



Brugge

College of Europe  
Collège d'Europe



Natolin

## CAMPUS BRUGES

Département d'Etudes Economiques Européennes

# Profitabilité, Financement Interne et Innovation : Le cas des laboratoires pharmaceutiques en Europe

Etudiante :

**Tamara Nicolaescu**

Master en Etudes Economiques Européennes

Professeur :

**Christophe Moussu**

Année Académique 2016-2017

## **Déclaration sur l'honneur**

“Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma main, sans aide extérieure non autorisée, qu'il n'a été présenté auparavant dans aucune autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, dans sa totalité ou en partie. Toutes parties, mots ou idées, aussi limités soient-ils, y compris des tableaux, graphiques, cartes etc. qui sont empruntés ou qui font référence à d'autres sources bibliographiques sont présentés comme tel, sans exception aucune.

Je déclare également avoir pris note et accepté les règles relatives au plagiat (section 4.2 du règlement d'études du Collège). ”

## **Statutory Declaration**

“I hereby declare that the thesis has been written by myself without any external unauthorised help, that it has been neither presented to any institution for evaluation nor previously published in its entirety or in parts. Any parts, words or ideas, of the thesis, however limited, and including tables, graphs, maps etc. which are quoted from or based on other sources have been acknowledged as such without exception.

Moreover, I have also taken note and accepted the College rules with regard to plagiarism (Section 4.2 of the College study regulations).”

13212 mots

*Je remercie tout d'abord mon professeur, Christophe Moussu, pour son soutien, ses conseils précieux et ses disponibilités. Je remercie ensuite l'ESCP Europe et le Labex Refi pour m'avoir aidé avec la collecte des données, indispensables pour poursuivre cette étude.*

## Résumé

Le lien entre la rentabilité des laboratoires pharmaceutiques et leur structure financière fait constamment débat dans la recherche universitaire. A ce jour, l'industrie pharmaceutique se distingue par deux caractéristiques indissociables : la nécessité d'innover, d'un côté, et les besoins croissants des financements pour faire face aux coûts de l'innovation, de l'autre.

Depuis 2008, le secteur a été particulièrement impacté par les crises économiques et financières. La spécificité de ce secteur en Europe résulte de l'importance de plus en plus marquée des contraintes budgétaires et légales imposées par le régulateur public. Historiquement très concentré et avec de nombreux acteurs (producteurs, consommateurs et régulateurs) ayant des intérêts parfois contradictoires, le marché des médicaments fait l'objet de multiples débats sur : l'asymétrie d'information, la structure monopolistique de ce marché (donc, peu de concurrence au niveau des prix), les déductions fiscales qui privilégient le financement interne au détriment du financement externe. En présence de marchés financiers imparfaits, mêmes les grandes entreprises cotées en bourses vont préférer se financer par leurs ressources internes (cash-flow), plutôt que de se financer par la dette ou sur le marché des actions (Hubbard 1998, Hall 2002, Himmelberg et Petersen 1994).

**Question de recherche** : Est-ce que le financement interne a la même influence pour les laboratoires pharmaceutiques européens que pour les laboratoires américains sur la décision d'investir en R&D ?

**Objectif** : L'étude actuelle apporte une analyse sur les industriels européens, ce qui a notre connaissance, n'a jamais été réalisé précédemment. Des projets précédents ont analysé l'effet des contraintes de liquidités sur tout type d'entreprise, en appliquant des modèles empiriques aux entreprises américaines. Des auteurs comme Grabowski et Vernon (1968, 1982, 1990, 2000, 2005) ont analysé les déterminants de l'investissement en Recherche et Développement (RD) dans l'industrie pharmaceutique et ont déjà estimé une relation positive entre le niveau des profits et le montant des dépenses futures des entreprises américaines. Le but pour nous étant de reprendre leur méthodologie afin de l'appliquer à notre échantillon.

**Méthode** : On analyse un échantillon de 18 entreprises pharmaceutiques avec une activité prédominante en Europe, membres majeurs de l'EFPIA (Fédération Européenne des Associations et industries pharmaceutiques), cotées en bourse, et ce pour une période de 16 ans (de 2000 à 2015). Une étude en coupe transversale et en série temporelle est la plus appropriée et semble s'adapter au mieux à nos données.

**Conclusion** : Cette étude nous a permis d'obtenir des résultats cohérents avec la littérature et de confirmer nos intuitions. Le flux de trésorerie a un effet positif et significatif sur les dépenses en R&D. Il en va de même pour le financement externe. Il a été montré ici que la taille des laboratoires influence leur stratégie de financement et leur comportement, toujours en accord avec les travaux empiriques et théoriques réalisés précédemment.

## **Mots clés**

Industrie pharmaceutique

Structure financière

Innovation

Profitabilité

Santé

# SOMMAIRE

<b>Déclaration sur l'honneur</b> .....	<b>i</b>
<b>Statutory Declaration</b> .....	<b>i</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>iii</b>
<b>Mots clés</b> .....	<b>iv</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>vii</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Le financement de l'innovation</b> .....	<b>5</b>
1.1. L'investissement en R&D .....	6
1.2. Le financement interne vs financement externe .....	7
1.2.1. L'asymétrie d'information.....	8
1.2.2. La fiscalité .....	10
1.3. Revue des études empiriques .....	10
1.4. Synthèse de transition .....	16
<b>2. Etude de cas des déterminants de la R&amp;D en Europe</b> .....	<b>22</b>
2.1. Fondements théoriques .....	22
2.1.1. Modèle général de maximisation des profits .....	22
2.1.2. Modèle de Grabowski et Vernon.....	24
2.2. Les données et la méthodologie .....	25
2.2.1. L'échantillon et la méthodologie .....	26
2.2.2. La description de la base de données.....	27
2.2.2.1. Variable expliquée : R&D .....	27
2.2.2.2. Variables explicatives du modèle .....	28
2.3. Modèle économétrique.....	33
2.4. Résultats empiriques .....	35
2.5. Grands laboratoires et petits laboratoires.....	36
2.6. Test de robustesse .....	40
2.7. Synthèse .....	40
<b>Discussion et conclusion</b> .....	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>44</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>50</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau récapitulatif des travaux empiriques traitants du financement de la R&D.....	19
Tableau 2: Statistiques descriptives des variables explicatives.....	31
Tableau 3: Matrice de corrélation Pearson entre les variables .....	34
Tableau 4: Résultats des régressions de l'échantillon total .....	35
Tableau 5: Description statistiques des sous-échantillons.....	37
Tableau 6: Analyse factorielle de l'échantillon .....	38
Tableau 7: Résultats de la régression MCO .....	39
Tableau 8: Résultats de la régression Modèle a Effets Aléatoires.....	39
Tableau 9: Résultats robustes des régressions (bootstrapping) .....	40

## Liste des abréviations

CF	Cash-flow
CMC	Cout marginal du capital
EFPIA	Fédération Européenne des Associations et industries pharmaceutiques
EMC	Efficiencce marginale du capital
FHP	Fazzari, Hubbard et Petersen
GSK	GlaxoSmithKline
I	Investissement
IV	Instrumental Variable (variables de contrôle)
MCO	Moindres carrees ordinaires
MM	Modigliani et Miller
NEC	Nouvelle Entité Chimique
R&D	Recherche et Développement
UE	Union Européenne
VIF	Variation Inflation Factors

## Introduction

Depuis plus de 100 ans, l'industrie pharmaceutique est l'un des acteurs majeurs de la santé et ces 50 dernières années, cette industrie a vu sa place grandir au sein de l'économie mondiale, au point de devenir le leader des dépenses en recherche et développement.

Au cours des dernières décennies, les avancées de la science et la découverte de nouvelles molécules ont permis une augmentation significative de l'espérance de vie et des gains substantiels dans la qualité de vie des malades<sup>1</sup>.

Quel que soit le type de découverte (qu'elle soit fondamentale ou marginale), l'accès à une médecine toujours plus performante nécessite des moyens importants, parfois trop importants dans le contexte d'austérité actuel.

Les contraintes budgétaires, que le climat économique impose aux assurances (privées et publiques), font qu'elles ne sont plus en capacité aujourd'hui de financer tous les traitements à n'importe quel prix. La question fondamentale qui transparaît donc est la suivante: *A partir de quel seuil la société refuse de payer un traitement pour sauver une vie ?*

Ce questionnement et ces difficultés résultent de visions antinomiques qui se confrontent entre les différents protagonistes (patients, laboratoires pharmaceutiques et assurances) du système de soin. Les patients vont avoir pour seul but d'avoir accès aux traitements les plus performants. Les assurances vont vouloir fournir les meilleurs soins possibles aux plus bas coûts pour leurs assurés en limitant leur reste à charge. Enfin les laboratoires vont essayer de vendre leurs molécules à un prix suffisamment élevé pour recouvrir leurs différents coûts et dégager une marge de leurs investissements passés.

Cette industrie majeure ne peut exister si elle ne supporte pas des coûts d'investissement énormes. En effet, le développement d'une nouvelle entité chimique (NEC) exige des investissements (sunk costs) très importants. DiMasi et al (2003) vont estimer qu'en moyenne, 16 ans et plus de 802 millions \$ sont nécessaires à un laboratoire pour créer et apporter sur le marché une molécule<sup>2</sup> innovante. L'investissement en R&D se

---

<sup>1</sup> Voir Frank Lichtenberg, (1996), « Do (more and better) drugs keeps people out of Hospitals? », et Frank R. Lichtenberg, (2001), « Are the benefits of Newer Drugs Worth Their Costs? ».

<sup>2</sup> TA. Abbott, JA. Vernon, « *Spending on new drug development* » reprennent l'étude de DiMasi et al et trouvent les mêmes résultats. De même, Christopher P. Adams et Van V. Brantner, (2006), « *Spending on new drug development* » reproduisent le travail de DiMasi et al (2003) en utilisant cette fois des données disponibles publiquement.

différencie de l'investissement en capital technique de par ses caractéristiques fondamentales (Hall, 2002) : le caractère intangible du savoir-faire des chercheurs hautement qualifiés, l'incertitude élevée concernant les résultats et ce malgré les investissements en temps et argent effectués en amont et enfin, l'exclusivité limitée offerte par les brevets. En effet, la réduction de la durée de vie des brevets, couplée à une résurgence des laboratoires produisant des génériques, fait craindre aux laboratoires pharmaceutiques des problèmes de soutenabilité du financement, par le prix, de leurs dépenses de R&D.

Une fois le cycle de R&D terminé, le prix de chaque molécule est négocié avant son entrée sur le marché, par les laboratoires et les assureurs. Ce prix se doit de prendre en compte le coût d'investissement lié à cette molécule, son coût de production, mais aussi le coût supporté par le laboratoire pour les projets de R&D qui ont échoué. Le problème étant aujourd'hui, que chaque molécule créée va avoir nécessité des dépenses en R&D toujours plus importantes et pour des résultats risquant d'être de plus en plus marginaux. C'est pourquoi les laboratoires pharmaceutiques demandent des prix toujours plus élevés, prix que le régulateur public a de plus en plus de mal à prendre en charge étant donné les coûts de remboursement macro toujours plus élevés.

Des questions récurrentes font souvent surface dans l'opinion publique au sujet des laboratoires pharmaceutiques : pourquoi des prix si élevés pour les nouveaux médicaments ? Comment justifier les profits exorbitants de cette industrie ?

Depuis une trentaine d'années, la structure financière des laboratoires pharmaceutiques fait l'objet de multiples analyses empiriques. De nombreux auteurs ont introduit l'idée de contraintes financières dans le processus de décision des entreprises pour l'investissement. L'analyse des décisions d'investissements en présence de contraintes est une thématique qui dépasse le cadre pharmaceutique et ce sujet est largement traité et débattu en macroéconomie, en finance d'entreprise et bien évidemment en économie de la santé. L'industrie pharmaceutique constitue incrémentalement un marché atypique. En effet le cadre de la concurrence pure et parfaite ne peut s'appliquer dans cette étude, car nous sommes dans des situations manifestes de monopole de la part des entreprises pharmaceutiques et de monopsonie de la part des régulateurs publics / assurances.

Il faut ajouter à cette situation concurrentielle atypique, une asymétrie d'information complète entre les deux parties négociant les prix, et une régulation plus que contraignante pour la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Toutes ces spécificités font que les modalités de financement des laboratoires sont limitées. Si on ajoute à cela la structure

fondamentalement orientée sur la R&D et donc vers le risque de cette industrie, il devient évident que le financement interne va être privilégié par rapport à un financement externe qui sera forcément plus cher (asymétrie d'information élevée, risques importants, peu d'ajustements possibles sur le marché).

Dans la plupart des études réalisées précédemment à ce sujet, le marché pharmaceutique européen n'a été mis en avant que pour évaluer l'impact de l'introduction de la régulation aux Etats-Unis (proxy d'un marché considéré comme très régulé). Du mieux de notre connaissance, peu d'auteurs se sont intéressés aux particularités du cadre dans lequel évoluent les entreprises pharmaceutiques européennes. La question qu'il est donc légitime de poser est la suivante: **Est-ce que le financement interne à la même influence pour les laboratoires pharmaceutiques européens que pour les laboratoires américains sur la décision d'investir en R&D ?** Il nous est donc impossible, à ce stade, de savoir si les conclusions tirées des études sur l'industrie américaine sont transposables au cas européen.

Par conséquent, l'ambiguïté et la contradiction qui tourne autour des résultats des travaux empiriques précédents, qui utilisent des échantillons avec des temporalités et des méthodologies différentes, nous motivent à travers cette analyse, à vouloir évaluer l'impact de la rentabilité sur la pérennité du financement de l'innovation dans le secteur pharmaceutique en Europe, et ce à partir de données provenant des principaux laboratoires actifs sur le sol Européen.

Etant donné les grandes divergences institutionnelles dans la création du prix des molécules, ou dans la consommation de médicaments, entre les Etats-Unis et l'Europe, nous pouvons nous attendre à des résultats sensiblement différents.

Historiquement, l'Europe va être une économie beaucoup plus tournée vers le système bancaire, tandis que les entreprises américaines vont se financer sur les marchés financiers directement. Ce constat est à contraster, car dans le cas de l'industrie pharmaceutique, les investissements sont souvent de très long terme et il est admis que les projets de long terme financés par la dette peuvent présenter des risques (et donc de coûts) extrêmement élevés.

Notre étude est structurée en deux grandes sections. Etant donné le nombre non négligeable d'auteurs qui se sont intéressés à la relation existante entre la structure du financement et les dépenses en R&D, dans plusieurs industries (pétrolière, chimique, etc..) et plus particulièrement dans l'industrie pharmaceutique, on considère opportun et nécessaire dans la première partie d'examiner la théorie et les travaux empiriques qui ont

été effectués antérieurement. Ensuite, dans une deuxième partie, nous introduirons notre modèle empirique, où l'on présentera la méthodologie suivie, puis les résultats que nous aurons obtenus. Enfin, nous conclurons cette analyse avec une discussion/critique sur notre étude en général, la pertinence de notre modèle et les résultats de nos régressions.

## 1. Le financement de l'innovation

*« Innovation is everyone's responsibility, not just R&D's »*

*Albert Einstein*

Depuis le siècle dernier, le sujet majoritairement traité dans la finance d'entreprise est l'analyse de la structure du capital des sociétés. La genèse des controverses et réflexions aussi bien théoriques qu'empiriques sur ce point, se trouve dans la théorie du financement des entreprises de Modigliani et Miller – MM - (1958). D'après ces deux auteurs, sous l'hypothèse d'un marché des capitaux sans frictions<sup>3</sup>, la valeur de marché d'une entreprise est indépendante de sa structure de financement, indépendante donc des indicateurs financiers comme : la politique de dividende, les liquidités, ou l'effet de levier.

Les propositions de MM ne sont plus une controverse en tant que théorie, mais sont-elles crédibles? Les marchés des capitaux, respectent-ils l'hypothèse de marché parfait ? (Myers, 2001, p. 85). Le travail de Modigliani et Miller a déjà fait l'objet de nombreuses études où il a été essayé de prouver que la valeur d'une entreprise sur le marché dépend de la manière dont ses actifs, flux de trésorerie, dettes ou encore actions sont vus par ses créanciers ou actionnaires (Myers, 2001, p. 85).

Dans l'industrie pharmaceutique, le financement de la recherche et développement (R&D) occupe une place centrale dans les charges supportées par les laboratoires, mais il conditionne la rentabilité future. La pérennité de l'innovation et donc l'évolution du système de santé dépend implicitement des décisions prises par les laboratoires. Toutefois, en plus de la difficulté à maintenir une part de R&D importante dans ses dépenses, les laboratoires se trouvent en concurrence avec d'autres industries sur les marchés financiers pour se voir financer leurs projets (Hall, 2002, p. 35).

La première section de cette partie est consacrée au rappel des caractéristiques de la R&D (1.1) et comment celles-ci rendent la décision d'investissement dépendante de la structure financière et plus particulièrement, de la profitabilité interne des entreprises. Et ensuite, nous aborderons la littérature scientifique qui traite de ce sujet (1.2). Nous

---

<sup>3</sup> Un marché financier sans frictions implique l'absence de coûts de transaction, d'asymétrie d'information, de taxes, les individus peuvent emprunter au même taux que les entreprises et les conflits d'intérêts peuvent être réglés sans engendrer des surcoûts. On peut trouver une synthèse des conditions nécessaires à un marché parfait des capitaux dans l'article de Fama (1978).

concluons enfin cette partie par la présentation des grandes tendances observées dans le secteur pharmaceutique en Europe (1.3).

