

# Le transfert des résultats de la recherche vers la pratique hospitalière en génétique moléculaire : analyse économique

Isabelle Hirtzlin

L'intégration, dans l'offre de soins en France, des avancées de la biologie moléculaire pour le diagnostic des anomalies génétiques, nécessite une coordination entre, d'une part, les établissements publics de recherche (Inserm, Cnrs), producteurs des connaissances scientifiques et, d'autre part, les hôpitaux qui sont les producteurs de soins. En effet, le diagnostic par biologie moléculaire d'une anomalie génétique est, dans un premier temps, un savoir-faire disponible dans une unité de recherche, non productrice de soins, qu'il faut ensuite transférer dans des laboratoires hospitaliers [1]. A travers l'exemple du diagnostic par biologie moléculaire de la myopathie de Duchenne et du syndrome de l'X fragile, cet article a pour but de mettre en évidence les principaux éléments relatifs au financement et à l'organisation qui, une fois la technique mise au point et validée scientifiquement, conditionnent le transfert des résultats de la recherche vers la pratique hospitalière.

## Le risque d'illiquidité\* des laboratoires de recherche

Depuis le milieu des années 1980, plusieurs laboratoires de recherche

de l'Inserm, parfois en coopération avec des laboratoires étrangers, ont mis au point des techniques fiables de diagnostic par biologie moléculaire pour un grand nombre de maladies génétiques. En conduisant des entretiens auprès des chercheurs et des cliniciens, nous avons réalisé (entre 1990 et 1994) des études monographiques détaillées dans les principaux laboratoires concernés par le diagnostic du syndrome de l'X fragile et de la myopathie de Duchenne [2]. La nouvelle procédure diagnostique mise au point répondant à un besoin identifié par les cliniciens, le laboratoire de recherche leur rend gratuitement un service diagnostique. Cependant, ce service a des coûts de production dont la charge revient, à cette étape, au laboratoire de recherche. Il n'existe, pour les unités de recherche qui mettent au point de nouvelles procédures diagnostiques ou thérapeutiques, ni fonds alloués (hors budget de recherche) ni affectation spécifique en personnel; les laboratoires vont donc, de façon plus ou moins durable, puiser dans les fonds normalement alloués à la recherche, pour réaliser une activité diagnostique progressivement considérée comme routinière, c'est-à-dire leur apportant de moins en moins de connaissance scientifique nouvelle. Le relais du financement n'est pas, à ce stade de l'évolution de la procédure diagnostique, assuré par une facturation au patient ou une prise

en charge dans le cadre d'une cotisation acceptée par la Sécurité sociale; un risque d'illiquidité [3] peut donc apparaître pour le laboratoire de recherche. Cette ponction de ressources humaines et financières dans la recherche ne peut cependant perdurer; en effet, les laboratoires ont l'obligation de poursuivre une activité de recherche reconnue scientifiquement par la tutelle et par les pairs, ce qui peut les conduire à diminuer voire à arrêter leur activité diagnostique avant même qu'elle ne soit transférée dans un laboratoire hospitalier. S'il ne souhaite pas que son activité diagnostique soit abandonnée, le laboratoire de recherche doit donc adopter des stratégies susceptibles de limiter ce risque. La première consiste à trouver des financements externes lui permettant de continuer à effectuer ces nouvelles procédures.

## Le soutien nécessaire par financements externes

En octroyant des ressources supplémentaires qui viennent s'ajouter au budget de recherche, les sources de financement externes vont principalement retarder le moment où la contrainte d'illiquidité va apparaître. Ce financement supplémentaire prend la forme de contrats de recherche avec des financeurs divers comme la CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs

\* L'illiquidité selon Amendola et Gaffard (1988) est l'attribut d'actifs (ressources humaines et financières) engagés durablement sur une activité spécifique, et qui ne sont donc plus disponibles pour tout autre type d'activité.

