs études ont tenté d'identifier les principaux déterminants internes de la croissance des entreprises de biotechnologie (V. Mangematin et N. Mandran, 2000, J. Niosi et T.S Bas, 2000, M. Prevezer, 2001). Notre objectif est essentiellement d'estimer l'influence des variables décrivant l'environnement régional, mais nous contrôlons les effets des caractéristiques propres aux individus. Le modèle est estimé par la méthode des moindres carrés ordinaires (MCO) avec écarts types robustes afin de corriger l'hétéroscédasticité⁸. Les résultats sont présentés dans le *tableau 5*. Seule la meilleure spécification du modèle est présentée.

Quatre variables internes présentent des effets significatifs. L'introduction de variables muettes indiquant la structure juridique de l'entreprise permet de montrer l'influence positive de la forme « société anonyme (SA) »

NOTE

8. Dans un modèle économétrique, se dit de résidus dont la variabilité n'est pas constante.

Tableau 5
Résultats des estimations – Modèle de croissance

Variable dépendante : TCAM	
Estimation : MCO avec écarts types robustes	
Nombre d'observations : 122	
Variabiles	Coefficients
Constante	-1958**
	-591
SARL	-6,31
	-3,81
CREATION	0,98***
	-0,29
RESNET96	-0,002***
	0
EFF96	-0,02***
	-0,008
R ²	0,109
Rho	0,033

Les chiffres entre parenthèses sont les écarts types. Les seuils de significativité sont indiqués par : *, ** et *** qui désignent respectivement 10%, 5% et 1%.

sur la croissance de l'entreprise. Une des interprétations possibles est que la forme juridique choisie reflète le projet du créateur. Si l'entreprise est destinée à croître, le créateur choisit une société anonyme, forme qui lui permet d'augmenter facilement son capital, de l'ouvrir à des investisseurs en capital ou de s'introduire en bourse. Une forme de type « société anonyme à responsabilité limitée (SARL) » serait privilégiée par les créateurs qui anticipent une croissance modérée, fondée sur la capacité d'autofinancement de l'entreprise. L'année de création (CREATION) a aussi un effet favorable, traduisant que les entreprises les plus récentes connaissent les plus forts taux de croissance. La croissance est plus forte dans les premières années que lorsque l'entreprise est établie, les PME ayant parfois des difficultés pour renouveler leurs compétences initiales. De même, le coefficient négatif de la variable d'effectif en début de période (EFF96) montre l'absence de rendements croissants et laisse plutôt supposer l'épuisement à terme des potentialités de croissance. Enfin, le résultat net de l'entreprise en début de période a un effet négatif significatif même s'il est très faible (RESNET96).

On constate, en revanche, qu'aucune des variables caractérisant l'environnement régional ne ressort significativement. Si le choix du lieu d'implantation d'une nouvelle entreprise est influencé par des déterminants régionaux, la dynamique de développement des entreprises établies découle ensuite entièrement de leurs caractéristiques propres. L'interprétation d'un tel résultat est complexe. D'autres études devront venir compléter ces premiers résultats. À cette étape, cependant, nous pouvons tenter deux commentaires susceptibles d'orienter des recherches futures. Le premier concerne le niveau géographique de référence. Le niveau régional a été choisi car il représente un échelon fondamental de définition des politiques de la science et de la technologie en France. La plupart des travaux théoriques sur la géographie de l'innovation ou l'analyse des effets de proximité situent le cadre local pertinent à une échelle géographique plus fine (districts, *clusters* ou même aires métropolitaines). Une véritable mesure de l'influence de l'environnement local doit sans doute être envisagée à des niveaux infrarégionaux plus fins. Ceci tendrait à dire que si les dotations globales d'une région n'ont pas d'influence directe, les caractéristiques de l'organisation spatiale intrarégionale de ces dotations restent importantes. De simples