### **1.1. L'investissement en R&D**

Hall, en 2002, décrit les particularités de l'investissement en innovation par rapport à ceux ordinaires et physiques. Les caractéristiques fondamentales de la R&D, listées ci-dessous, vont jouer un rôle en sa défaveur en cas d'arbitrages entre différents projets.

Tout d'abord, plus de 60% des dépenses en R&D correspondent à la rémunération de scientifiques et de chercheurs hautement qualifiés (Lach et Schankerman, 1989, p.3). Une partie importante des dépenses est donc captée par le capital humain de l'entreprise. Cela transforme la R&D en un bien intangible, irrécupérable et ce avec une valeur difficilement quantifiable (et donc évaluable). A cela s'ajoute la problématique d'ajustement (coûts d'ajustement) des dépenses en R&D vis-à-vis des autres variables économiques et financières. Deux choses sont à préciser ici. La première est que la R&D est majoritairement une dépense en capital humain et il semble difficile d'employer et de licencier des individus en fonctions des variations saisonnières financières (Grabowski, 1968, p. 296). De plus, le licenciement d'un chercheur, entraîne le risque d'une fuite des cerveaux vers la concurrence (Henderson et Cockburn, 1996). Ces externalités négatives, à savoir la fuite des cerveaux et les difficultés d'ajustement aux variations financières, font qu'une situation de sous-investissement peut être rencontrée.

D'autre part, la théorie de Schumpeter et la notion de destruction créatrice couplée aux externalités de duplication peuvent-elles entraîner le surinvestissement (Jones et Williams, 2000). Les brevets permettent actuellement de figer temporairement le capital humain engrangé par les entreprises et offrent ainsi une protection intellectuelle pour les avancées intangibles<sup>4</sup>.

Deuxièmement, le processus de découverte et d'innovation requière des investissements à long terme. En moyenne, la découverte d'un nouveau médicament demande entre 12 et 14 ans de travail et coûte des centaines de millions de dollars pour le

---

<sup>4</sup> L'Office Européen des Brevets indique que « La durée du brevet européen est de vingt années à compter de la date de dépôt de la demande. Dans certains cas (brevets de médicaments ou de produits phytopharmaceutiques), la durée de protection peut être étendue (25 ans et 6 mois) ».

développer, obtenir les autorisations sanitaires et légales, et enfin le commercialiser sur le marché (DiMasi, 2003). Les étapes de la R&D incluent l'activité de recherche exploratoire, les essais précliniques, l'étude clinique entre autres qui consomment toutes, des ressources considérables en temps et en argent. Le fruit de tous ces efforts apparaît après d'innombrables essais. Le résultat des dépenses engagées pour chaque projet demeure donc incertain.

Troisièmement, l'obtention des financements pour donner naissance à des projets d'innovation peut se réaliser par différents biais. Une entreprise a *de facto* deux choix, elle peut s'autofinancer grâce aux bénéfices réalisés l'année précédente ou alors elle peut faire appel au financement externe. Ainsi, le coût en capital que cette entreprise supportera, dépendra considérablement de sa source de financement (Hubbard, 1998), contrairement aux intuitions du théorème de MM. Différents paramètres exposés ci-dessous, sont responsables des distorsions créées sur les marchés financiers. Ces facteurs peuvent expliquer la variabilité et les fluctuations dans le coût des ressources employées pour financer l'investissement (Fazzari et al, 1988, Hall, 1992).

Dans la section suivante, nous mettrons en avance les principales raisons de la défaillance du théorème de Modigliani et Miller, telles que résumées par Hall(2002).

## **1.2. Le financement interne vs financement externe**

Hall avance deux concepts pour justifier de l'impossibilité d'application à la réalité du théorème de MM, au sujet de l'indifférence des entreprises quant à leur structure de capital (Hall, 2002, p.38).

Celles-ci sont :

- La présence d'asymétries d'information sur les marchés financiers (1.2.1)
- Les distorsions introduites par le système fiscal (1.2.2)

Ces imperfections de marché augmentent le coût du financement externe et poussent les entreprises à se diriger vers leurs ressources internes disponibles pour financer leur R&D.

### 1.2.1. L'asymétrie d'information

Le concept théorique de notion d'asymétries d'information fait référence au très connu « *market for lemons*<sup>5</sup> » d'Akerlof (1970). Cette situation rencontrée sur le marché des voitures d'occasions s'applique à plusieurs marchés. Des évidences théoriques et empiriques prouvent que des problèmes d'information entre les différents acteurs (dirigeants, les actionnaires et les investisseurs externes) sont à la base de l'écart prononcé entre le coût du financement interne et externe des projets innovants. De par leur position, les acteurs internes à l'entreprise ont une vision plus réaliste sur les perspectives de croissance et la valeur de leur société. Il existe ainsi deux types d'asymétrie d'information : la sélection adverse et l'aléa moral.

La sélection adverse s'explique par le fait que la caractéristique fondamentale de l'investissement en R&D, fait que l'essentielle de sa valeur se trouve dans le savoir des quelques individus. Il est donc impossible pour les investisseurs de distinguer un projet à forte valeur ajoutée d'un projet médiocre. Ils auront donc toujours une préférence pour les projets avec une durée moindre et un risque moins important (Hall, 2002). L'accès inégalitaire à l'information entre les parties, augmente le « *lemon premium* » requis pour la R&D. Il arrive même que dans certains cas extrêmes, des projets de R&D échouent à se faire financer sur le marché. Les problèmes de sélection adverse peuvent en partie s'estomper si les entreprises informent les acteurs externes de la situation réelle rencontrée au sein de l'entreprise, fait peu réalisable dans un secteur accès sur la connaissance et le savoir. Le risque de propagation des idées concernant les projets R&D puis, d'imitation par les concurrents diminue l'incitation des entreprises à transmettre des signaux crédibles concernant la valeur actuelle nette (VAN) de leurs projets (Bhattacharya et Ritter, 1983).

Aujourd'hui les entreprises doutent de l'efficacité des brevets à réduire ou à ralentir l'utilisation par les concurrents, de savoirs qui sont le fruit de leur propre R&D (Levin et al, 1987). Pour conclure, la divulgation sur le marché d'informations est coûteuse, et encore plus dans le cas d'entreprises axées sur la R&D (Campell, 1979).

---

<sup>5</sup> Ce terme anglais désigne le marché de voitures d'occasions particulièrement étudié par Akerlof. Il gagne en 2001 le Prix Nobel pour ses contributions au développement de la notion d'asymétrie d'information. Il présente un marché sur lequel coexistent des voitures de très mauvaise qualité et de très bonne qualité. Seul le vendeur (le propriétaire) connaît parfaitement la qualité du produit mis en vente. Dans une impossibilité de distinguer les bonnes et les mauvaises voitures, le prix sur le marché correspondra à une moyenne (« *lemon premium* »), désignant la voiture de qualité intermédiaire. Dans le cas extrême, sur le marché il ne restera que des voitures de mauvaise qualité.

La deuxième forme d'asymétrie d'information réside dans le problème d'aléa moral. Il intervient généralement lorsque le pouvoir est partagé entre la direction et les possédants d'une entreprise. Tel que formalisé par Jensen et Mecking (1976), l'actionnaire (le principal) délègue par le biais d'un contrat une partie du pouvoir de décision au dirigeant (l'agent). Deux types de conflits d'intérêts naissent de cette relation actionnaire-dirigeant (Hall, 2002). Primo, les deux entités souhaitent maximiser leur utilité. Alors, il est rationnel que le dirigeant n'agisse pas toujours dans l'intérêt de l'actionnaire. Il existe le risque de détournement de fonds pour des activités favorisant le management, à titre d'exemple, la restauration des bureaux ou une croissance de court terme non soutenable de la société (Hall, 2002). Pour limiter l'impact des conflits d'intérêt au sein du groupe, l'endettement est une forme de réduction des ressources disponibles à l'intérieur de l'entreprise (Jensen et Mecking, 1976). Cependant, le recours au crédit est coûteux, augmente la probabilité de détresse financière des entreprises et s'accorde difficilement avec une activité intense d'innovation (voir section 1.3.2). Deuxièmement, la théorie prouve que les dirigeants sont dans leur majorité, plus averses aux risques. Le dirigeant s'intéresse plus à sa rémunération, sa réputation et aux résultats comptables de l'entité qu'il conduit. Alors, il est vraisemblable qu'il renonce à des projets à forte rentabilité susceptibles d'accroître le risque auquel l'entreprise est exposée, en faveur d'un moindre risque pour une espérance de rentabilité inférieure. Dans ce cas, l'endettement favorise un sous-investissement dans des projets risqués.

Le problème d'asymétrie d'information est traité également par d'autres auteurs qui l'appliquent à d'autres marchés : voir par exemple Leland et Pyle, (1977, marchés financiers), Rothschild et Stiglitz, (1975, marché des assurances), Spence (1973, marché du travail) ou encore Dwight Jaffee et Thomas Russell (1976, marché des crédits).

Myers et Majluf (1984) appliquent le modèle d'Akerlof à la finance d'entreprise. Leur article relate le risque de sous-investissement lorsque l'entreprise se trouve contrainte financièrement de faire appel à une augmentation de son capital par des acteurs extérieurs (nouvelles émissions de titres). Nous développerons ce résultat dans la section 1.3 de ce chapitre.

### 1.2.2. La fiscalité

Les problématiques liées au régime fiscal et son impact sur la poursuite de la R&D ne font pas l'objet de l'actuelle étude. Néanmoins, il convient de mentionner le rôle qu'il joue dans l'articulation des coûts du financement. Contrairement à Modigliani et Miller (1958, 1963), Auerbach, en 1984, observe à travers le comportement d'un panel d'entreprises un impact négatif et significatif de l'impôt (sur les sociétés) sur le capital redistribué (les dividendes). Si les dividendes sont taxés, indubitablement, le financement par l'émission de nouvelles actions coûte plus cher que le financement par les revenus internes. La fiscalité entraîne ainsi une distorsion entre le marché des capitaux et l'économie réelle, ce qui met en doute l'applicabilité ici du théorème de MM.

La fiscalité va également influencer les entreprises dans la prise de décision de l'investissement. Il se trouve qu'actuellement, dans l'optique de contre balancer les aspects négatifs associés de la R&D (développés ci-dessus), grand nombre de pays (si ce n'est tous) n'appliquent aucune taxe ou font des crédits d'impôts sur les dépenses en innovation<sup>6</sup>.

Pour conclure, de par l'introduction de frictions sur le marché (fiscalité, asymétrie d'information, etc.), le théorème de MM n'a pas cours ici. Les entreprises ont donc logiquement une préférence marquée pour le recours aux ressources internes, étant donné le coût supérieur d'introduction d'autres d'acteurs dans le processus de financements (Myers et Majluf (1984), Myers (1984)).

### 1.3. Revue des études empiriques

Si dans la plupart des travaux empiriques, les auteurs s'accordent pour remettre en cause le théorème de MM et pour affirmer que le système financier ne fonctionne pas dans un monde parallèle à l'économie réelle (l'investissement, la production, l'emploi), il existe

---

<sup>6</sup> Au sein du marché intérieur commun, la Commission Européenne a communiqué le 25 octobre 2016 sur le projet de réformes du système d'imposition des sociétés. **L'assiette commune consolidée pour l'impôt sur les sociétés (ACCIS)** « permettra de prendre des mesures pour remédier aux distorsions existant dans le système d'imposition qui favorisent l'endettement au détriment du financement sur fonds propres, en accordant une déduction pour l'émission de fonds propres. Un taux fixe, composé d'un taux d'intérêt sans risque et d'une prime de risque, des nouveaux fonds propres de l'entreprise deviendra déductible fiscalement chaque année. Dans les conditions actuelles du marché, ce taux s'établirait à 2,7 %. Cette mesure encouragera les sociétés à chercher des sources de financement plus stables et à tirer profit des marchés des capitaux dans le respect des objectifs de l'union des marchés des capitaux », [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-16-3471\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-16-3471_fr.htm).

un désaccord fondamental quant à l'importance du lien entre indicateurs financiers et valeur de marché.

Dans cette section, nous présenterons les travaux de plusieurs auteurs qui montrent empiriquement que les entreprises ne rencontrent pas le même coût pour toutes les sources de financement. Il en découle donc, que la décision d'investissement est influencée positivement ou négativement par la valeur de certains indicateurs financiers et comptables. Un tableau récapitulatif des résultats provenant des études majeures traitant du financement de la R&D est présenté à la fin de cette partie.

### 1.3.1 La profitabilité

*“Among the characteristics commonly associated with industrial research and development, one of the most prominent is the virtual necessity for it to be financed internally from a firm's current profits and accumulated funds. This feature of R&D underlies the view that a firm must possess some monopoly power, along with the associated monopoly profits, for it to carry on R&D.”*

*(Kamien et Schwartz, 1978, p. 252)*

Ces dernières années, plusieurs méthodologies ont été utilisées dans la littérature financière pour trouver un lien robuste entre la profitabilité des entreprises d'une part, et leur décision d'investir en R&D d'autre part. Les résultats sont très variables d'une étude à une autre, il convient donc de faire une rapide revue des principaux travaux.

Pour mesurer la profitabilité des entreprises, bon nombre d'études empiriques utilisent en routine les flux de trésorerie (cash-flow) comme indicateur des ressources internes disponibles. Le cash-flow correspond grossièrement aux revenus courants diminués des dépenses et des taxes (Hubbard, 1998, p. 203). De fait, les revenus sont supposés suivre une distribution aléatoire et donc cette variable constitue actuellement le meilleur indicateur de la performance financière attendue (Barclay et Smith Jr., 1999, p.17). Il a été également démontré que le cash-flow était corrélé avec la profitabilité future (Jorgenson, 1971). Cet indicateur va donc logiquement influencer (positivement ou négativement) les décisions d'investissement des sociétés.

En 1957, Meyer et Kuh sont les premiers à trouver empiriquement un lien positif entre le CF et l'investissement. Le constat que la R&D doit être financé prioritairement par

le financement interne est en majorité fondé sur la présence d'asymétries d'information (Himmelberg et Petersen, 1994).

Grabowski (1968), Vernon et Grabowski (2000), Vernon (2003), et Gilchrist et Himmelberg (1995), font partie des nombreux auteurs qui utilisent le Cash-flow (de l'année précédente avant la répartition des dividendes et l'investissement) dans leurs modèles. Dans une étude de panel de 179 petites entreprises du secteur high-tech, Himmelberg et Petersen (1994) estiment une élasticité du CF pour la R&D de 0.67, alors que l'élasticité dans le cas des laboratoires pharmaceutiques est de 0.114 (Lichtenberg, 2004). Grabowski et Vernon (1968, 1981, 2000) trouvent des coefficients différents entre le CF et la R&D respectivement : 0.26, 0.27 et 0.31 sur des périodes différentes. Une autre étude intéressante dans ce contexte provient de Mahlich et Roldiger-Schluga (2006) qui utilisent un panel composé de 15 des plus grands laboratoires japonais entre 1987-1998. Ils concluent qu'au Japon, les contraintes financières extérieures sont moins prononcées et donc, la sensibilité au cash-flow est moindre et même, inexistante dans un modèle économétrique dynamique.

Le cash-flow constitue le principal proxy pour mesurer la rentabilité. Il existe cependant d'autres mesures, dont certaines sont exposées ci-dessous.

Trushin (2011) par exemple, intègre le chiffre d'affaire comme indicateur de la profitabilité. Il trouve dans son étude que 10% d'augmentation du chiffre d'affaires se traduit par 3.6 % d'investissement supplémentaire en R&D, résultat proche de ceux trouvés par Hall en 1992 (entre 3 et 5%).

Dans un raisonnement diamétralement différent et en utilisant les profits comme proxy, Filson et al (2007) développent un modèle de calcul dynamique à travers duquel ils soutiennent que même des faibles réductions dans le profit des laboratoires ont des impacts significatifs sur la R&D de long terme. De plus, leurs calculs montrent que si les laboratoires voient leurs profits réduits de 50%, à peu près 85% des projets d'innovation seront abandonnés dans les années suivantes. De même, Roberts établit une corrélation positive entre les profits de long terme et les investissements en innovation du secteur pharmaceutique aux Etats-Unis (Roberts, 1999).

D'autres auteurs relient directement l'investissement au niveau des prix actuels des médicaments sur le marché. Ce sujet a toujours capté l'attention des chercheurs d'un côté et du régulateur de l'autre. Le débat entre une plus forte régulation des prix pour améliorer

l'accès aux soins d'une part, et des prix forts pour la pérennité de l'innovation d'autre part, est très actuel. D'après Civan et Maloner (2009), le nombre de médicaments en cours de découverte est directement et positivement lié au prix du marché. Ainsi, 50% de diminution des prix est l'équivalent de 25% d'innovation en moins dans le domaine pharmaceutique. Pour aller dans le même sens, Abbot et Vernon utilisent une simulation de Monte-Carlo pour prouver qu'une révision à la baisse des prix au Canada de 40-50% conduirait à une réduction de la R&D comprise entre 30-60% (Abbot et Vernon, 2005). Pour aller plus loin, d'autres études traitent de ce sujet, par exemple, Giaccotto et al (2005), Lichtenberg (2005, 2006) et Danzon (2000).

Cependant, il est bon de rappeler que tous les auteurs ne partagent pas la même vision. Scherer (1965), dans une étude de panel de 448 industriels américains, conteste le facteur incitatif de la profitabilité/liquidité des entreprises sur l'innovation technologique. D'autres auteurs s'accordent à cette conclusion, nous citerons en plus de Scherer, Elliot en 1971 et Jorgenson en 1971 également. Ce dernier auteur cité dans le papier d'Oliner (1992, p. 643) critique à travers un modèle économétrique le fait que les contraintes de liquidité pourraient déterminer les variations à la hausse ou à la baisse des dépenses R&D. Sans un contrôle adéquat des opportunités d'investissement qui se proposent aux entreprises, un montant plus important de flux de trésorerie (donc, des ressources internes) peut entraîner une hausse des dépenses en R&D simplement parce qu'il signale une amélioration des profits futurs.