salariés), les mutuelles, mais aussi les associations de malades (Association Française contre les Myopathies par exemple) ou l'industrie. A terme, le laboratoire de recherche va épuiser ces ressources externes qui sont généralement des contrats d'une durée de un à trois ans non renouvelables. Ces solutions ne pouvant être que temporaires, elles doivent être relayées par une prise en charge plus durable sous la forme, par exemple, de financements hospitaliers. Dans ce but, l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et l'Inserm ont conclu une convention générale le 23 novembre 1973 en vue de faciliter le développement de la recherche médicale dans les hôpitaux. Dans son article 38, la convention prévoyait que l'Assistance Publique pouvait demander aux laboratoires de l'Inserm habilités d'effectuer des examens pour les besoins hospitaliers. Ces examens étaient, notamment, des actes de très haute technicité, dont la liste révisable et la cotation étaient établies par une commission spéciale. Les examens devaient alors être facturés par le laboratoire Inserm à l'Assistance publique sur la base d'une valeur de la lettre clé B et de la lettre clé Z égale à 70 % de la valeur publiée au Bulletin Officiel du service des prix. En 1989, un accord-cadre est venu confirmer les orientations de cette convention mais, en pratique, ces paiements ne sont pas effectués. Le laboratoire de recherche doit donc trouver, dans un second temps, un partenaire hospitalier qui pourra apprendre à maîtriser la pratique du nouvel acte et le réaliser à sa place. Ce « transfert » vers la pratique hospitalière ne se fait pas néanmoins sans certaines contraintes.

### **Un budget global limité**

Si l'instauration du budget global en 1983 n'avait pas pour objectif de jouer un rôle sur les modalités de transfert des résultats de la recherche vers la sphère hospitalière, il exerce néanmoins un effet indirect sur ce processus. En effet, en allouant une somme forfaitaire pour les hôpitaux, il n'introduit pas, en principe, de contrôle *a priori* dans l'allocation des ressources. Il peut donc permettre de

dégager certains fonds pour financer le transfert et faciliter, notamment, la réalisation d'actes non encore inscrits à la Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP). Ces actes sont, dans le domaine de la biologie, cotés B « hors nomenclature » par l'AP-HP. La liberté d'action est donc théoriquement plus grande avec ce nouveau système de tarification car, auparavant, le paiement s'effectuait *a posteriori* sur la base du prix de journée et du nombre de journées d'hospitalisation effectivement réalisées. Cependant, le contrôle de plus en plus strict de la tutelle sur les dépenses des hôpitaux rend difficile la justification de budgets de service dont une partie est allouée à la recherche ou à l'apprentissage de nouvelles techniques issues de la recherche, parce que cette activité ne dispose pas de ligne budgétaire. Le budget global n'a donc pas un effet uniforme sur tous les hôpitaux, même si l'allocation de ressources pour financer le transfert des techniques innovantes en génétique moléculaire reste possible.

### **Les éléments de la demande des laboratoires hospitaliers**

Le laboratoire hospitalier vers lequel pourrait être transférée la nouvelle procédure diagnostique n'est pas toujours en relation avec les cliniciens qui ont participé à la validation clinique du test diagnostique. En génétique, les cliniciens exercent dans des services de génétique clinique, de pédiatrie ou de gynécologie-obstétrique, alors que les laboratoires hospitaliers susceptibles de réaliser le nouveau test diagnostique (mis au point par le laboratoire de recherche) sont plutôt des laboratoires de biologie ou de biochimie. Pour être intégrée par le laboratoire hospitalier, la nouvelle technique doit répondre aux propres contraintes de production de ce dernier, qui sont différentes de celles des cliniciens. Par exemple, la technique mise au point doit concerner un nombre suffisant de patients. Le laboratoire hospitalier peut en effet ne pas être motivé pour acquérir la

maîtrise d'une technique de diagnostic qui ne concerne que quelques patients (s'appliquant à une maladie « orpheline », c'est-à-dire ne concernant que quelques cas par an sur tout le territoire) surtout si, jusqu'alors, on ne s'adressait pas à lui [4]. Il faut également noter que l'engagement du laboratoire hospitalier dans une procédure innovante comporte un certain degré d'irréversibilité [5]. En effet, dans un contexte de budget contraint, le laboratoire hospitalier qui a accepté d'intégrer dans sa pratique une nouvelle technique devra continuer à la pratiquer pour une certaine durée du fait des investissements spécifiques réalisés (achat de matériel, formation des personnels...) : il ne sera donc plus disponible pour intégrer rapidement d'éventuelles techniques plus performantes. Il peut alors choisir de reporter la décision d'adoption, afin de bénéficier d'un supplément d'information concernant l'évolution des techniques par simplification des procédures et les possibilités éventuelles d'automatisation [6].