analyses de concentration intrarégionale ne suffisent sans doute pas à mettre pleinement en évidence de telles influences. Le second commentaire apporte une explication plus fondamentale qui se fonde sur la possible interdépendance des effets individuels et des effets régionaux. Peut-on rendre compte d'effets de structures régionaux indépendamment des caractéristiques des entreprises de la région ? Si les caractéristiques régionales peuvent créer un certain potentiel d'externalités par exemple, l'exploitation de ce potentiel résultera la plupart du temps de stratégies actives de la part des entreprises. Les externalités, d'origine publique ou privée, sont de moins en moins perçues comme des phénomènes subis par les entreprises (L. Bach et S. Lhuillery, 1999). Les firmes joueraient au contraire un rôle actif pour tenter, d'une part, de s'approprier le plus possible les connaissances qu'elles produisent, mais surtout pour capter les connaissances produites à l'extérieur. La constitution d'une capacité d'absorption et l'établissement de relations effectives avec les sources externes productrices de connaissances notamment, ne peuvent en aucun cas résulter exclusivement de caractéristiques structurelles régionales.



Dans cet article, notre objectif était de fournir des éléments d'appréciation quantifiée concernant le rôle de l'environnement régional dans les dynamiques de création et de croissance des PME de biotechnologie en France dans les années 90. Au-delà du contexte particulier étudié, cette étude fournit des éléments de réfutation empirique aux théories traitant de la localisation des activités innovantes. Cinq bases de données ont été utilisées et un grand nombre de variables ont été créées pour décrire cet environnement régional. Même si des améliorations méthodologiques sont d'ores et déjà envisagées (trouver de meilleures *proxies* pour la recherche publique, utiliser les méthodes de panel), les premiers résultats obtenus sont assez nets. L'existence d'un niveau d'activité scientifique minimum au sein d'une région est nécessaire à l'établissement d'une trajectoire positive fondée sur la création d'entreprises de biotechnologie. Cette trajectoire semble cependant fortement dépendante de facteurs organisationnels. Plus que le potentiel quantitatif de recherche publique et privée de la région, la diversité des compétences

scientifiques disponibles et la capacité à développer des interactions public-privé sont des éléments favorisant l'implantation de nouvelles entreprises de biotechnologie en région. De même, ce n'est pas tant la taille du marché régional en soi qui importe que la possibilité pour l'entreprise de faire jouer les effets d'agglomération sur ces marchés.

Dans le domaine des biotechnologies, les politiques régionales ne peuvent donc compter uniquement sur l'accumulation de moyens régionaux. Ce n'est pas en soi l'appartenance à une même région qui facilite les transferts et dynamise les phénomènes d'externalités. Dans ce sens, la politique technologique régionale est beaucoup plus qu'un soutien aux dépenses de R&D ou à la production directe d'artefacts. Son rôle est aussi de mettre en place et de soutenir la variété des mécanismes qui permettent de capter et d'assimiler les connaissances externes. Dans les biotechnologies, la diffusion des connaissances technologiques est complexe, d'où la nécessité d'une infrastructure institutionnelle va-

riée. Susciter la diversité, aider à l'établissement de liaisons et de coopérations entre acteurs disposant de compétences diverses, appartenant à des réseaux ou des systèmes institutionnels marqués chacun par leur propre culture, utiliser l'agglomération pour inciter aux relations producteurs-utilisateurs, tels sont des exemples de ces « capacités organisationnelles » qui peuvent distinguer des régions.

Les résultats obtenus sur notre modèle de croissance nous incitent à terminer sur une dernière remarque. Si les caractéristiques de l'environnement régional peuvent avoir en elles-mêmes des effets attracteurs pour les investissements en biotechnologies, elles ne peuvent en rien déterminer seules les potentialités de croissance des entreprises de la région. Ces caractéristiques déterminent un cadre plus ou moins favorable mais les dynamiques de croissance des entreprises résultent d'abord de leur capacité à bénéficier de ce cadre par la mise en œuvre de stratégies actives vis-à-vis de leur environnement. ■

À lire

Anselin, L., Varga, A. and Acs, Z. «Local Geographic Spillovers between University Research and High Technology Innovations.» *Journal of Urban Economics*, 1997, 42, pp. 422-48.