### **1.3.2. L'endettement ou l'émission d'actions**

Comme nous l'avons déjà mentionné, la remise en question de l'hypothèse de substituabilité entre les modes de financement relève d'un ensemble de caractéristiques de la R&D, qui créent un écart non négligeable entre le coût de l'autofinancement et celui du financement externe. Il existe un large éventail d'articles qui établissent ce constat et qui sont la preuve d'un débat intense dans la littérature. D'autre part, une hiérarchisation se révèle importante même au sein des deux sources de financement externe qui s'offrent aux entreprises: l'endettement et l'émissions de titres.

En se référant à la théorie de Modigliani et Miller (1958), la proposition I évoque l'impossibilité d'arbitrer entre le financement par la dette ou par les capitaux propres. La valeur de marché d'une entreprise reste une constante quel que soit le ratio dettes/capitaux

propres considéré et ce, sous l'hypothèse des marchés parfaits. En revanche, la théorie de la hiérarchie des préférences<sup>7</sup> (*pecking order theory*), dans une réalité où l'accès au marché est contraint par des frictions (que l'on a exposées dans les sections 1.1. et 1.2.), implique que lorsque les ressources internes sont épuisées, les entreprises vont se tourner vers le marché des obligations, la contribution d'investisseurs externes au capital étant une solution de dernier ressort. Mazen Kebewar développe cette idée et il conclue que :

*« Cette hiérarchie dépend de l'objectif du dirigeant de l'entreprise. Si le dirigeant agit dans l'intérêt des actionnaires, il va donc adopter une hiérarchie financière décroissante commencée par l'autofinancement, puis la dette et enfin l'accroissement de capital ([Myers] et Majluf 1984). Dans le cas où le dirigeant agit dans son propre intérêt, le dirigeant va établir la hiérarchie suivante : d'abord l'autofinancement, ensuite l'augmentation de capital et enfin l'endettement. Il avance l'émission des nouvelles actions à la dette pour éviter le rôle disciplinaire de la dette. »*  
(M. Kebewar, 2012, p.19)

Sous contrainte de la dette, l'entreprise est contractuellement obligée de payer des redevances et intérêts mensuels, et comme M. Kebewar le souligne, cela réduit le coût d'agence lorsque le pouvoir est partagé entre le dirigeant et les actionnaires.

Comme vu précédemment, l'endettement supporte un important risque d'aléa moral. Ainsi, les entreprises peuvent facilement choisir de faire supporter le risque d'un projet moins fiable aux investisseurs externes (Stiglitz and Weiss (1981). Ces dernières décennies, des études empiriques se sont intéressées aux déterminants qui influencent le ratio de levier optimal (Long et Malitz (1985), Smith et Watts (1992), Rajan et Zingales (1995)). Ces auteurs ont déterminé une relation négative et très significative entre l'endettement et la performance économique (Titman et Wessels (1988), Booth et al (2001)). Il paraît donc évident que seul le manque des ressources interne peut pousser les entreprises à se tourner vers l'endettement.

L'endettement peut effectivement offrir des opportunités de financement pour les entreprises, mais cela semble plus difficilement accessible pour les industries fortement innovantes et dynamiques (Stiglitz, 1985, p.146). Les ratios d'endettement varient fondamentalement à travers les différents secteurs de l'économie. On observe par exemple

---

<sup>7</sup> Cette théorie a été initialement apportée par Donaldson (1961) et est devenue ensuite largement reconnue grâce aux contributions de Myers et Majluf (1984) et Myers (1984).

que des industries telles que l'industrie pétrolière sont relativement axées sur le financement via la dette. A l'inverse, la plupart des leaders pharmaceutiques, au même titre que Ford Motor Co. (pour l'automobile), Microsoft (pour le high-tech), Procter&Gamble (hygiène) tendent à avoir des ratios d'endettement négatifs, à savoir des détentions de liquidités excédents les montants de dette à long terme (Myers, 2001).

Le fait est en partie dû à la détention d'actifs incorporels, qui empêche les entreprises d'offrir, en cas de défauts, des contreparties crédibles par rapport aux risques encourus par les emprunteurs (Berger et Udell, 1990). Berger et Udell récupèrent des informations sur plus d'un million de prêts accordés par 460 de banques commerciales américaines entre 1977 et 1988 et prouvent empiriquement une corrélation entre la garantie et le risque de crédit<sup>8</sup>.

A l'instar de l'endettement, le financement par émission d'actions est vulnérable face aux asymétries d'information sur le marché. Myers et Majluf (1984) soutiennent que le recours à des augmentations de capital est la plus coûteuse forme de financement auxquelles les entreprises peuvent avoir accès. D'après eux, si les nouveaux potentiels actionnaires savent que l'entreprise dispose des ressources dont elle a besoin, une volonté de sa part d'émettre des actions transmet un signal très négatif quant à la valeur de cette entreprise (Ibid, p.14). Par conséquent, un nouveau type de conflit d'intérêt apparaît entre les vieux et les nouveaux actionnaires. Le problème disparaîtrait bien sur si l'information disponible à l'intérieur de l'entreprise était accessible aux acteurs extérieurs à la même période.

De plus, la présence du phénomène de sélection adverse oblige les entreprises à payer un « lemons premium » nettement plus important qui diminue la valeur de l'action et peut parfois freiner la vente de celles-ci. La sélection adverse entraîne une baisse du prix des actions. Asquith et Mullins en 1986, déterminent un lien négatif entre l'importance du nombre d'actions proposées et le prix de celles-ci. Sur leur échantillon, la réduction globale de la valeur des actions suite à cet effet correspond en moyenne à une baisse de 31% du montant attendu par les entreprises.

---

<sup>8</sup> Au même sujet sur l'importance des garanties bancaires, voir l'application empirique de Glenn Hubbard et Anil Kashyap, (1990), « Internal Net Worth and the Investment process : An application to U.S. agriculture », *Journal of Political Economy*, 100, pp. 506-534 ; Raghuram G. Rajan et Luigi Zingales, (1995), « What do we know about capital structure ? Some evidence from International Data », *Journal of Finance*, 50, pp. 1421-1460.

Toutefois, Carpenter et Petersen (2002) utilisent une approche empirique sur un panel de 2400 entreprises américaines de l'industrie high-tech, pour prouver qu'un coût plus élevé ne balaie pas tous les avantages offerts par le financement par l'action. Ils soutiennent qu'à la différence de l'endettement, l'augmentation du capital ne requière pas des garanties, n'incite pas les dirigeants à la substitution entre les projets plus ou moins risqués et n'accroît pas le risque de faillite, surtout dans un contexte où le nombre d'entreprises cotées en bourse est en pleine expansion dans un bon nombre de pays (Carpenter et Petersen, 2002, p. F57). Ils concluent sur l'idée que les coûts marginaux croissants de l'endettement couplés avec les problématiques liées aux émissions d'actions (présentées ci-dessus) font qu'il existe un réel déficit de financement dans l'industrie high-tech. Les problématiques étant similaires dans l'industrie pharmaceutique, il paraîtrait surprenant que le déficit observé dans l'industrie high-tech ne se retrouve pas dans notre étude.

#### **1.4. Synthèse de transition**

Le nombre important d'imperfections sur les marchés pèse encore plus sur l'investissement R&D que sur les autres types d'investissement. Si elles existent, les contraintes financières génèrent un déficit de financement et entraînent une hiérarchisation des préférences de financement des entreprises, dans l'ordre évoqué dans les chapitres précédents. De plus, historiquement, les régimes fiscaux développés dans les pays fortement industrialisés, ont donné un avantage comparatif du financement interne vis-à-vis du financement externe.

Les possibilités de recherche sur les comportements financiers et l'investissement des entreprises sont loin d'être épuisées. Les travaux des éminents chercheurs en finance d'entreprise comme F. Modigliani, M. Miller, G. Hubbard, C. Myers font encore l'objet d'études empiriques pour infirmer ou confirmer leurs dires.

Dans les travaux empiriques en finance d'entreprise publiés ces dernières années, peu se focalisent uniquement sur le financement de la R&D. La littérature concernant la R&D couvrant un large spectre d'industries, le cadre pharmaceutique représente une partie marginale de la recherche à ce sujet. Le nombre d'auteurs se spécialisant sur la R&D dans le secteur pharmaceutique se compte sur les doigts d'une main. Certes, un nombre non négligeable d'articles a été écrit par leurs soins, mais les avancées fondamentales dans les

méthodologies utilisées sont faibles et les sujets d'étude se recoupent. Pour dépasser le cadre américano - centré de leurs études et pour vérifier l'universalisme de leurs résultats, l'analyse actuelle trouve son originalité dans l'étude du marché européen. Il semble pertinent à ce stade d'énoncer brièvement l'actualité de l'industrie pharmaceutique en Europe (1.4.1).

#### **1.4.1. Le secteur pharmaceutique européen**

Un des plus compétitifs secteurs de l'économie au niveau mondial, l'industrie pharmaceutique est un acteur majeur dans l'Union Européenne. En 2012, le secteur a produit pour l'équivalent de 220 milliards d'euros (Commission Européenne, 2014, p.2). L'industrie pharmaceutique constitue une pierre angulaire dans la dynamique de la progression économique européenne. Avec une croissance de la production de 2.5% et de 3.6% pour le nombre de personnes employées (Ibid), le secteur représente une des rares satisfactions économiques, dans la zone, de la période de crise (entre 2006 et 2011).

Le secteur pharmaceutique a joué un rôle clé dans le redressement de l'économie européenne post-crisis financières de 2008 et 2010. En 2015, plus de 725 000 personnes travaillaient dans ce secteur, dont 118 000 chercheurs et scientifiques hautement qualifiés, orientés vers la R&D. Cela correspond à plus d'un sixième du nombre total d'employés (EFPIA 2015). Cette même analyse montre qu'au niveau mondial, l'Europe occupe la deuxième place des ventes (22,2%), bien derrière son concurrent, les Etats-Unis qui continuent à être le leader avec presque la moitié des ventes réalisées pour ce seul producteur. Cette tendance se constate également dans l'investissement réalisé en R&D. Les sociétés européennes ont augmenté considérablement leurs dépenses liées à l'innovation entre 2000 et 2015 (73,05%), mais cette augmentation est toujours moindre qu'aux Etats-Unis – de 90,68% ou au Japon – 100,38% (EFPIA, Annexe 1). La balance commerciale des laboratoires pharmaceutiques sur le marché européen est excédentaire, les exportations en 2015 (361,5 milliards €) étant supérieures aux importations (275 milliards €) d'un montant de 86, 5 milliards € (EFPIA, 2015).

Il faut également souligner que l'industrie pharmaceutique enregistre des profits bien supérieurs à ceux d'autres industries. Ce décalage observé entre le secteur pharmaceutique et les autres secteurs s'explique par deux raisons principales, l'existence

d'une position de monopole sur le marché ainsi qu'une plus grande diversification et distinction, entre les entreprises pharmaceutiques, liée aux innovations constantes des laboratoires, ce qui leur permet de faire face à la pression concurrentielle des autres entreprises (Roberts, 1999, p. 668).

Les performances de production de médicaments enregistrées en Europe se révèlent bien en deçà de ceux des Etats-Unis. Cette différence est associable aux difficultés du marché à faire face aux restrictions budgétaires, financières et légales imposées par le régulateur suite au vide qu'a pu laisser la crise dans les caisses de certains Etats. Il est admis que l'Europe est le marché le plus régulé. Toutes ces contraintes ont été appréhendées et intégrées par les auteurs américains et ce, avec pour objectif de quantifier les conséquences de plus de régulations sur la production des médicaments (Grabowski et Vernon, 2000 ; Vernon, 2003 ; Eger, 2014). Dans les résultats observés par Vernon, en 2003, une régulation similaire à celle européenne sur le marché américain réduirait les dépenses en R&D de 40%. En dehors de ce spectre et du mieux de notre connaissance, le marché pharmaceutique européen n'a pas été étudié autrement.

Tableau 1: Tableau récapitulatif des travaux empiriques traitants du financement de la R&D

Auteurs	Echantillon	Méthode	Variable expliquée	Variables explicatives					
				Profits	Fonds internes	ventes	Financement externe	tobin's q	autres
R.Grabowski (1968)	16 entreprises chimiques 15 entreprises pétrolières 10 laboratoires pharmaceutiques entre 1959-1962	MCO	R&D/ventes		CF/ventes				1 -diversification 2 - brevets
					Pharma : 0.26(*) Chimie : 0.078(*) Pétrole : 0.020				1 –Pharma : 0.41 2 – Pharma : 0.54
Himmelberg and Petersen (1994)	179 petites entreprises dans l'industrie high-tech 1983-1987	1-Effets fixes 2-Effets aléatoires	R&D Investissement		CF	Ventes		Tobin's Q	
				positif, significatif	Effets fixes : R&D : 0.197 Invest :0.482 Effets aléatoires : R&D : 0.328 Invest :0.306	Effets fixes : R&D : 0.02 Invest :0.046 Rand.eff R&D : 0.009 Invest : 0.01		Effets fixes : R&D : 0.002 Invest :-0.0005 Effets aléatoires R&D : 0.004 Invest : 0.001	
Scherer (1996)		MCO	Ln(R&D)		Prix en t-1				1 - Le PIB t-1 2- Ventes internationales 3 - Kefauver-Harris, dummy variable 4 - Waxman-Hatch, dummy variable
					0.583, significatif				1 - non-significatif 2 - 0.173, significatif 3,4 - négatif, significatif
					CF	Ventes			

Harhoff (1998)		1- effets aléatoires 2- effets fixes 3- IV 4-GMM	investissement en Capital physique et R&D		1-(R&D) - 0.32 2 - (R&D) - 0.197	non-significatif		Significatif	
Grabowski et Vernon (2000)	11 entreprises américaines 1974-1994	MCO	R&D/ventes	1-NewSal (*) 2-Imarg (**)	CF/ventes			dummy variables	
				1 - 0.19 2 - 0.94	1 - 0.31, significatif 2 - 0.13, significatif				
Vernon (2005)	14 laboratoires pharmaceutiques 1994-1997	MCO	R&D	1-NewSal (*) 2-Imarg (**)	CF/ventes			dummy variables	
				1-0.19 2-0.94	1-0.31-significatif 2-0.13-significatif				
C.Giacotto, RE Santerre, JA Vernon (2005)	Etats-Unis 1980-2001	GMM Effets aléatoires Effets fixes	R&D pour (1) grandes entreprises		CF		Actions		
			R&D pour (2) petites entreprises		0.328, non-significatif		significatif pour les petites entreprises		
S. Bond, D. Harhoff, J. Van Reenen (2005)	High-tech entreprises d'Allemagne et Grande-Bretagne 1985-1994	MCO	R&D/K		CF	ventes		1-diversification 2 - market power	
					Négatif, non-significatif	positif		1 - inégal parmi les industries 2 - neutre	
J. Mahlich et T. Roediger-Schluga (2006)	15 laboratoires pharmaceutiques au Japon 1987-1998	MCO GMM	R&D	1-NewSal (*) 2-Imarg (**)	CF/ventes	Ventes (proxy de la taille)			-Surprise (mesure la différence entre les réductions de prix espérées et celles réelles)

				1 : - 0.02 (significatif) 2 : 0.178-0.322 (significatif)	0.027-0.058 (non significatif)	Non-significatif			Non-significatif
J. Brown, S. Fazzari and B. Petersen (2009)	1,347 publicly traded firms high-tech industries from 1	GMM	Investissement Investissement en R&D		CF net des dépenses en R&D		Dette/Capital		1- taille (ventes)
					positif, non-significatif pour les deux pays		négatif (UK)		positif, significatif
E. Trushin (2011)	laboratoires pharmaceutiques de 11 pays 1997-2007	MCO GMM	R&D	1-NewSal (*) 2-Imarg (**)	CF/ventes	proxy de la taille			
				1 - -0.02 - (-0.041) 2 - 0.322-0.532	1: 0.058 - significatif 2: 0.062 – significatif 3-4: 0.041, 0.027 - non-significatif	Négatif			
B. Schmutz et E. Santerre (2012)	759 entreprises spécialisées dans l'Equipment médical 1962-2008	1-MCO 2-Effet aléatoire 3-Effet fixe 4-GMM (système)	R&D/actif		CF/K		ratio dette/total actif		1 - Cash 2 - risque 3 - effet aléatoire 4-log (employés)
					positif et significatif dans toutes les régressions		négatif et non-significatif	négatif	1-négatif et significatif pour MCO 2 - négatif et significatif MCO 4- MCO: négatif et non-significatif: -0.02 GMM: positif et significatif a 5%

(\*) la productivité des nouveaux produits pendant les 3 premières années

(\*\*)moyenne pondérée du taux de profit de l'industrie

## 2. Etude de cas des déterminants de la R&D en Europe

“Profit is the payment you get when you take advantage of change”.

(Joseph Schumpeter)

Depuis Schumpeter, observer le comportement des entreprises vis à vis de la R&D a attiré bon nombre de chercheurs. La particularité de cette industrie fait que la performance du processus d'innovation, donc la découverte de nouveaux médicaments, va conditionner les bons résultats économiques, comptables et financiers (futurs) des laboratoires. Les performances du processus de R&D passent aussi par les moyens mis en œuvre par les entreprises. A partir de données actuelles, nous allons essayer de montrer que la structure financière des laboratoires influence ses charges d'innovations.