### **Les coûts d'intégration de la technique dans la pratique hospitalière**

Le coût réel d'intégration que supportera le laboratoire hospitalier ne saurait se limiter aux coûts monétaires de réalisation du test diagnostique en matériel, personnel et consommables ; d'autres types de coûts, moins tangibles, semblent soulever plus de difficultés pour le laboratoire hospitalier. Il s'agit des coûts d'acquisition des connaissances scientifiques et des gestes techniques requis pour pratiquer le nouvel acte (*figure 1*). Si les matériels nécessaires aux analyses en génétique moléculaire sont assez peu spécifiques par rapport à ceux de la biologie traditionnelle, en revanche, les coûts en ressources humaines sont importants pour le laboratoire hospitalier. Le fait que l'information scientifique soit en général disponible gratuitement, sous la forme de publications scientifiques notamment, ne signifie pas qu'elle n'a pas de coût d'acquisition. Ce coût varie en fonction des connaissances

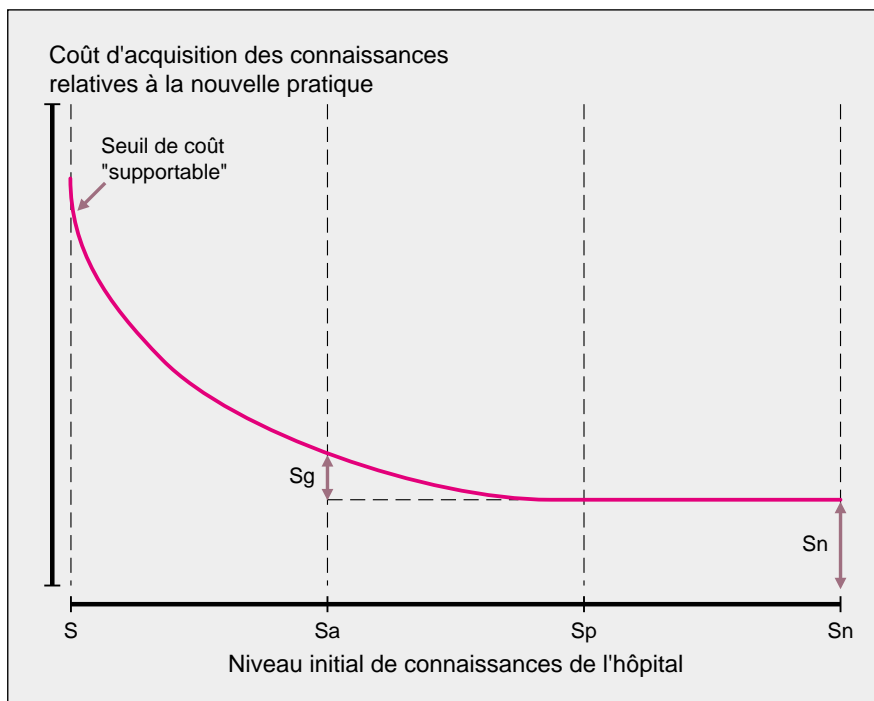


Figure 1. **Modélisation de la variation des coûts en connaissances pour l'hôpital.** *S* est le niveau de connaissance au-dessous duquel le laboratoire hospitalier part d'un niveau de connaissances initiales trop bas en biologie moléculaire pour acquérir la connaissance requise. La courbe mesure le montant des coûts en fonction du niveau initial de connaissances possédé par le laboratoire hospitalier. *Sn* représente le niveau de connaissances incompressibles nécessaires pour acquérir la pratique de la nouvelle technique. Le laboratoire hospitalier entre dans le processus d'innovation avec une connaissance se trouvant entre *S* et *Sp* c'est-à-dire, par exemple, *Sa* ; *Sg* est le coût représenté par le comblement de l'écart entre *Sa* et *Sn*, c'est-à-dire entre le niveau de connaissances possédé au départ et le niveau de connaissances requis.

de base possédées initialement par le laboratoire hospitalier (techniques de biologie moléculaire, modalités de transmission des maladies génétiques). En dessous d'un certain seuil de connaissances de base, les coûts d'acquisition des connaissances scientifiques et techniques sont dissuasifs; plus les connaissances de base possédées par le laboratoire hospitalier sont proches de celles requises, et plus les coûts d'acquisition d'une unité supplémentaire d'information seront faibles. Ainsi, un laboratoire qui pratique la technique de biologie moléculaire pour le diagnostic d'autres maladies génétiques que le syndrome de l'X fragile ou la myopathie de Duchenne peut facilement acquérir l'expérience nécessaire pour le diagnostic de cette maladie en un temps d'apprentissage restreint.