Arora, A. and Gambardella, A. «Evaluating Technological Information and Utilizing It: Scientific Knowledge, Technological Capability, and External Linkages in Biotechnology.» *Journal of Economic Behavior and Organization*, 1994, 24(1), pp. 91-114.

Arora, A., Gambardella, A. «The Changing Technology of Technological Change : General and Abstract Knowledge and the Division of Innovative Labour.» *Research Policy*, 1994, 23, pp. 523-32.

Audretsch, D. and Feldman, M. «Localized Knowledge Spillovers: Theory and Evidence,» J. Niosi, *Clusters in high-technology*. Montreal, UQAM, 2002.

«R&D Spillovers and the Geography of Innovation and Production.» *American Economic Review*, 1996, 86(3), pp. 630-40.

Audretsch, D. and Stephan, P. «Knowledge Spillovers in Biotechnology : Sources and Incentives.» *Journal of Evolutionary Economics*, 1999, pp. 95-107.

Audretsch, David B. «Firm Size and R&D Spillovers : Evidence from Italy.» *Small Business Economics*, 1996, 8, pp. 249-58.

Autant-Bernard, C. and Massard, N. «Économétrie des externalités technologiques et géographie de l'innovation : une analyse critique.» *Économie appliquée*, 1999, 4.

Bach, L. et Lhuillery, S. «Recherche et externalités. Tradition économique et renouveau», in Foray, D. et Mairesse, J., *Innovations et performances*, École des hautes études en sciences sociales, 1999, pp. 339-366.

Catherine, D.; Corolleur, C.; Carrere, M. and Mangematin, V. «Turning Scientific and Technological Human Capital into Economic Capital: The Experience of Biotech Start-Ups in France.» *Research Policy*, 2004, 33(4), pp. 631-42.

Cockburn, I.M. and Henderson, R.M. «Absorptive Capacity, Coauthoring Behavior, and the Organisation of Research in Drug Discovery.» *The Journal of Industrial Economics*, 1998, XLVI(2), pp. 157-82.

Cohen, W.M. and Levinthal, D.A. «Absorptive Capacity, a New Perspective of Learning and Innovation.» *Administrative Science Quarterly*, 1990, 35, pp. 128-52.

Cooke, P. «Towards Regional Science Policy? The Rationale from Biosciences,» *Conference on 'Rethinking Science Policy: Analytical Frameworks for Evidence-Based Policy'*. SPRU, University of Sussex, 2002.

Feldman, M. *The Geography of Innovation*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1994a.

«Regional Innovative Capacity,» *The Geography of Innovation*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1994b, 77-91.

Feldman, M. and Francis, J. «Entrepreneurs and the Formation of Industrial Clusters,» *Complexity and Industrial Clusters*. Milan, 2001.

Feldman, M. and Ronzio, C. «Closing the Innovative Loop : Moving from the Laboratory to the Shop Floor in Biotechnology Manufacturing.» *Entrepreneurship and Regional Development*, 2001, 13, pp. 1-16.