Ainsi, dans cette deuxième partie, on développera tout d'abord les fondements théoriques sur lesquels se base notre étude empirique. Puis, nous présenterons l'échantillon, pour ensuite aborder la description des différentes variables choisies, la méthodologie et les résultats obtenus. L'objectif est ici d'analyser à travers le spectre d'un modèle économétrique, le comportement des principaux laboratoires d'Europe en fonction de leur taille ou encore de leurs facteurs financiers et comptables. Par la suite, un échantillonnage sera effectué pour voir si les petits et les grands laboratoires réagissent pareil aux différents indicateurs. Enfin, nous finirons cette partie avec une conclusion et un rappel des principaux résultats obtenus en comparaison avec la littérature.

### 2.1. Fondements théoriques

#### 2.1.1. Modèle général de maximisation des profits

La théorie microéconomique générale suggère qu'une entreprise souhaitant maximiser ses profits décide d'investir (en R&D) jusqu'au point où l'efficacité marginale de l'investissement (EMI) est égale au coût marginal du capital (CMC).

Compte tenu du taux de rendement interne des investissements, on peut classer les projets du plus rentable au moins rentable, ajusté par le risque qu'ils englobent. Dans le modèle théorique conceptuel, nous appliquons l'hypothèse des rendements marginaux décroissants des dépenses en R&D. Cela veut dire que, *ceteris paribus*, une augmentation marginale du montant

investi donnera lieu à une rentabilité moindre. On considère  $Y$  un ensemble des variables externes qui impactera positivement l'EMC. De fait, l'EMC représente le retour sur investissement espéré des entreprises au moment de la prise de décision. Ainsi, il en résulte que :

$$\text{EMI} = \text{EMI}(\text{R\&D} ; Y)$$

+

D'autre part, le CMC fait référence au coût associé à un investissement supplémentaire (marginal) en R&D des entreprises. Il est indépendant des dépenses en R&D, mais comme pour l'EMC, il dépend d'un ensemble des facteurs exogènes, qu'on note  $Z$  et qui accroît le coût d'opportunité du capital. De telle façon que,

$$\text{CMC} = \text{CMC}(\text{R\&D} ; Z)$$

-

Mathématiquement, le montant optimal de R&D est déterminé par l'intersection des deux courbes (voir schéma X), ce croisement s'effectue au point suivant :

$$\text{EMI}(\text{R\&D} ; X) = \text{CMC}(\text{R\&D} ; Z)$$

$$\text{R\&D}^* = f(Y, Z)$$

Ici, l'investissement optimal en R&D dépendra positivement de  $Y$  et négativement de tous les facteurs  $Z$ .

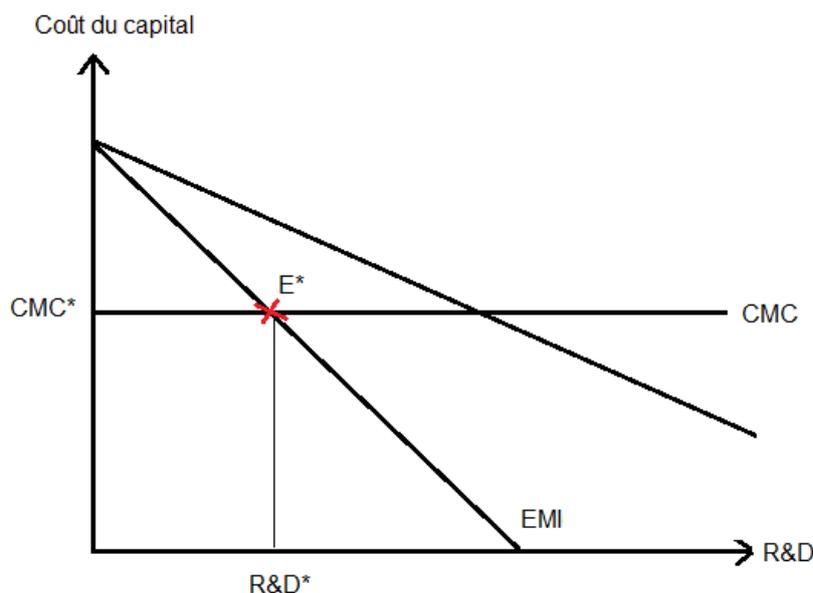


Figure 1 : Théorie générale de l'investissement en R&D

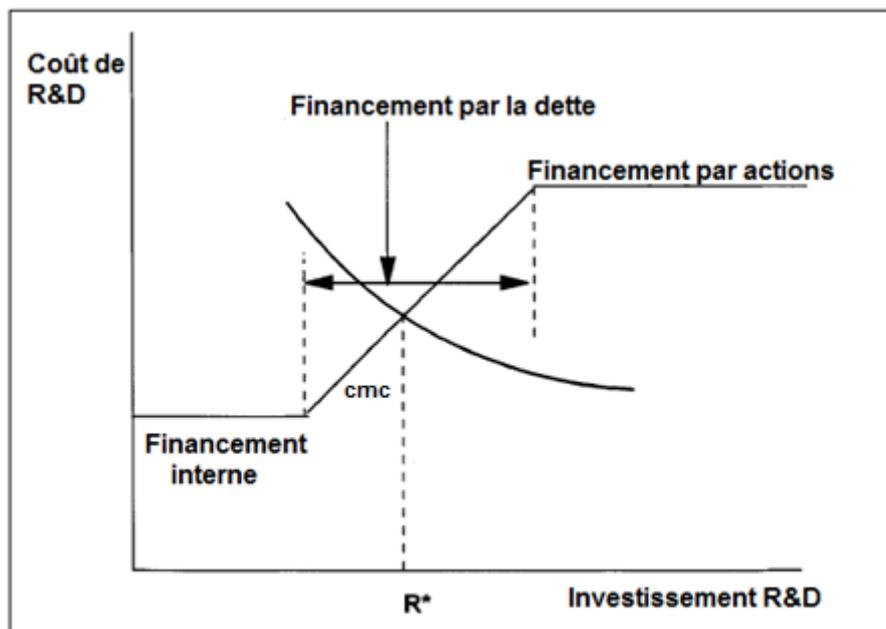
Ci-dessus le point d'équilibre entre le coût du capital et l'investissement R&D.

### 2.1.2. Modèle de Grabowski et Vernon

Nous avons développé dans la première partie de cette étude les différentes raisons (information imparfaite, fiscalité, incertitude) qui justifient une hiérarchie dans les choix que feront les entités en besoin de financement. Comme toutes entreprises, les groupes pharmaceutiques se plient à ces règles pour le financement de leur R&D.

Dans la section précédente, nous avons décrit les modalités de la théorie néoclassique qui implique que le coût marginal du capital est constant. De ces hypothèses fortes découle la théorie sur le marché parfait des capitaux de Modigliani et Miller. Cependant, en pratique, il a été observé que le mode de financement des entreprises annule l'hypothèse des CMC constants et de fait, dans leur modèle, Grabowski et Vernon (2000) considèrent des coûts marginaux croissants, avec trois échelles différentes (graphique X) :

- (1) l'autofinancement par les ressources internes ;
- (2) le financement par l'endettement ;
- (3) le financement par l'émission d'actions.



**Figure 2** : L'investissement en R&D  
 Source : Grabowski et Vernon (2000, page 207)

Ces deux auteurs déterminent théoriquement le montant optimal à investir en R&D (figure 2 tirée de leur papier de 2000). Dans la théorie néoclassique, l'optimum est établi à l'intersection de CMC et EMI, la différence fondamentale étant que dans leur modèle le CMC

est divisé en deux droites horizontales tracées, à distances et hauteurs différentes. Il apparaît nettement que le financement interne constitue un moindre coût tandis que le financement par émissions d'actions représente un coût bien plus élevé pour les entreprises. On note également un segment croissant, à mi-chemin entre le financement interne et l'émission d'action. Il s'agit là du financement par l'endettement (Grabowski et Vernon, 2000). En cas de difficultés à se financer avec leurs fonds propres, les entreprises se tourneront d'abord vers l'endettement, le financement par actions constituant la dernière option des entreprises. C'est lorsqu'elles vont avoir épuisées toutes les autres méthodes d'obtention du capital que les entreprises vont se tourner vers l'émission d'actions.

De par la littérature et ces observations graphiques des décisions d'investissement, nous formulons deux hypothèses que nous souhaiterions vérifier à travers notre modèle économétrique :

*Hypothèse 1 : La régulation plus stricte (encore plus depuis 2008) en Europe implémentée pour faire face aux nouveaux défis (dépenses de santé croissantes, vieillissement de la population, austérité budgétaire) réduit les incitations à l'innovation pour les laboratoires pharmaceutiques. Ces mesures se font au détriment de la R&D du secteur médical. Cela étant dit, nous pensons que la sensibilité de l'investissement est statistiquement et quantitativement plus importante aux Etats-Unis qu'en Europe, étant données les différences institutionnelles fortes.*

Nous fondons notre deuxième hypothèse sur les résultats de Filson et al (2007). Ainsi,

*Hypothèse 2 : Les grands laboratoires arrivent plus facilement à couvrir leurs besoins de financement R&D à travers les bénéfices réalisés. Les petites entreprises sont plus dépendantes du financement extérieur.*

## **2.2. Les données et la méthodologie**

Nous choisissons d'utiliser des données au niveau des laboratoires et non pas des données agrégées au niveau de l'industrie<sup>9</sup>. Les données individuelles des entreprises incluses

---

<sup>9</sup> Selon la littérature, les investissements en R&D peuvent être examinés à deux niveaux. Une analyse macroéconomique (i.e., au niveau agrégé de l'industrie) offre une explication des variations de la R&D pharmaceutique per se. Un tel modèle vise à suivre plutôt à suivre l'évolution des séries chronologiques (évolution de la régulation, des changements de prix etc.). Voir les travaux de Scherer (2001), Giaccotto (2005). Dans notre étude et dans la majorité des recherches précédentes dans le secteur, on privilégie une approche plus micro, comme Grabowski et Vernon (2000). Une étude microéconomique qui apporte plus d'hétérogénéité au niveau des laboratoires. Parmi les auteurs, on y retrouve Himmelberg et Petersen (1995), Vernon (2003, 2005), Lichtenberg

dans cette analyse proviennent de la base de données *Thomson Reuters Datastream*<sup>10</sup>. Étant donné que notre base provient en intégralité de *Datastream*, les données de toutes nos entreprises sont comparables au niveau du contenu des variables.

### 2.2.1. L'échantillon et la méthodologie

Notre panel est constitué des 26 principaux laboratoires membres de l'EFPIA (Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques), cotés en bourses. Cette fédération représente l'industrie pharmaceutique en Europe et promeut la recherche, l'innovation et la croissance de ce secteur auprès des instances Européennes, afin d'obtenir un environnement économique et réglementaire propice au développement de cette industrie.

Cependant, par manque de données (mais aussi, présence d'outliers), l'échantillon final est composé de 18 industriels européens (ou ceux qui ont une activité importante sur le marché interne européen). Ces laboratoires sont:

- Amgen Inc.
- AstraZeneca
- Bayer AG
- Biogen Inc.
- Bristol-Myers Squibb
- Eisai Co., Ltd
- Eli Lilly and Co.
- GlaxoSmithKline
- Lundbeck
- Johnson & Johnson
- Merck & Co Inc.
- Novartis
- Novo Nordisk

---

(2004), Mahlich et Roediger-Schluga (2004), Trushin (2011), Eger (2014). Nous choisissons la deuxième option pour notre étude.

<sup>10</sup> *Thomson Reuters Datastream* est une bibliothèque de données financières et économiques très riche, qui contient des informations comptables sur les plus gros marchés mondiaux. Cette plateforme suit virtuellement les entreprises cotées en bourse et inclut des informations mensuelles, trimestrielles, annuelles, sur la situation financière de celles-ci, à savoir, actions et obligations, revenus, taux d'intérêt, indices boursiers, taux de change, etc.

- Pfizer Inc.
- Recordati S.p.A
- Roche Holding AG
- Sanofi
- Takeda

On observe que les tailles, les nationalités et la structure de ces laboratoires sont très hétérogènes dans notre échantillon (voir Annexe II, pour les ventes, la taille de l'entreprise, le revenu/perte nets, sur l'année 2015).

L'échantillon étudié est restreint car nous n'avons choisi que les entreprises qui ont comme activité principale la création de molécules médicales (hors vétérinaire et biologie pure) et qui ont donc de fait des dépenses substantielles en R&D, laissant ainsi de côté les entreprises ne produisant que des génériques.

Nous concentrerons toutefois notre étude sur l'impact des flux de trésorerie (le cash-flow) disponibles dans l'entreprise sur la R&D, ce qui constitue l'essence de multiples travaux de ces deux auteurs et beaucoup d'autres auteurs ayant repris leurs intuitions. En plus du flux de trésorerie, nous avons décidé d'inclure d'autres indicateurs (économiques, financiers, comptables) que l'on a considérés pertinents pour la compréhension du comportement des laboratoires pharmaceutiques dans la décision d'investir en R&D. A la différence du modèle présenté par Grabowski et Vernon, nous n'ajouterons pas ici l'impact des revenus futurs espérés et l'estimation de la profitabilité future des entreprises en Europe ( $E(\pi)_{it}$ ), car nous n'avons pas trouvé de données à ce sujet qui nous permettraient de créer un proxy intéressant comme celui utilisé dans leur étude (Imarg ou NewSales).

## **2.2.2. La description de la base de données**

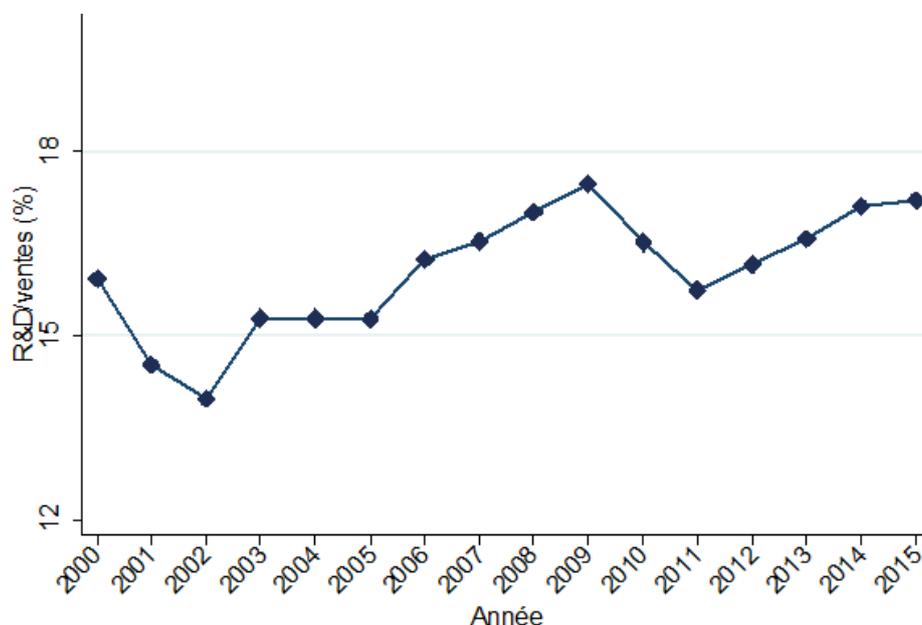
Avant de présenter le modèle développé, il est important de décrire les variables que l'on va utiliser pour nos régressions. Ces variables ont, pour bon nombre d'entre elles, déjà été utilisées par d'autres auteurs dans le cadre d'études comparables.

### **2.2.2.1. Variable expliquée: R&D**

La principale variable de cette l'étude est l'investissement en R&D des laboratoires pharmaceutiques européens. De leurs investissements, dépend le futur des avancées pharmaceutiques, médicales et sanitaires. Hall et al (2005) analyse un panel de brevets et citations entre 1963-1995, et ils concluent que les dépenses en R&D sont une source plus performante pour l'étude de l'innovation et l'efficacité technologique.

Sur le graphique ci-dessous (1) on observe une évolution des dépenses moyennes en R&D.

Nous constatons une augmentation des dépenses à travers le temps. Toutefois en 2002 et 2011, nous observons une baisse considérable des dépenses en R&D, ce qui fait échos aux crises de 2001 et 2010. En dépit de ces chocs conjoncturels, les dépenses en R&D relatives aux ventes ont de facto une tendance structurelle à la hausse, mais le phénomène de rattrapage est relativement lent. On peut en effet voir ici que 6 après, les dépenses de 2015 n'ont pas encore atteint le taux de R&D/Ventes de 2009.



Graphique 1 : Evolution moyenne de la R&D des 18 laboratoires, 2000-2015

### 2.2.2.2. Variables explicatives du modèle

Nous incluons dans le modèle économétrique cinq variables de contrôle qu'on décrira dans la partie qui suit.