Au total, lorsque le laboratoire de recherche souhaite transférer, il doit tenir compte des compétences initiales du laboratoire hospitalier; les techniques nouvelles doivent être proches de celles qu'il possède déjà, c'est-à-dire être intégrables non seulement dans sa «base de connaissance» mais également dans sa «base d'expérience» [7]. La formation des personnels hospitaliers pour avoir l'expérience nécessaire, s'effectue le plus souvent par un «apprentissage sur le tas» (*learning by doing*), dans le laboratoire de recherche lui-même. L'autre coût d'intégration est dû au passage de la pratique de la nouvelle procédure diagnostique dans une structure organisée très différemment de celle dans laquelle elle a été créée. La moitié des laboratoires de l'Inserm se situent sur un site hospi-

talier; c'est le cas, notamment, des sites étudiés dans le cadre du diagnostic de la myopathie de Duchenne: les laboratoires qui réalisent le plus de diagnostics et possèdent la pratique la plus routinière se situent dans deux Centres hospitaliers universitaires. Cette proximité géographique est sûrement une condition nécessaire mais pas suffisante. En effet, dans les laboratoires Inserm, les compétences nécessaires à la pratique de la génétique moléculaire sont regroupées sous une même autorité. En revanche, la répartition des compétences entre les laboratoires hospitaliers peut s'avérer peu propice à la réalisation du nouvel acte; ces compétences sont morcelées entre les différents services (cytogénétique et biochimie, par exemple) mais, pour être réalisée dans des conditions de sécurité optimale, la procédure diagnostique ne peut être divisée en différentes parties. Cela peut expliquer en partie pourquoi plusieurs laboratoires de génétique moléculaire se sont créés sans intégration dans les laboratoires de biologie ou de biochimie existants. Enfin, les différents marchés publics obtenus par les unités de l'Inserm ne sont souvent pas les mêmes que ceux obtenus par les laboratoires hospitaliers, provoquant ainsi des variations dans le coût à supporter, en particulier celui des réactifs.

### La prise en charge par l'assurance maladie

Jusqu'à présent, l'AFDPHE (Association française pour le diagnostic et la prévention des handicaps de l'enfant)\* avait accepté de financer en partie les tests par biologie moléculaire en allouant des fonds aux

\* Il s'agit d'une association Loi 1901 qui est représentée dans chaque région par les CREBIOP (Centres Régionaux d'étude de biologie prénatale); ces centres ont la responsabilité locale du fonctionnement du programme national pour le dépistage prénatal et pour le dépistage néonatal. Fondée en 1975, sous l'égide de la Direction générale de la santé (DGS), cette association bénéficie de l'appui financier de la CNAMTS., qui octroie des fonds en prélevant sur son fonds national de prévention. La CNAMTS et l'AFDPHE signent au cas par cas des conventions concernant les actions de prévention à mener.

laboratoires de recherche pour les frais de personnel et les équipements lourds. Cependant, le relais de l'AFDPHE ne convient pas totalement au vu du mode actuel de production des diagnostics par biologie moléculaire. En effet, les financements étaient adaptés aux analyses par technique cytogénétique et concernaient des analyses directes sur le fœtus potentiellement atteint. Or, en génétique moléculaire, il devient nécessaire, avant d'effectuer un diagnostic prénatal, de préciser le statut de la mère ou des parents vis-à-vis de la maladie (mère vectrice ou non), et parfois même de connaître le statut des autres membres de sa famille (cas de la myopathie de Duchenne). Ce « détournement » de production pose des problèmes de prise en charge par l'AFDPHE, car il ne s'agit plus de réaliser un acte de prévention de l'apparition de la maladie pour les individus testés : la maladie est, soit déjà présente (chez les patients cas index de la myopathie ou du syndrome de l'X fragile), soit n'a aucun risque de se révéler (chez la femme vectrice de la myopathie par exemple) ; or, jusqu'à présent, l'AFDPHE, en raison des conditions de sa mise en place (utilisation du fonds de prévention de la CNAMTS), ne finançait que l'acte diagnostique concernant le patient lui-même. L'organisation valable dans le domaine de la technique cytogénétique ne peut donc être que temporaire et partielle, même si l'AFDPHE a envisagé, pour des cas particuliers, une prise en charge des études familiales après identification d'un cas index\*.