- Feldman, M.P. and Audretsch, D.** «Innovation in Cities: Science-Based Diversity, Specialization and Localized Competition.» *European Economic Review*, 1999, 43, pp. 409-29.
- Greenan, N. and Mangematin, V.** «Autour du paradoxe de la productivité», D. Foray and J. Mairesse, *Innovations et performances : approches interdisciplinaires*. Paris: EHESS, 1999, 43-75.
- Greene, W.H.** *Econometric Analysis*. Prentice-Hall, 2000.
- Jaffe, Adam B.;** Trajtenberg, Manuel and Henderson, Rebecca. «Geographic Localization of Knowledge Spillovers as Evidenced by Patent Citations.» *Quarterly Journal of Economics*, 1993, 108(3), pp. 577-98.
- Krugman, P.** «Increasing Returns and Economic Geography.» *Journal of Political Economy*, 1991, 99(3).
«Rendements Croissants Et Géographie Économique,» A. Rallet and A. Torre, *Economie Industrielle Et Spatiale*. Paris: Economica, 1995, 317-34.
- Krugman, P. and Venables, A.J.** «Globalization and the Inequality of Nations.» *Quarterly Journal of Economics*, 1995, 110.
- Largeron, C. et Massard, N.** «La géographie des collaborations scientifiques en France: Une étude de la structure des copublications entre départements français.» *Revue d'économie régionale et urbaine*, 2001, (1), pp. 39-52.
- Lhuillery, S.** «Les entreprises de biotechnologie en France,» Note Recherche, 03.01, MEN-DEP, septembre 2003.
- Mangematin, V.** «PME de biotechnologie : Plusieurs Business Models en concurrence,» P. Mustar and H. Penan, *Encyclopédie de l'innovation*. Paris: Economica., 2003,
- Mangematin, V. ; Corolleur, F. ; Lemarie, S. and Torre, A.** «French Biotech Start Ups and Biotech Clusters in France : The Importance of Geographic Proximity,» G. Fuchs, *Biotechnology in Comparative Perspective - Growth and Regional Concentration*. 2003,
- Mangematin, V. and Mandran, N.** «Innovation without Internal Research: Spillovers from Public Research or from Other Firms? The Case of the Agro-Food Industry,» **A. Kleinecht and P. Mohnen**, *Innovation and Firm Performance. Econometric Explorations of Survey Data. London and Basingstoke*: Palgrave, 2001,
- Mangematin, V. and Mandran, N.** «Les entreprises peu intensives en R&D peuvent-elles bénéficier des externalités de la recherche publique : implications pour les politiques de soutien à l'innovation.» *Cahiers d'économie et sociologie rurales*, 2000, 53, pp. 6-26.
- Mangematin, V. and Nesta, L.** «What Kind of Knowledge Can a Firm Absorb?» *International Journal of Technology Management*, 1999, 37(3-4), pp. 149-72.
- Martin, P. and Ottaviano, GIP.** «Growing Locations : Industry Location in a Model of Endogenous Growth.» *European Economic Review*, 1999, 43, pp. 281-302.
- McKelvey, M.; Alm, H. and Riccaboni, M.** «Does Co-Location Matter for Formal Knowledge Collaboration in the Swedish Biotechnology-Pharmaceutical Industry?» *Research Policy*, 2003, 32(3), pp. 483-501.
- Mustar, P.** «Création d'entreprises : Bilan de la décennie,» *Biofutur*. 1995, 20-24.
«La création d'entreprise par les chercheurs,» CSI. Paris: École des Mines de Paris, 1993.
- Nesta, L.** «Cohérence des bases de connaissances et changement technique : une analyse des firmes de biotechnologie de 1981 à 1997,» *Department of Economics*. Grenoble: Université Pierre Mendès France, 2001.
- Nesta, L. and Mangematin, V.** «The Dynamics of Innovation Networks.» *GAEL Working paper*, 2004, Submitted.
- Niosi, J. and Bas, T.S.** «The Competencies of Regions Canada's Clusters in Biotechnology.» *International Journal of Biotechnology*, 2000.
- Powell, W.W.; Koput, K.W.; Bowie, J.I. and Smith-Doerr, L.** «A Spatial Clustering of Science and Capital: Accounting for Biotech Firm-Venture Capital Relationships.» *Regional Studies*, 2002, 36(3), pp. 291-305.
- Prevezer, M.** «Ingredients in the Early Development of the Us Biotechnology Industry.» *Small Business Economics*, 2001, 17(1-2), pp. 17-29.
- Rip, A.** «Regional Innovation Systems and the Advent of Strategic Science.» *Journal of Technology Transfer*, 2002, 27, pp. 123-31.
- Steinle, C. and Schiele, H.** «When Do Industries Cluster ? A Proposal of How to Assess an Industry's Propensity to Concentrate at a Single Region or Nation.» *Research Policy*, 2002, 31(6), pp. 849-58.
- Zucker, L.G.; Darby, M.R. and Armstrong, J.** «Geographically Localized Knowledge : Spillovers or Markets?» *Economic Inquiry*, 1998, 36(1), pp. 65-86.