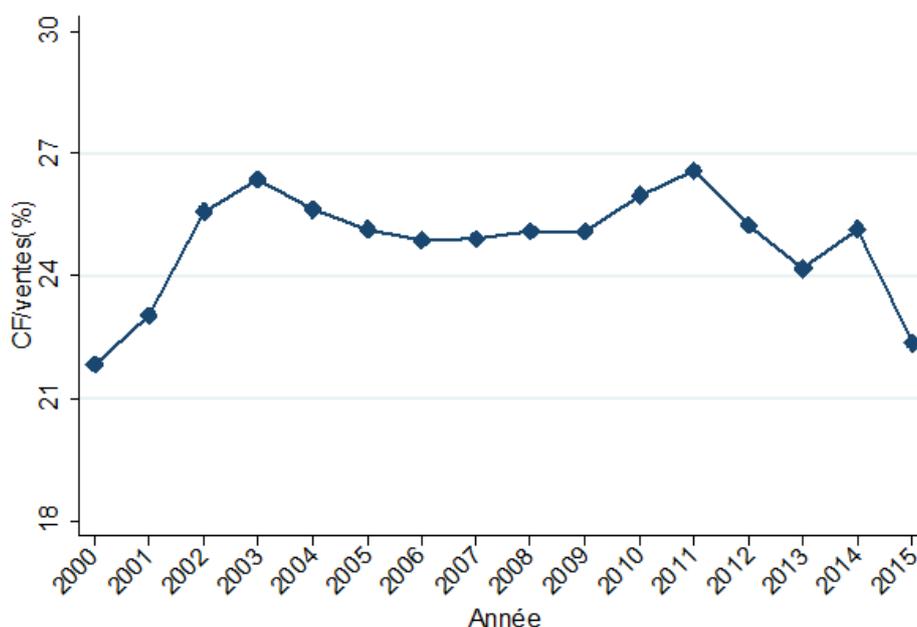
#### A. Les flux de trésorerie (cash-flow)

Comme nous l'avons indiqué précédemment, le cash-flow est la principale variable de contrôle, le coefficient qui va nous permettre de comparer nos résultats avec ceux d'autres

études, et ainsi vérifier la robustesse des estimations. Cela nous permettra de voir si la rentabilité est un facteur aussi déterminant en Europe, qu'il ne l'est aux USA (dans la décision d'investir). Le cash-flow est un proxy de la rentabilité (liquidité et flux de trésorerie) largement utilisé dans tous types d'études, il nous est donc paru évident de l'utiliser pour mesurer les ressources internes des laboratoires (avant l'investissement en R&D et la répartition des dividendes aux actionnaires). Il correspond grossièrement à :

$$\text{Cash-flow}^{11} = \text{Résultat Net} - \text{Dotations aux Amortissements et aux Provisions} - \text{Plus-values (+ Moins-values) de cession} - \text{les variations du Besoin en Fonds de Roulement}$$

Le financement de la R&D via le financement interne est généralement encouragé par les Etats (exonération fiscale sur les dépenses en R&D en France). C'est pourquoi l'investissement en R&D par le Cash-flow est particulièrement profitable.



Graphique 2 : Evolution moyenne du Cash-Flow des 18 laboratoires, 2000-2015

Quant à notre échantillon, on observe que depuis 2000, les flux de trésorerie des laboratoires par rapport aux ventes ne suivent pas une tendance nette. On observe juste une baisse depuis 2010. Cette baisse peut s'expliquer par un ralentissement général de l'économie,

<sup>11</sup> Définition donnée par lesechos.fr, [https://www.lesechos.fr/finance-marches/vernimmen/definition\\_flux-de-tresorerie-provenant-de-l-exploitation.html](https://www.lesechos.fr/finance-marches/vernimmen/definition_flux-de-tresorerie-provenant-de-l-exploitation.html) (consulté le 20 avril 2014).

mais aussi parce que depuis cette période, les contraintes budgétaires pesants sur les Etats sont de plus en plus importantes, ce qui réduit les prix des médicaments et donc les marges bénéficiaires des laboratoires. Car la structure du bien, fait que sa consommation est très inélastique au prix. De ce fait, on constate une demande structurelle croissance des médicaments. C'est donc aux régulateurs qu'est imputable cette baisse de profitabilité. Cette tendance va-t-elle avoir un impact significatif sur l'évolution du ratio R&D/Ventes ?

## B. L'endettement

Dans la littérature, plusieurs mesures de l'endettement sont utilisées : le ratio d'endettement à court terme, à long terme ou total. Notre variable dénommée DET mesure l'endettement total des laboratoires et couplée avec le montant des actifs (ACT), ces variables constituent un proxy du financement externe des laboratoires. Dans le cadre pharmaceutique mais également dans tous les secteurs portés majoritairement sur la R&D, le marché des obligations est sévèrement affecté par la présence d'asymétries d'information car le taux de risque et d'incertitude est élevé. Les emprunts sont donc logiquement octroyés plus facilement à des secteurs moins innovants (et donc moins risqué), ce qui rend l'accès aux crédits pour les activités innovantes plus difficile.

Cités dans l'étude de Barclay et Smith (1999), Long et Malitz<sup>12</sup> montrent empiriquement que dans les 5 industries avec les plus bas taux d'endettement, se trouve le secteur des médicaments<sup>13</sup>. Les banques préfèrent investir dans des actifs corporels garantissant les emprunts (saisis en cas d'impayé), car moins assujettis aux risques de long terme associés à la R&D (Hall, 1992, Williamson, 1988), cela peut expliquer les difficultés à emprunter pour innover.

Dans le tableau 2, qui résume les principales caractéristiques des variables, on fait le même constat et on observe que le ratio d'endettement par rapport aux ventes ne montre qu'un faible usage (valeur moyenne égale à 32%), bien inférieur à l'utilisation du cash-flow et même derrière l'émission d'actions. Cette comparaison est encore plus visible si on compare les troisièmes quartiles de chaque variable.

<sup>12</sup> Michael Long and Ileen Malitz, "The investment-Financing Nexus: some empirical evidence", *Midland Corporate Finance Journal*, Vol.3 No 3 (1985)

<sup>13</sup> Ciment, hauts fourneaux et acier, papier et produits connexes, textiles et raffinage du pétrole sont les industries les plus endettées. A l'opposition, l'industrie des produits cosmétiques, médicaments, matériel photographique, construction aéronautique, télévision sont très intenses en R&D et ne s'endettement qu'en très petites quantités.

En se basant sur la littérature, on peut s'attendre à des résultats mitigés. De manière générale, les entreprises européennes ont un accès facilité au crédit du fait d'un système bancaire très puissant, donc on s'attend à un coefficient plus significatif statistiquement qu'aux Etats-Unis. Par ailleurs, les entreprises matures connaissent de facto un besoin de financement externe moins prononcé, notre intuition est donc que la dépendance des petits laboratoires au système bancaire devrait être plus marquée. De plus, l'endettement des grands laboratoires peut transmettre sur le marché un signal d'altération de la situation financière et donc accroître un peu plus le surcoût du financement externe, fait qui décourage les grands groupes à se financer par l'obligation.

Tableau 2: Statistiques descriptives des variables explicatives

Variable	1er Quartile	Médiane	Moyenne	3eme Quartile
$R\&D_{it}$	12,93	15,66	16,06	18,93
$CF_{it-1}$	19,2	24,71	24,82	29,85
$DET_{it-1}$	0,12	0,27	0,32	0,42381
$ACT_{it-1}$	0,62	0,83	1,12	1,2465
$PERS_{it}$	14538	44000	54678	98000
$TC_{it}$	0	5,7	8,15	10,526

Données provenant de STATA

Note : toutes les variables représentent des ratios par rapport au volume des ventes

### C. Les capitaux propres

L'émission d'actifs est la deuxième partie du proxy utilisé pour mesurer le niveau du financement externe des laboratoires. Si on compare les capitaux propres des laboratoires aux montants de leurs dettes (tableau 2), on remarque qu'en moyenne, ils représentent une partie plus significative. Mais ils ne continuent à représenter qu'une partie infime des ressources des entreprises, par rapport au cash-flow. Notre laboratoire moyen fait rarement appel aux crédits, émet occasionnellement des actions sur le marché financier et se finance majoritairement par le cash-flow. Ce constat est cohérent avec les hypothèses du rôle significatif de l'autofinancement.

Dans notre étude, la variable ACT regroupe toutes les détentions de capital des actionnaires. Du fait du coût d'opportunité plus important que celui de l'endettement (exposition au risque), on estime que le coefficient de notre variable ACT est positif, mais moindre que celui de l'endettement.

## D. La taille de l'entreprise

Nous utilisons le nombre d'employés comme un autre proxy (avec les ventes) de la taille du laboratoire. Il semble en effet important de voir si la taille du laboratoire a un impact sur ses choix financiers en matière de financement de la R&D. Le bon sens pourrait nous faire penser que les évolutions majeures sont le fruit de la R&D des grands laboratoires, mais la théorie Schumpetérienne prône l'inverse, en effet par rapport à leur taille, il semblerait que les entreprises relativement plus petites, investissent une plus grande part de leurs ressources dans la R&D. C'est ce que nous allons essayer de déterminer. Citée par Grabowski (1968), une étude de Mansfield (1964)<sup>14</sup> montre une corrélation positive et significative entre la taille de l'entreprise et l'innovation dans l'industrie chimique, alors qu'une relation négative pour l'industrie pétrolière et pharmaceutique.

## E. Le taux de croissance

Des taux de croissance importants ne sont pas rares au sein des laboratoires pharmaceutiques, en particulier, pour les jeunes groupes. Notre laboratoire médian présente un taux de croissance de 5.7%, alors que le laboratoire moyen – 8.15%. L'observation du premier et troisième quartile est une preuve encore plus évidente de l'hétérogénéité au sein de l'échantillon, tel qu'au moins 25% des entreprises n'enregistrent pas de croissance ou une croissance négative. Des grandes performances de croissance sont plutôt enregistrées par les jeunes groupes (de petites tailles) qui n'ont pas encore atteint leur état stationnaire (tableau 5 des sous-échantillons). Dans le modèle que nous développons, nous prenons comme Eger (2014), le taux de croissance annuel des ventes exprimé en pourcentage (TC) pour approximer la progression des laboratoires sur le marché.

Ces variables constituent à nos yeux, les variables majeures de notre modèle. Cependant, d'autres auteurs dans des études empiriques, ont pris le parti d'intégrer d'autres indicateurs comme le degré de diversification d'une entreprise (Nelson, 1958), la compétence organisationnelle (Eger, 2014), mais aussi l'influence du processus de décision, ou encore le montant de dividendes versés aux actionnaires (Fazzari et al, 1988, Henderson et Cockburn, 1996).

---

<sup>14</sup> Edwin Mansfield, (1964), « Industrial Research Expenditures: Determinants, Prospects and Relation to Firm Size and Inventive Output », *Journal of Political Economy*, LXXII, pp. 319-40.

Dans l'optique de confirmer ou d'infirmer les résultats d'autres auteurs, nous avons décidé d'inclure, comme eux, ces variables dans notre régression OLS. Les variables que nous avons testées sont les suivantes: le Q de Tobin, le ratio valeur sur le marché/valeur comptable, le ratio total des actifs/ventes en  $t-1$ . Il s'est avéré que ces variables se sont révélées non-significatives dans notre modèle, ou alors fortement corrélées avec d'autres variables (principalement avec CF et PERS).

On favorise la présentation des variables sous forme des ratios, car l'utilisation de valeurs absolues pose des problèmes d'hétéroscédasticité et les effets d'échelle risqueraient de dominer les régressions (Grabowski, 1968, p.293). Pour éviter ces problèmes de spécification du modèle, nous suivons la méthode de Grabowski et nous calculons les dépenses R&D et toutes les autres variables qui pourraient être liées à la taille des laboratoires, relativement au montant total des ventes<sup>15</sup>. De plus, à la différence des données sur les laboratoires américaines, toutes les données financières et comptables des entreprises européennes sont présentées dans leur monnaie locale. Or, l'approche par ratios résout ce problème de change.

Un décalage d'un an sera utilisé pour ces variables (à l'exception de  $PERS_{it}$  et  $TC_{it}$ ), car la décision d'investissement en R&D futur sera déterminée par la conjoncture économique actuelle. Nous avons essayé d'utiliser un décalage plus important, mais les résultats ont montré que le décalage d'un an détient le pouvoir explicatif le plus significatif et correspond à un « lag » optimal.

### 2.3. Modèle économétrique

Nous avons donc estimé le modèle de régression suivant pour expliquer les déterminants qui poussent les laboratoires pharmaceutiques à investir ou non en R&D :

$$R\&D_{it} = \alpha_{it} + \beta_1 CF_{it-1} + \beta_2 DET_{it-1} + \beta_3 ACT_{it-1} + \beta_4 PERS_{it} + \beta_5 TC_{it} + \varepsilon_{it}$$

Ici les indices  $i$  et  $t$  indiquent respectivement l'entreprise étudiée et l'année analysée ;

- $R\&D_{it}$  représente les dépenses en R&D divisées par le montant des ventes de l'entreprise  $i$  en période  $t$ . on peut aussi l'interpréter comme l'intensité de la R&D ;
- $CF_{it-1}$  mesure les flux de trésorerie de l'entreprise  $i$  en  $t-1$  (proxy pour les fonds internes) divisé par le montant de ventes de l'entreprise  $i$  en période  $t-1$  ;

<sup>15</sup> D'autres méthodes pour éliminer le problème d'hétéroscédasticité sont employées par d'autres auteurs. Par exemple, le nombre total des actifs (Trushin, 2011), le montant total des investissements en capital (Chay et al. 2010) ou encore le nombre d'employés en début d'année. Grabowski (1968, p. 293) soutient qu'une méthode alternative est également la transformation logarithmique des variables, lorsque la structure des données le permet.

- $DET_{it-1}$  est un proxy de l'effet de levier et est composé de la somme des dettes des entreprises à court et long terme divisée par le montant total des ventes ;
- $ACT_{it-1}$  représente le montant total des investissements des actionnaires, divisé par le montant des ventes en  $t-1$  ;
- $PERS_{it}$  indique le nombre total d'employés à la fin de l'année  $t$  et est de fait un des proxys de la taille des laboratoires ;
- $TC_{it}$  est une variable de contrôle qui mesure le taux de croissance relatif des ventes des laboratoires.

Enfin, le terme  $\varepsilon_{it}$  est le terme d'erreur de notre modèle, représente l'écart entre ce que notre modèle prédit et la réalité.

Notre panel est composé de 288 observations. Nous avons utilisé STATA pour fournir les résultats des régressions. L'étude en panel, à la différence d'une simple analyse transversale offre l'avantage de générer des prédictions plus précises sur le comportement individuel des laboratoires (Hsiao, 2003, p.7).

Le tableau 3 fournit la matrice des coefficients de corrélation (Pearson) entre nos variables. Elle nous permet de voir qu'il n'y a pas de lien a priori entre celles-ci, elles sont de fait linéairement indépendantes. Nous constatons que la seule variable qui se révèle négativement corrélée avec le R&D est la taille des structures. En revanche, toutes les autres variables sont également significatives, mais positivement corrélées avec la R&D. Toutefois, sachant que le coefficient de Pearson est critiqué, nous avons réalisé en plus un test du VIF (relation entre les variables de contrôle, tous ici sont inférieurs à 4, le seuil d'exclusion) qui nous a confirmé l'absence de la multi colinéarité.

Tableau 3: Matrice de corrélation Pearson entre les variables

	$R\&D_{it}$	$CF_{it-1}$	$DET_{it-1}$	$ACT_{it-1}$	$PERS_{it}$	$TC_{it}$	VIF
$R\&D_{it}$	1,0000						
$CF_{it-1}$	0,5263	1,0000					1,60
$DET_{it-1}$	0,2556	0,2689	1,0000				1,43
$ACT_{it-1}$	0,4152	0,3909	0,0934	1,0000			2,74
$PERS_{it}$	-0,3898	-0,1014	-0,0635	-0,2201	1,0000		1,14
$TC_{it}$	0,1299	-0,1276	-0,0045	0,0992	-0,0751	1,0000	1,78

Parmi les 288 observations, la valeur moyenne du ratio R&D/ventes est 16.06%, alors que la valeur minimale et maximale est respectivement 5.15% et 47.41% (annexe VI). Cette grande dispersion à travers les entreprises et les années est observée pour les autres variables également. Du fait des caractéristiques de nos données, les différences à travers les laboratoires sont susceptibles d'avoir une influence plus importante sur les R&D que les évolutions à travers le temps et donc, nous privilégierons donc un modèle à effets aléatoires pour vérifier nos intuitions.

## 2.4. Résultats empiriques

Les résultats de la régression MCO (moindres carrés ordinaires) mais également du modèle à effets aléatoires et à effets fixes sont représentés dans le tableau 4 ci-dessous (les écarts types des coefficients sont entre parenthèses). On observe dans la régression MCO que toutes les variables que l'on a sélectionnées sont significatives à un seuil de 10% ou mieux. Le ratio cash-flow/ventes a des coefficients positifs et significatifs dans les trois régressions. L'estimation montre que 10% d'augmentation dans le montant des fonds internes augmente le montant de R&D de 2.41%. Le coefficient positif de cette variable va de pair avec les études américaines réalisées sur le sujet et confirment que les entreprises opérant dans le marché européen sont également dépendantes du financement interne. Les laboratoires avec des flux de trésorerie plus importants sont susceptibles d'investir plus pour la R&D.

Tableau 4: Résultats des régressions de l'échantillon total

$R\&D_{it}$	$\alpha_{it}$	$CF_{it-1}$	$DET_{it-1}$	$ACT_{it-1}$	$PERS_{it}$	$TC_{it}$	$R^2$	$R^2$ ajusté
MCO	10,409*** (0,841)	0,241*** (0,032)	2,573*** (0,887)	1,477*** (0,431)	-0,00004*** (0,00001)	-0,029* (0,016)	0,437	0,427
Effets aléatoires	13,413 *** (1,317)	0,111** (0,037)	3,116*** (0,784)	0,720* (0,386)	-0,00003*** (0,00001)	-0,018 (0,013)	0,619	0,416
Effets fixes	13,475*** (1,244)	0,078** (0,038)	3,072*** (0,789)	0,564 (0,391)	-0,00001 (0,0000)	-0,016 (0,013)	0,594	0,369

\* significatif au seuil d'erreur de 10% ; \*\* significatif au seuil d'erreur de 5% ; \*\*\* significatif au seuil d'erreur de 1%.