L'ensemble de ces contraintes explique en partie que, jusqu'à pré-

sent, les laboratoires purement hospitaliers aient été peu nombreux à réaliser le diagnostic de la myopathie de Duchenne et du syndrome de l'X fragile\*\*. Toutefois, la cotation récente dans la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) des analyses de biochimie sur embryon et fœtus pour le diagnostic d'une maladie héréditaire du métabolisme ou d'un syndrome malformatif (arrêté du 11 mars 1996, modifiant l'arrêté du 3 avril 1995 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale) peut avoir des conséquences sur l'intégration de ces tests au sein de l'hôpital. Aujourd'hui, le diagnostic du retard mental lié à l'X fragile et le diagnostic de la myopathie de Duchenne sont cotés B500 (soit neuf cents francs) par patient testé, qu'il s'agisse du diagnostic du ou des cas index, des parents ou collatéraux à risque. Il est coté B700 lorsqu'il s'agit d'un diagnostic prénatal. Cette cotation est proposée pour la quasi-totalité des maladies d'origine génétique pour lesquelles le test diagnostique par biologie moléculaire est considéré aujourd'hui comme fiable. Les laboratoires autorisés à effectuer l'examen des caractéristiques génétiques d'un patient sont ceux définis dans le cadre de la loi sur la bioéthique du 30 juillet 1994 qui précise que seules sont habilitées à procéder à des identifications par empreintes génétiques, à des fins médicales ou de recherche scientifique, les personnes ayant fait l'objet d'un agrément par une commission habilitée. Si les laboratoires pouvant effectuer ces actes sont très encadrés, ce qui limite la diffusion de ces procédures, il n'en demeure pas moins que le principe et le montant de la cotation ont été décidés sans analyse préalable des conséquences sur l'organisation. Nous souhaitons présenter à présent ces conséquences prévisibles, en soulignant qu'il s'agira ici plus d'hypothèses que d'interprétation d'une réalité observée car il est trop tôt pour mesurer de manière concrète tous les effets.

\*\* Cinq laboratoires purement hospitaliers selon le recensement effectué en 1996 par le service commun 11 (SC 11) de l'Inserm dans son fichier GENLAB, par S. Aymé.

La cotation NGAP ne peut être perçue que par les producteurs de soins dont ne font pas partie les organismes de recherche. Elle oblige donc les laboratoires de ces derniers, s'ils souhaitent bénéficier indirectement de la cotation en ne supportant plus les coûts de production du diagnostic, à trouver un partenaire hospitalier ayant un agrément. Cette recherche de coopération sera d'autant plus indispensable que les financements relais que perçoit le laboratoire de recherche, notamment ceux de l'AFDPHE, seront supprimés. La cotation à la nomenclature semble donc favoriser l'intégration par l'hôpital des nouveaux actes de génétique moléculaire, d'autant plus que les services hospitaliers qui souhaitent pratiquer ces actes possèdent maintenant une légitimité dans la négociation de leur budget de service.

Néanmoins, les difficultés d'intégration des nouvelles procédures par l'hôpital demeurent, du fait de la spécificité des actifs évoquée précédemment. En outre, la tendance à la concentration de l'activité sur quelques laboratoires possédant l'agrément et ayant déjà intégré la pratique des nouveaux actes (c'est-à-dire ayant procédé à une modification de leur structure de production et effectué un apprentissage de ce type de technique), est très forte. Elle a l'avantage de permettre la réalisation d'économies d'échelle potentielles et donne l'assurance de tests diagnostiques de qualité dans la mesure où l'expérience des personnels est un critère déterminant pour la qualité des résultats. Cette concentration pose, néanmoins, le problème de l'accès au soins dans certaines régions où le diagnostic ne pourra pas être assuré. Tant que le test diagnostique est encore dans la phase de recherche, cette différence d'accès est justifiée par le fait que l'on est dans une phase exploratoire : un petit nombre de laboratoires est concerné et le nombre de patients est limité. Mais, lorsque l'acte est reconnu comme une procédure permettant un diagnostic fiable de routine, l'accès égal des patients doit être assuré. L'encadrement des producteurs est insuffisant s'il ne