Sur nos trois régressions, l'endettement joue un rôle positif (et significatif : p-value < 5%) sur les investissements en R&D, alors que l'augmentation de l'effectif de l'entreprise a un impact négatif, mais avec une valeur du coefficient presque nulle, ce qui semble logique étant

donné que l'on compare des dizaines de milliers d'employés à un ratio. De même, les perspectives de croissance des laboratoires pharmaceutiques constituent une incitation négative quant aux engagements vis-à-vis R&D. La puissance explicative du modèle à effets fixes ainsi que les estimations des coefficients des variables sont marginalement inférieurs à ceux du modèle à effets aléatoires. Himmelberg et Petersen (1994) ajoute qu'un effet type d'investissement (investissement en R&D, en capital humain donc, par rapport à l'investissement en matériel) peut jouer sur les régressions. Il prétend que les coûts d'ajustements, inhérents à l'investissement en R&D vont réduire l'impact des paramètres estimés par la régression à effets fixes. Il considère qu'un choc (à la baisse) dans le Cash-flow, ne pourra pas avoir un impact immédiat sur les stratégies de dépenses en R&D des entreprises, car l'investissement en R&D est un investissement en capital humain, et licencier des individus n'est pas si simple que de renoncer à un investissement tangible (coûts d'ajustements plus importants).

De plus, le test de Hausman nous aide à faire le choix entre le modèle à effets aléatoires et le modèle à effets fixes (Greene, 2008, Chapitre 9). L'hypothèse de non-corrélation entre les résidus est acceptée. On conclue donc, que la régression à effets aléatoires constitue la meilleure option pour nous. Ainsi, on observe dans le modèle à effets aléatoires, que les choix de décision des laboratoires est considérablement dépendant de la taille, ainsi le signe et la significativité statistique du cash-flow et de la dette se modifient en fonction de la taille de la structure (tableau 4).

## **2.5. Grands laboratoires et petits laboratoires**

L'importante hétérogénéité observée entre nos laboratoires, en termes de taille, taux de croissance, et de manière globale, nous amène à considérer sérieusement l'option d'échantillonnage de notre panel, dans l'optique de faire une distinction entre les petites entreprises et les grandes entreprises (tableau 4). Les grandes entreprises ont dans la plupart des cas des bénéfices nets suffisants pour faire face aux charges d'investissement en R&D. Elles peuvent développer leurs projets sans être contraintes financièrement à rechercher des fonds provenant de l'extérieur, dette ou émission d'action (Brown et al, 2009). Même si nos deux groupes peuvent s'appuyer considérablement sur le financement interne, Kamien et Schwartz (1978) statuent que, seules les petites entreprises peuvent se retrouver entravées par le manque de ressources internes pour financer leurs R&D.

Tableau 5: Description statistiques des sous-échantillons

	Variable	1er Quartile	Médiane	Moyenne	3eme Quartile
Grands Laboratoires	$R\&D_{it}$	12,46	14,34	13,92	16,1
	$CF_{it-1}$	21,44	25	23,97	28,61
	$DET_{it-1}$	0,2134	0,2986	0,3536	0,4533
	$ACT_{it-1}$	0,4966	0,8292	0,9505	1,227
	$PERS_{it}$	80522	99656	95525	111981
	$TC_{it}$	0	3,884	5,956	9,199
Petits Laboratoires	$R\&D_{it}$	14,09	18,19	17,77	20,71
	$CF_{it-1}$	18,33	24,36	25,5	30,92
	$DET_{it-1}$	0,05305	0,24548	0,29498	0,40992
	$ACT_{it-1}$	0,6692	0,8347	1,2474	1,2963
	$PERS_{it}$	5618	16377	22000	38004
	$TC_{it}$	0	7,143	9,911	12,585

Note : toutes les variables représentent des ratios par rapport au volume des ventes

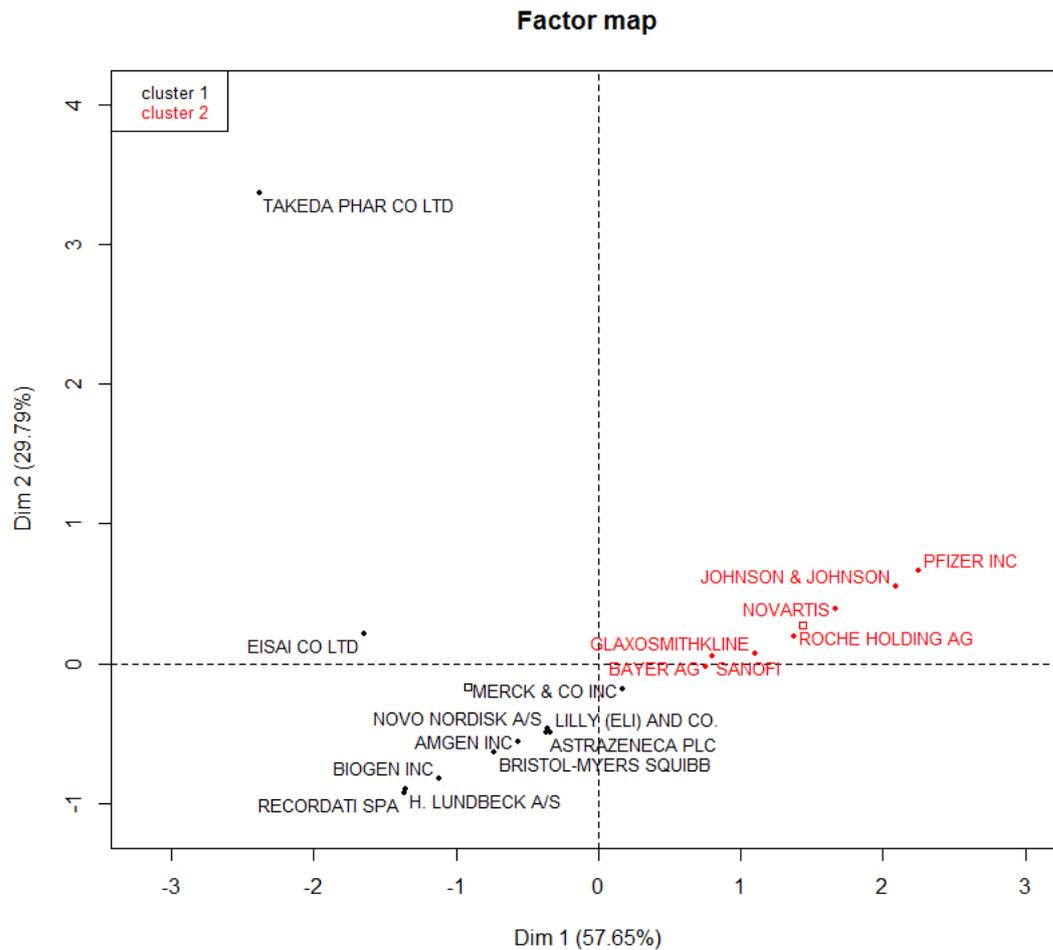
Pour confirmer nos propos, on observe que dans nos régressions précédentes, la notion de taille a joué sur les déterminants de la R&D. Nous voulons donc voir si on trouve des sensibilités dans les choix, différentes à travers nos sous-échantillons de laboratoires. Ne voulant pas prendre de seuil arbitraire, nous avons décidé de faire un échantillonnage en suivant une méthodologie statistique. Nous avons décidé de faire une Analyse en Composante Principale (ACP), pour voir quelles variables étaient corrélées et comment nos laboratoires se dispersaient suivant cette méthode. Nous n'avons pris que trois variables pour réaliser cette ACP dans un souci de clartés et de lisibilité. Le nombre d'employés, le revenu net des entreprises et le total des actifs ont été retenus comme variables mesurant la taille des entreprises.

Sur le graphique des corrélations présent dans l'annexe III, on observe que le nombre d'employés et le revenu net sont très colinéaires, mais le total des actifs se distingue. En suivant la logique de l'ACP (qui est relativement bonne car les deux axes captent à peu près 90% de l'inertie totale) on peut déjà observer plusieurs groupes de laboratoire. Des groupes comme Pfizer, Johnson & Johnson, ou Novartis ont un grand nombre d'employés et donc un revenu important, tandis que Biogen, Recordati ou Eisai sont relativement plus modestes.

Dans l'optique de rendre notre analyse la plus impartiale possible, nous avons complété notre ACP par une Classification ascendante hiérarchique (CAH) (voir Annexe IV). La CAH

nous a permis de choisir le nombre d'échantillons que nous souhaitions avoir, et deux groupes nous paraissaient optimaux. Cette méthode consiste à maximiser l'hétérogénéité entre les groupes tout en la minimisant à l'intérieur de chaque classe. Elle nous permet de résoudre le problème de simultanéité et ainsi contrôler la significativité des variables pour chaque sous-groupe. Les résultats sont exposés dans le tableau 6.

Tableau 6: Analyse factorielle de l'échantillon



Nous avons effectué sur nos deux échantillons, la même régression que celle menée sur la population générale.

Les résultats des régressions ci-dessous (tableau 7 et 8) montrent clairement que l'hétérogénéité des entreprises au niveau de la disponibilité des ressources financières internes, de l'endettement, de la part d'actions, ou encore de la taille et des perspectives de croissances est suffisamment importante pour expliquer les différences dans l'intensité des dépenses en R&D. On observe de fait, que dans le modèle à effet aléatoire sur population générale, le

comportement des laboratoires est considérablement dépendant de la taille et que du coup, il semble logique que le signe des estimateurs de nos variables explicatives se modifient dans nos deux sous populations (tableau). Plus précisément, la R&D des entreprises matures est dépendante du montant des bénéfices réalisés (si le CF augmente de 10%, les investissements – de 2,75%), alors que l’investissement des petites entreprises ne l’est pas. Ainsi, à l’inverse, les petites entités sont dépendantes du financement externe, en particulier, de l’endettement. En effet, les petits laboratoires avec des grandes perspectives de croissance et qui génèrent un cash-flow opérationnel moindre [et plus volatile], auront un taux d’endettement plus élevé (Barclay et Smith, 1999, p.13), alors que pour les grands laboratoires, l’endettement joue négativement sur les dépenses en innovation.

Il est important de rappeler que nos mesures sont relatives, et que d’un point de vue absolu, les montants engagés par les petits ou les grands laboratoires, sont loin d’être comparables.

A propos de la variable taux de croissance, on fait le constat qu’elle est toujours non-significative quel que soit le modèle et la taille de l’entreprise.

Tableau 7: Résultats de la régression MCO

	<i>R&amp;D</i> <sub>it</sub>	$\alpha_{it}$	<i>CF</i> <sub>it-1</sub>	<i>DET</i> <sub>it-1</sub>	<i>ACT</i> <sub>it-1</sub>	<i>PERS</i> <sub>it</sub>	<i>TC</i> <sub>it</sub>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>R</i> <sup>2</sup> ajusté
Régression MCO									
	Grands laboratoires	9,159*** (1,349)	0,318*** (0,034)	0,747 (0,533)	1,011** (0,386)	-0,00004*** (0,00001)	-0,008 (0,013)	0,548	0,530
	Petits laboratoires	10,215*** (1,244)	0,185*** (0,048)	3,692*** (0,925)	2,346*** (0,686)	-0,00001 (0,00002)	-0,058 (0,029)	0,335	0,319

\* significatif au seuil d’erreur de 10% ; \*\* significatif au seuil d’erreur de 5% ; \*\*\* significatif au seuil d’erreur de 1%.

Tableau 8: Résultats de la régression Modèle à Effets Aléatoires

	<i>R&amp;D</i> <sub>it</sub>	$\alpha_{it}$	<i>CF</i> <sub>it-1</sub>	<i>DET</i> <sub>it-1</sub>	<i>ACT</i> <sub>it-1</sub>	<i>PERS</i> <sub>it</sub>	<i>TC</i> <sub>it</sub>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>R</i> <sup>2</sup> ajusté
Régression Effets aléatoires									
	Grands laboratoires	8,131*** (1,45)	0,272*** (0,042)	-0,541 (1,06)	0,995*** (0,618)	-0,0001 (0,00001)	-0,003 (0,011)	0,766	0,516
	Petits laboratoires	17,117*** (2,25)	0,016 (0,052)	4,861*** (1,04)	1,019** (0,621)	-0,0001 (0,00004)	-0,0381 (0,024)	0,159	0,161

\* significatif au seuil d’erreur de 10% ; \*\* significatif au seuil d’erreur de 5% ; \*\*\* significatif au seuil d’erreur de 1%.

## 2.6. Test de robustesse

Dans l’optique de vérifier la robustesse de notre modèle, nous avons réalisé des procédures de bootstrapping. Ce processus va nous permettre d’itérer un grand nombre de fois la même régression en prenant dans sous échantillons aléatoires dans notre panel. L’objectif n’est pas de modifier les paramètres estimés, mais c’est bien de consolider les intervalles de confiances et les p-value. Le nombre d’observations n’étant pas énorme, nos p-values sont susceptibles d’être modifiées.

Tableau 9: Résultats robustes des régressions (bootstrapping)

<i>R&amp;D</i> <sub>it</sub> <u>Bootstrapping</u>	$\alpha_{it}$	$CF_{it-1}$	$DET_{it-1}$	$ACT_{it-1}$	$PERS_{it}$	$TC_{it}$	$R^2$	$R^2$ ajusté
MCO	10,409*** (1,173)	0,241*** (0,045)	2,573*** (0,967)	1,477*** (0,534)	-0,00004*** (0,00001)	-0,029* (0,017)	0,437	0,427
Effets aléatoires	13,413 *** (1,276)	0,111* (0,063)	3,116*** (1,083)	0,720 (0,726)	-0,00003*** (0,00001)	-0,018 (0,013)	0,619	0,416
Effets fixes	13,475*** (1,458)	0,078 (0,067)	3,072*** (1,119)	0,564 (0,763)	-0,00001 (0,0000)	-0,016 (0,013)	0,594	0,369

On observe que les p-values ont été légèrement revues à la baisse et les écarts types - à la hausse.

## 2.7. Synthèse

La conclusion la plus intéressante qui dérive des modèles réalisés est la cohérence de nos résultats avec la littérature exposée précédemment. Dans deux de nos trois régressions (sur la totalité de l’échantillon et les grands laboratoires), notre variable principale, le cash-flow, a une influence positive et significative. La seule déviance vient des résultats rencontrés dans le modèle à effets aléatoires des petits laboratoires, mais ce phénomène est cohérent économiquement. De même, nous constatons que l’échantillonnage apporte un raffinement dans l’analyse. Ainsi, il nous permet de quantifier l’impact des contraintes financières sur nos deux sous-échantillons. Les petits laboratoires sont plus dépendants du financement externe, à l’inverse des grands laboratoires qui s’appuient sur leurs ressources internes.

## Discussion et conclusion

Comme tout travail de recherche, notre étude n'est pas exempte de tous reproches, et peut être critiquée. En effet notre travail contient des lacunes et des limites, certaines seront exposées ci-suit.

Les limites de cette étude proviennent tout d'abord, des proxys imparfaits utilisés pour mesurer les fonds internes des entreprises ou l'activité en R&D des entreprises. Comme nous l'avons démontré, il y existe dans la littérature, des contradictions sur les résultats provenant des études empiriques.

Généralement ces divergences résultent souvent : du choix des données (comportant des entreprises avec des comportements tout à fait disparates), de l'usage de méthodologies non comparables, auxquelles il faut ajouter les différentes méthodes utilisées pour éliminer l'hétérogénéité du modèle, ou enfin des différents proxys considérés pour exprimer la même variable de contrôle. Cependant, les résultats que nous avons obtenus sont consistants avec la littérature déjà existante.

Notre étude portant sur le marché Européen, et nous nous attendions à des comportements financiers différents. Cependant, dans une économie globalisée et nos entreprises ayant souvent des activités hors Europe, notre intuition perd de son sens. Il serait en effet très simple pour les entreprises présentes dans notre échantillon de se financer sur les marchés financiers américains. Secondement, il semble également important de notifier que notre temporalité intègre deux périodes (ou post-périodes) de crise financière (2000 et 2008). Il a déjà été souligné que des variations dans les tendances de nos variables pouvaient être liées à ces chocs conjoncturels. Cela peut avoir des conséquences sur les résultats de notre modèle, en effet les impacts qu'ont eus les crises sur nos variables peuvent s'enregistrer à des temporalités différentes. Par exemple, on a observé que les dépenses en R&D chutaient en 2009, pour remonter dès 2011, à l'inverse du Cash-flow qui n'a connu un ralentissement qu'à partir de 2011, tendance qui s'est confirmé, car en 2015 la remontée de ce ratio n'était pas encore enclenchée. Les crises ayant eu des impacts à des moments différents sur nos variables, les résultats de nos régressions peuvent en être impactés. La robustesse de nos résultats vis-à-vis de la littérature tend à montrer que l'impact de ces crises demeure marginal sur le comportement fondamental des entreprises de notre échantillon.

Concernant notre modèle, le fait d'utiliser des ratios nous permet de lisser les problèmes d'hétéroscédasticité et de résoudre la question des taux de changes. Il semble important de noter que l'usage de ses ratios va avoir pour conséquence de lisser les effets d'échelles. Ainsi, quel

va être l'intérêt d'une très grosse multinationale comme Sanofi ou Novartis de se financer sur le marché externe, sachant que ses liquidités sont telles que tous ses projets peuvent être financés via le Cash-flow ? Raisonner avec des valeurs brutes (au moins pour les statistiques descriptives) aurait pu nous permettre de mieux contextualiser et mieux observer la puissance des gros laboratoires face aux petites entités.

En concordance avec les résultats de nombreuses études théoriques et empiriques effectuées auparavant, notre étude vérifie que le constat d'un lien fort et positif entre dépenses en R&D et flux de trésorerie s'applique aux laboratoires pharmaceutiques qui poursuivent une grosse partie de leur activité dans l'espace européen. Et ce malgré un cadre réglementaire fondamentalement différent, qui nous a initialement poussé à croire que l'étude pouvait aboutir à des résultats relativement différents.

Cette analyse montre clairement que les dépenses en R&D des laboratoires européens sont déterminées par le montant des fonds internes disponibles pour les laboratoires, mais dans une moindre mesure si on compare aux laboratoires américains. Ce résultat est cohérent avec la littérature théorique et empirique selon laquelle les entreprises vont avoir une préférence pour l'autofinancement. Les résultats de nos régressions montrent une dépendance moindre de la R&D par rapport aux bénéfices enregistrés par les entreprises, si l'on compare aux résultats obtenus par Grabowski et Vernon en 2000, étude qui nous a servi de référence principale pour la présente analyse. Ainsi, dans notre analyse, une augmentation de 1,1% du montant du cash-flow pourrait booster l'engagement fait par le laboratoire dans le processus d'innovation de 10%. Alors, que Grabowski et Vernon trouvent qu'une augmentation de 10% de la R&D, nécessiterait une croissance de 1,2-3,1% du cash-flow.

Les résultats se révèlent très intéressants lorsque nous faisons une comparaison entre les grands et les petits laboratoires de notre échantillon initial. Toujours en cohérence avec la littérature sur ce sujet, nous constatons que les petites entreprises, de par le manque ou l'insuffisance de ressources internes, sont contraintes de rechercher des financements auprès d'organismes extérieurs, ce qui s'avère difficilement réalisable (à un prix raisonnable) dans le cas des investissements R&D. Les grands laboratoires seront, au contraire, orientés vers le financement externe (préférentiellement vers le marché d'action, plutôt que via l'endettement, voir tableau 8) lorsque le cash-flow est épuisé.

A l'avenir, cette étude pourrait être élargie. Il serait intéressant d'élargir l'échantillon, à savoir, y intégrer des laboratoires pharmaceutiques non-cotés en bourse, ce qui à notre connaissance, n'a pas encore fait l'objet d'une étude et ainsi observer leurs comportements par rapport aux laboratoires cotés en bourse. De même, nous pourrions introduire plus de variables

spécifiques aux laboratoires qui dans le cadre d'autres régressions avec d'autres échantillons peuvent être significatives.

Il serait par ailleurs intéressant d'essayer de quantifier, en valeur monétaire, le coût des investissements en R&D qui n'ont pas donnés de résultats. Et ainsi mesurer l'investissement moyen réalisé en R&D pour chaque produit qui arrive sur le marché. Nous pourrions aussi nous intéresser au nombre de médicaments qui ne voient pas le jour en Europe à cause du sous-investissement, qui est lui entraîné par une régulation trop stricte.

Beaucoup d'études sont réalisables autour de ce sujet et il parait important de s'intéresser au cas Européen, pour voir si il se distingue fondamentalement du cas Américain.

## BIBLIOGRAPHIE

### Rapports

EUROPEAN COMMISSION, (2014), « Pharmaceutical industry: a strategic sector for the European Economy », Bruxelles, staff working document, SWD(2014) 216 final/2. Consulté le 10 avril 2017

EFPIA (2016), « The pharmaceutical industry in figures, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations », Bruxelles. Consulté le 1 avril 2017.

KANAVOS P., VANDOROS S., IRWIN R., NICOD E., CASSON M. (2011), « Differences in Costs of and Access to Pharmaceutical Products in the EU », Bruxelles: Parlement Europeen. Consulté le 20 mars 2017.

### Livres et articles

ABBOT TA., VERNON JA., (2005), « The cost of US Pharmaceutical Price Reductions: a financial simulation model of R&D decisions », N° 11114, *National Bureau of Economic Research*

ADAMS CP., BRANTNER Van V., (2006), « Estimating the cost of new drug development : Is it really \$802 million ? », *Health Affairs*, N° 2, pp. 420-428.

AKERLOF, G. A. (1970), « The Market for "Lemons": Quality, Uncertainty, and the Market Mechanism », *Journal of Economics*, 84,488-500

ASQUITH P., MULLINS Jr. DW., (1986), « Equity issues and offering dilution », *Journal of Financial Economics*, Vol. 15, Issues 1-2, pp. 61-89

AUERBACH AJ., (1982), « Taxes, firm financial policy and the cost of capital: an empirical analysis », N° 955, *National Bureau of Economic Research*

BARCLAY M.J., SMITH Jr., C.W., (1999), « The capital structure puzzle: another look at the evidence », *Journal of Applied Corporate Finance*, V.12(1), pp.8-20

BERGER AN., UDELL GF., (1990), « Collateral, loan quality, and bank risk », *Journal of Monetary Economics*, Vol. 25, pp. 21-42

BHATTACHARYA S., RITTER JR., (1983), « Innovation and Communication: Signaling with Partial Disclosure », *The Review of Economic Studies*, Vol. 50, N° 2 (Apr., 1983), pp. 331-346

BOND S., HARHOFF D., VAN REENEN J., (2005), « Investment, R&D and Financial Constraints in Britain and Germany », *Annales d'Economie et de Statistique*, N° 79/80, pp. 433-460.

BROWN JR, FAZZARI SM, PETERSEN BC, (2009), « Financing Innovation and Growth: Cash Flow, External Equity, and the 1990s R&D Boom », *The Journal of Finance*, Vol. 64, N° 1, pp. 151-185

CAMPELL T.S., (1979), « Optimal investment financing decisions and the value of confidentiality », *Journal of Financial and Quantitative Analysis*, 14, 913-924.

CARPENTER R., PETERSEN BC., (2002), « Capital Market Imperfections, High-Tech Investment, and New Equity Financing », *The Economic Journal*, Vol. 112, N°. 477, pp. F54-F72

CHAY JB., KIM S., SUH J., (2010), « The Sensitivities of Corporate Investments to Internal and External Sources of Funds »

CIVAN A., MALONEY M., (2009), « The Effect of Price on Pharmaceutical R&D », *The B.E. Journal of Economic Analysis & Policy*: Vol. 9: Iss. 1, Article 15

DANZON PM., CHAO L., (2000), « Cross-national price differences for pharmaceuticals: how large, and why? », *Journal of Health Economics*, Vol. 19, pp. 159-195

DIMASI J., HANSEN RW., GRABOWSKI HG., (2003), « The price of innovation: new estimates of drug development costs », *Journal of Health Economics*, Vol. 22, pp. 151-185

EGER S., MAHLICH JC., (2014), « Pharmaceutical regulation in Europe and its impact on corporate R&D », *Health Economics Review*, 4:23

ELLIOTT J.W., (1971), « Funds Flow vs. Expectational Theories of Research and Development Expenditures in the Firm », *Southern Economic Journal*, Vol. 37, N° 4, pp. 409-422

FAMA E., (1978), « The Effects of a Firm's Investment and Financing Decisions on the Welfare of Its Security Holders », *The American Economic Review*, Vol. 68, N°. 3 pp. 272-284

FAZZARI S., HUBBARD G., PETERSEN B., (1988), « Financing constraints and corporate investment », *Brookings Paper on Economic Activity*, Vol. 1988, pp. 141-206

FILSON D., MASIA N., GOLEC J., (2007), « Effects of Profit-Reducing Policies on Firm Survival, Financial Performance, and New Drug Introductions in the Research-Based Pharmaceutical Industry », *Managerial and Decision Economics*, Vol. 28, N° 4/5, Economic and Policy Issues in the Pharmaceutical Industry, pp. 329-351, 353-355

GIACCOTTO C., SANTERRE RE., VERNON JA., (2005), « Drug Prices and Research and Development Investment Behavior in the Pharmaceutical Industry », *The Journal of Law&Economics*, Vol. 48, N° 1, pp. 195-214

GILCHRIST S., HIMMELBERG CM, (1995), « Evidence on the role of cash-flow investment », *journal of monetary economics* 36, N° 3, pp. 541-572

GRABOWSKI, HG., (1968), « The determinants of industrial research and development: a study of the chemical, drug and petroleum industries », *Journal of Political Economics*, 76, pp. 292-306

GRABOWSKI HG, VERNON JM, (2000), « The determinants of pharmaceutical research and development expenditures ». *Journal of Evolutionary Economics*, 48, pp. 261-297

GREENE, WH, (2008), *Econometric Analysis*, 2<sup>e</sup> edition, Stern School of Business, New York University

HALL BH, (1992), « Investment and Reseach and Development at the firm level: Does the source of financing matter? », *National Bureau of Economic Research*, N° 4096, pp. 1-41

HALL, B.H., (2002), « The Financing of Research and Development », *Oxford Review of Economic Policy*, Vol. 18 (1) pp. 35-51.

HALL BH., JAFFE A., TRAJTENBERG M., (2005), « Market Value and Patent Citations », *The RAND Journal of Economics*, Vol. 36, N° 1, pp. 16-38

HENDERSON RM., COCKBURN LM., (1996), « Scale, Scope, and Spillovers: Determinants of Research Productivity in the Pharmaceutical Industry », *Journal of Economics*, Vol. 27, N° 1, pp. 32–59

HIMMELBERG C.P, PETERSEN B., (1994), « R & D and Internal Finance: A Panel Study of Small Firms in High-Tech Industries », *The Review of Economics and Statistics*, Vol. 76, N°. 1, pp. 38-51

HUBBARD G., (1998), « Capital market imperfections and investment », *Journal of Economic Literature*, Vol. XXXVI, pp.193-225

HSIAO C. *Analysis of Panel Data*, ed.2, Cambridge University Press: Cambridge, 2003; p.7

JAFFEE DM., RUSSELL Th., (1976), « Imperfect Information, Uncertainty, and Credit Rationing », *The Quarterly Journal of Economics*, Vol. 90, N° 4 (Nov., 1976), pp. 651-666

JENSEN MC., Meckling W., (1976), « Theory of the firm: Managerial Behavior, Agency costs, and ownership structure », *Journal of Financial Economics*, N° 3, pp. 305-60

JONES C., WILLIAMS J., (2000), « Too much of a Good Thing? The Economics of Investment in R&D », *Journal of Economic Growth*, Vol. 5, N° 1, pp. 65-85

JORGENSON DW., (1971), « Econometric Studies of Investment Behavior: A Survey », *Journal of Economic Literature*, Vol. 9, N° 4, pp. 1111-1147

KAMIEN M., SCHWARTZ, N., (1978), « Self-Financing of an R and D Project », *The American Economic Review*, Vol. 68, N° 3, pp. 252-261

KEBEWAR M., (2012), « La structure du capital et son impact sur la profitabilité et sur la demande de travail : analyses théoriques et empiriques sur données de panel françaises », *Economies et Finances*, Université d'Orléans

LACH, S., SCHANKERMAN, M., (1989), « Dynamics of R&D and Investment in the Scientific Sector », *Journal of Political Economy*, Vol. 97, N° 4, pp. 880-904

LELAND H., PYLE D., (1977), « Information Asymmetries, Financial Structure and Financial Inter- mediation », *Journal of Finance*, 32, pp. 371-87.

LEVIN R., KLEVORICK A., NELSON R., WINTER S., GILBERT R., GRILICHES Z (1987), “Appropriating the returns from industrial research and development”, *Brookings Papers on Economic Activity*, Vol. 3, pp. 783-831

LICHTENBERG, F.R., (1996), « Do (more and better) drugs keep people out of hospitals? », *The American Economic Review*, Vol. 86, N° 2, pp. 384-388

LICHTENBERG FR., (2001), « Evidence From The 1996 MEPS Are The Benefits Of Newer Drugs Worth Their Cost? », *Health Affairs*, Vol. 20, no.5 (2001):241-251

LICHTENBERG FR., (2004), « Public Policy and Innovation in the U.S. Pharmaceutical Industry », dans *Public Policy and the Economics of Entrepreneurship*, Ed. Holtz-Eakin D., Rosen HS., MIT Press: Cambridge, MA, pp. 83-113

LICHTENBERG F., (2005), « Pharmaceutical innovation and the burden of disease in developing and developed countries », *Journal of Medicine and Philosophy*, Vol. 30, 6

LICHTENBERG F., (2006), « Importation and Innovation », *National Bureau Economic Paper* N°. 12539.

LONG M., MALITZ I., « Investment patterns and financial leverage », dans *Corporate Capital Structures in the U.S.*, Ed. B.M. Friedman, (Chicago :University of Chicago Press), pp. 325-352

MAHLICH JC., Roediger-Schluga Th., (2006), « The determinants of pharmaceutical R&D expenditures: Evidence from Japan », *Review of Industrial Organization*

MODIGLIANI F, MILLER M.. (1958), « The cost of capital, corporation finance and the theory of investment », *American Economic Review*, 48, pp. 261-297

MEYER JR., KUH Ed., (1957), *The investment decision process: an econometric investigation*, (Cambridge: Harvard University Press)

MYERS, SC., (1984), « The Capital Structure Puzzle », *The Journal of Finance*, Vol. 39, pp.574-592

MYERS, C.S., (2001), « Capital Structure », *The Journal of Economic Perspectives*, Vol. 15, N° 2, pp. 81-102

OLINER S., Rudebusch G., (1992), « Sources of the Financing Hierarchy for Business Investment, *The Review of Economics and Statistics* », Vol. 74, N° 4, pp. 643-654

RAJAN R., ZINGALES L., (1995), « What Do We Know about Capital Structure? Some Evidence from International Data », *The Journal of Finance*, Vol. 50, N° 5, pp. 1421-1460

ROBERTS, P., (1999), « Product Innovation, Product-Market Competition and Persistent Profitability in the U.S. », *Strategic Management Journal*, Vol. 20, N° 7, pp. 655-670

ROTHSCHILD M., STIGLITZ J., (1976), « Equilibrium in Competitive Insurance Markets: An Essay on the Economics of Imperfect Information », *Quarterly Journal of Economics*, pp. 629-49

SCHERER, FM., (1965), « Firm Size, Market Structure, Opportunity, and the Output of Patented Inventions », *The American Economic Review*, Vol. 55, N° 5, pp. 1097-1125

SCHERER FM., (1996) *Industry Structure, Strategy, and Public Policy*. New York: Harper Collins College Publishers

SCHERER FM., (2001), « The link between gross profitability and pharmaceutical R&D spending », *Health Affairs*, 20, pp. 216-220

SCHUMPETER JA., (1942), *Creative Destruction*, Capitalism, Socialism, Democracy

SCHMUTZ BB., Santerre RE., (2012), « Examining the link between cash flow, market value and research and development investment spending in the medical device industry », *Health Economics*, 22(2), pp. 157-167

SPENCE M.A., (1973), « Job Market Signalling », *Quarterly Journal of Economics*, 88 (August 1973), 355-74

STIGLITZ, JE., WEISS A., (1981), « Credit rationing in Markets with imperfect information », *American Economic Review*, Vol. 71, pp. 393-410.

STIGLITZ JE., (1985), « Credit Markets and the Control of Capital », *Journal of Money, Credit and Banking*, Vol. 17, N° 2, pp. 133-152

TITMAN S., WESSELS R., (1988), « The Determinants of Capital Structure Choice », *The Journal of Finance*, Vol. 43, N° 1 (Mar., 1988), pp. 1-19

TRUSHIN E., (2011), « Do liquidity constraints matter for R&D in the pharmaceutical industry? », *Global Economy Finance Journal*, 4(1), pp. 112-122

VERNON JA., (2003), « The relationship between price regulation and pharmaceutical profit margins », *Applied Economics Letters*, 10, pp. 467-470

VERNON JA., (2005), « Examining the link between price regulation and pharmaceutical R&D investment », *Health Economics*, 14, pp. 1-16

### Sites internet :

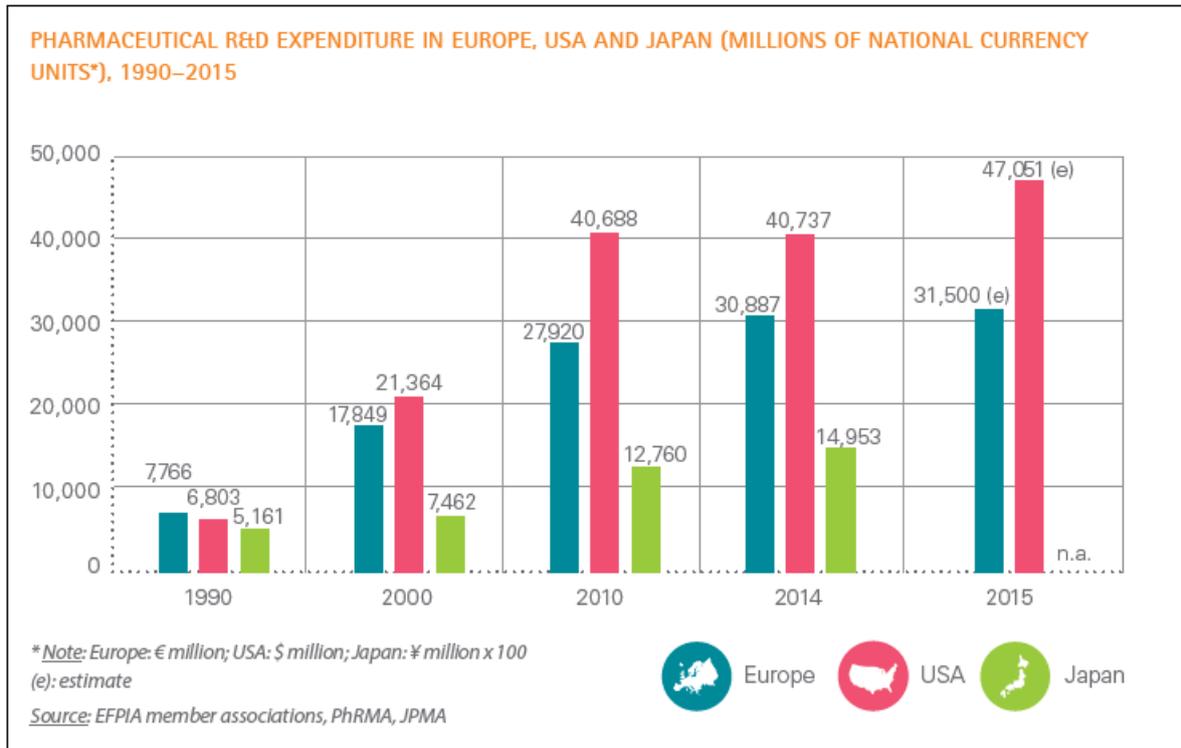
Les échos.fr, lexique financier, (2017), [https://www.lesechos.fr/finance-marches/vernimmen/definition\\_flux-de-tresorerie-provenant-de-lexploitation.html](https://www.lesechos.fr/finance-marches/vernimmen/definition_flux-de-tresorerie-provenant-de-lexploitation.html). Consulté le 20 avril 2014.

Commission Européenne, (2016), Communiqué de presse : La Commission propose une grande réforme de l'impôt sur les sociétés dans l'Union, IP/16/3471, [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-16-3471\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-16-3471_fr.htm). Consulté le 1 avril 2017.

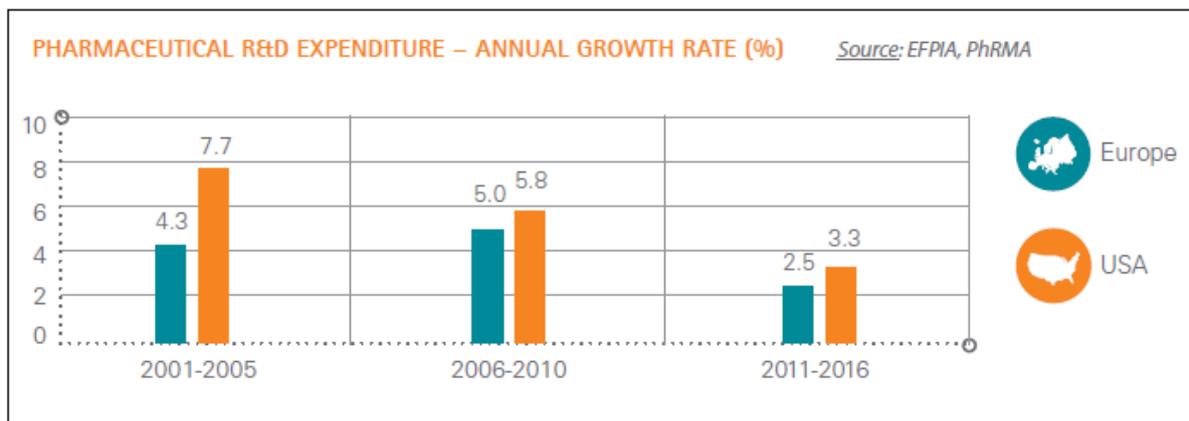
Office Européen des brevets, (2017) : Comment obtenir un brevet européen, [https://www.epo.org/applying/basics\\_fr.html](https://www.epo.org/applying/basics_fr.html). Consulté le 25 mars 2017.

## **ANNEXES**

## Annexe I : Evolution des dépenses en RD en Europe, Etats-Unis et Japon



Source: EFPIA, *The Pharmaceutical Industry in figures, 2016*



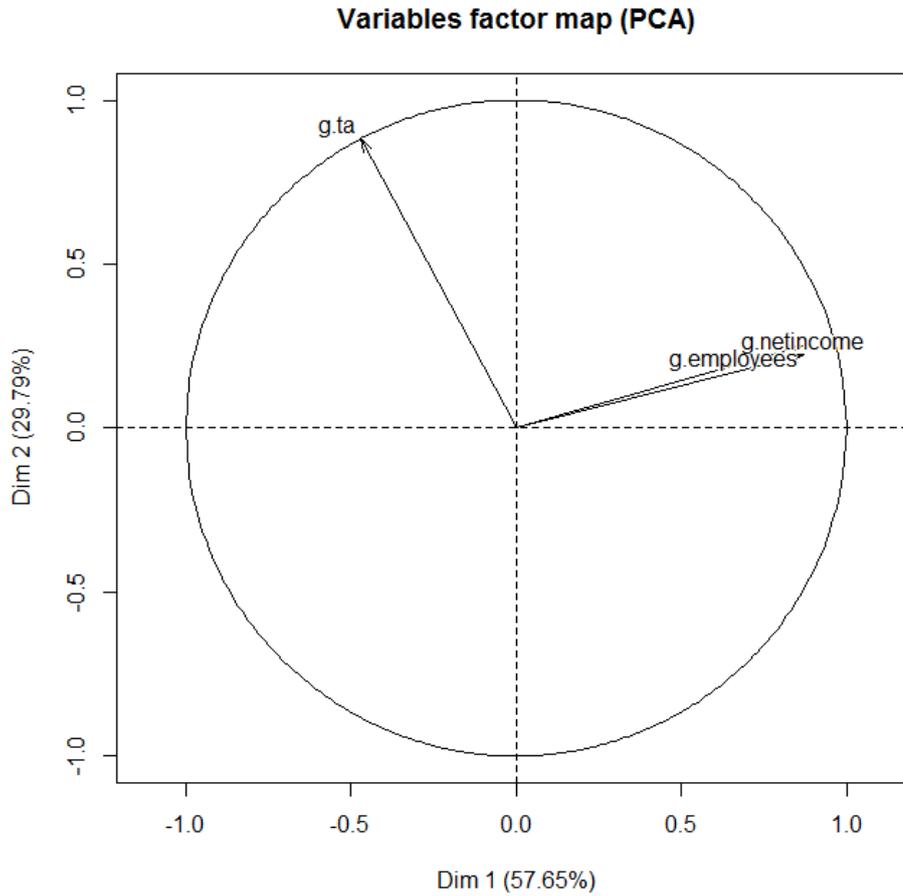
Source: EFPIA, *The Pharmaceutical Industry in figures, 2016*

**Annexe II : Description des 15 laboratoires pharmaceutiques étudiés (2015)**

Laboratoire	Pays	Création	R&D/ventes	Employés	Revenu net/Pertes nettes(*)
AMGEN INC	USA	1980	18,79%	17900	\$6,90
ASTRAZENECA PLC	UK	1999**	22,68%	61500	\$2,70
BAYER AG	Germany	1863	9,24%	116800	\$4,50
BIOGEN INC	USA	1978	18,70%	7350	\$3,50
BRISTOL-MYERS SQUIBB	USA	1989**	24,78%	25000	\$1,60
EISAI CO LTD	Japon	1936	22,28%	10183	\$0,36
GLAXOSMITHKLINE	UK	2000**	12,94%	101192	\$12,00
LUNDBECK	Danemark	1915	18,44%	5257	-\$0,83
JOHNSON & JOHNSON	USA	1886	12,91%	127100	\$15,00
LILLY (ELI) AND CO	USA	1876	24,03%	41275	\$2,40
MERCK & CO INC	USA	1917	16,62%	68000	\$4,40
NOVARTIS	Suisse	1996**	17,35%	118700	\$17,00
NOVO NORDISK	Danemark	1923	12,61%	40638	\$5,10
PFIZER INC	USA	1849	15,74%	97900	\$7,00
RECORDATI SPA	Italy	1926	7,32%	3929	\$0,22
ROCHE HOLDING AG	Suisse	1896	19,38%	91747	\$8,80
SANOFI	France	1973	14,54%	115631	\$4,70
TAKEDA	Japan		21,49%	31328	-\$1,20

\*Millions \$USD \*\*fusion entre plusieurs entités

### Annexe III : Graphique des corrélations



**Coordonnées**

	Dim.1	Dim.2	Dim.3
Revenu net	0.87	0.22	0.436
Total actifs	-0.47	0.88	0.01
employés	0.866	0.25	-0.43

**Cosinus<sup>2</sup>**

	Dim.1	Dim.2	Dim.3
Revenu net	0.76	0.056	0.19
Total actifs	0.22	0.78	0.00
Employés	0.75	0.06	0.187

**Corrélation:**

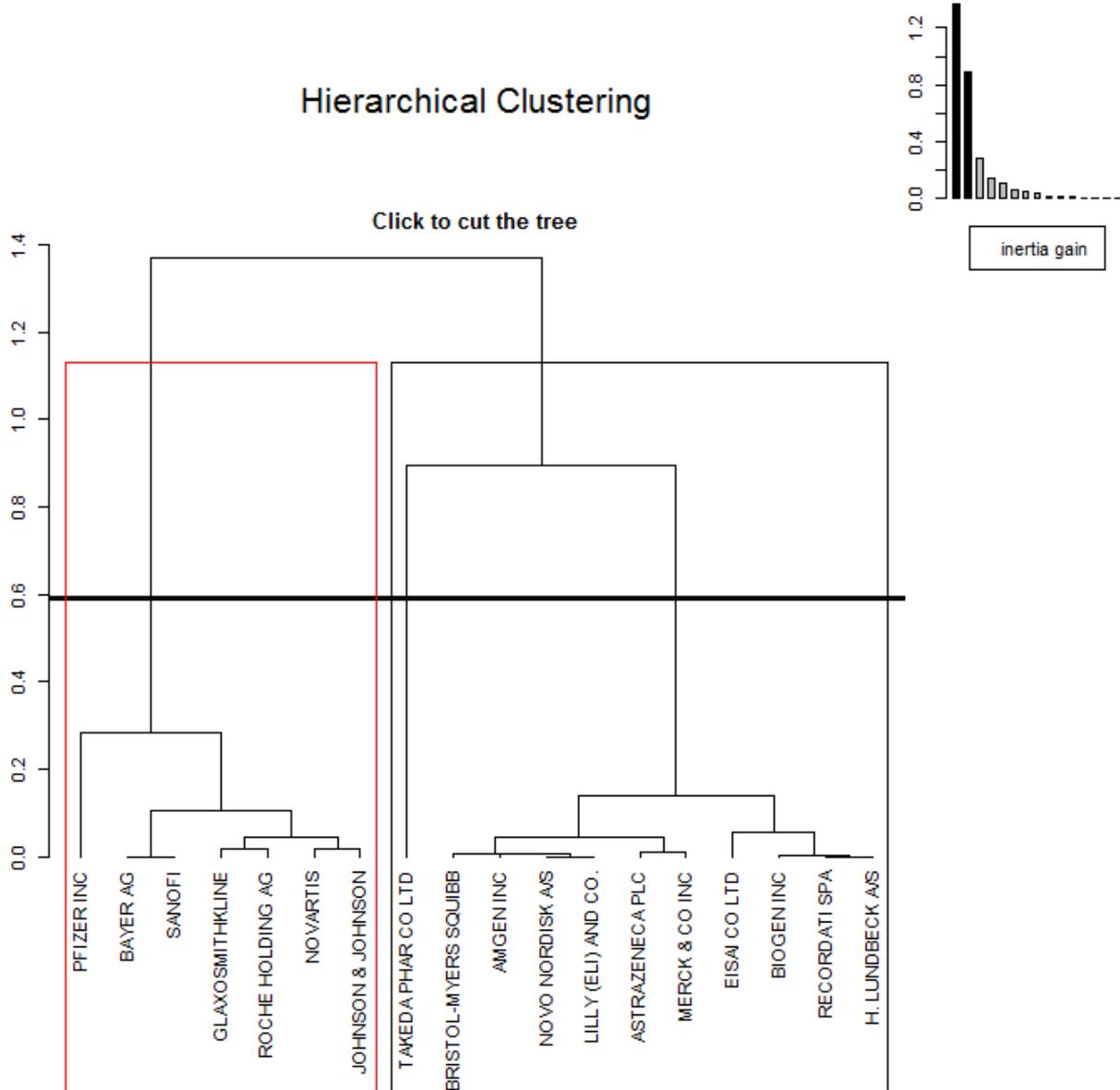
	Dim.1	Dim.2	Dim.3
Dim.3			
Revenu net	0.87	0.22	0.44
Total actifs	-0.47	0.88	0.012
employés	0.866	0.252	-0.43

**Contributions à l'axe**

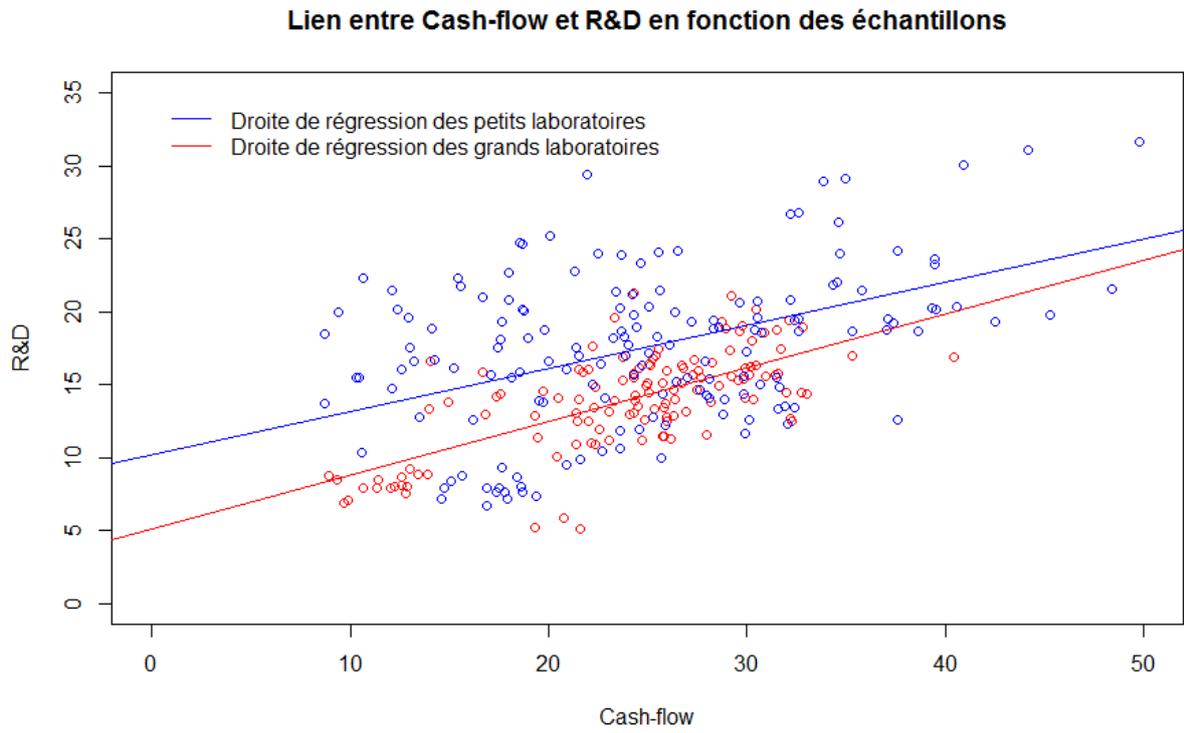
	Dim.1	Dim.2	Dim.3
Revenu net	43.9	5.66	50.43
Total actifs	12.75	87.21	0.1
employés	43.3	7.13	49

## Annexe IV : Arbre de regroupement des laboratoires

La ligne horizontale correspond au seuil choisi par nos soins



## Annexe V: Lien entre Cash-flow et R&D en fonction des échantillons



**Annexe VI: Statistiques descriptives des indicateurs financiers et comptables des 18 laboratoires**

Variable		Moyenne	Standard error	Minimum	Maximum	Observations
$R\&D_{it}$	Total	16,05878	5,336375	5,15	47,41	N=288
	Aléatoire		4,504947	8,135625	27,6725	n=18
	Fixe		3,040236	5,87441	35,79628	T=16
$Sales_{it}$	Total	1,24E+08	3,10E+08	109730	1,70E+09	N=288
	Aléatoire		3,09E+08	617099,4	1,25E+09	n=18
	Fixe		7,31E+07	-2,87E+08	5,73E+08	T=16
$CF_{it-1}$	Total	24,81826	8,451187	8,69	63,94	N=288
	Aléatoire		7,229736	11,67125	40,8	n=18
	Fixe		4,678175	12,07826	47,95826	T=16
$DET_{it-1}$	Total	0,3210199	0,2890168	0,0025595	2,142894	N=288
	Aléatoire		0,1704094	0,0552945	0,7371081	n=18
	Fixe		0,2366624	-0,3353632	1,948286	T=16
$ACT_{it-1}$	Total	1,115479	1,341738	0,1592593	17,56461	N=288
	Aléatoire		0,8314365	0,2947445	3,993042	n=18
	Fixe		1,070095	-1,90849	14,68704	T=16
$PERS_{it}$	Total	54677,77	41757,75	493	135696	N=288
	Aléatoire		41252,7	2678,563	116343,8	n=18
	Fixe		11439,77	-3012,417	89334,65	T=16
$TC_{it}$	Total	8,153142	19,84643	-57,69231	223,9186	N=288
	Aléatoire		8,896278	-0,6798978	39,90004	n=18
	Fixe		17,85703	-53,85588	192,1717	T=16