\* Pour les maladies accessibles in utero par les procédés de biologie moléculaire, un programme expérimental portant sur les maladies liées à l'X fut mis en place dès 1987. Ce programme prenait en compte non seulement le diagnostic chez le fœtus, mais également l'étude de l'ADN dans la famille, préalable indispensable pour préciser le statut réel des femmes potentiellement conductrices et pour reconnaître le chromosome X porteur du gène atteint. Cette prise en charge n'est cependant effectuée que si un cas index dans la famille a déjà été identifié. Dans la même optique, ont été prises en compte les études familiales pour certaines maladies autosomiques (mucoviscidose, amyotrophie spinale infantile, maladie de Steinert...) nécessaires pour effectuer un diagnostic prénatal moléculaire.

s'accompagne pas d'une politique publique claire précisant les personnes concernées et les modalités d'accès à ces diagnostics.

Par ailleurs, la cotation de la NGAP est indépendante des volumes et de la difficulté de production ; cette dernière peut être très variable pour le diagnostic de deux maladies différentes. Le tarif pratiqué peut donc être éloigné du coût réel supporté par le laboratoire hospitalier qui, selon les cas, bénéficiera d'une rente sur chaque cas diagnostiqué ou, au contraire, perdra financièrement sur chaque diagnostic. Cet inconvénient se résout dans les laboratoires de biologie qui effectuent un subventionnement croisé des actes à perte par les actes qui produisent une rente. Dans le cas de la génétique moléculaire, ce subventionnement croisé devra s'effectuer entre les diagnostics de maladies différentes, obligeant les laboratoires à diversifier leur activité. Si l'on considère la spécificité des actifs engagés dans la production (qualification des personnels notamment) et l'importance d'une pratique suffisante pour diagnostiquer de manière fiable chaque maladie (qui renvoie à la notion de masse critique), on mesure la difficulté pour chaque centre de se diversifier sur le diagnostic de nombreuses maladies génétiques. Le laboratoire n'aura donc comme solution que le subventionnement croisé des cas de patients difficiles à diagnostiquer par ceux qui sont plus faciles. Mais, lorsque le nombre de cas présentant des difficultés est très important, comme pour la myopathie de Duchenne, ce subventionnement ne peut être la solution et le risque d'abandon de l'activité est grand. La solution qui consiste à renvoyer le traitement des cas difficiles à un laboratoire de recherche n'est plus envisageable, car on peut supposer que celui-ci va interrompre son activité diagnostique du fait du transfert à l'hôpital. On peut envisager également de supprimer les tests de contrôle pour accélérer le rendu des résultats et éviter des surcoûts, mais avec pour conséquence la dégradation de la qualité des tests. Il existe donc dans ce domaine un risque de dégradation de la qualité ou de blocage (*lock-in*)

du progrès technique sur des solutions techniquement sous-optimales du fait de l'abandon de la procédure par les laboratoires de recherche.

La cotation à la nomenclature des actes de biologie moléculaire pour le diagnostic des anomalies génétiques, selon les procédures habituelles de la NGAP, manifeste une volonté de considérer ces actes comme faisant partie intégrante de la batterie diagnostique du biologiste ou du biochimiste. Cependant, elle n'apporte pas de solution au problème chronique du transfert des nouvelles procédures issues de la recherche vers la pratique hospitalière courante. Leur spécificité est que, bien que susceptibles de beaucoup évoluer, elles sont néanmoins utiles dès aujourd'hui pour le diagnostic. Les processus de production fortement intégrés dans les compétences des ressources humaines ne sont pas aisément maîtrisables, et demandent aujourd'hui la mise en place de structures d'organisation innovantes liant plus étroitement recherche et soins et permettant une certaine flexibilité dans la prise en compte de solutions techniques nouvelles.

## Conclusion

L'absence de structure organisée pour permettre le transfert des résultats de la recherche à la pratique hospitalière conduit, en France, à une importante perte d'efficacité des ressources provenant aussi bien du budget de la recherche que de celui de la santé. En effet, les fonds spécifiques alloués à la recherche médicale ne se justifient que lorsque les retombées potentielles de cette recherche peuvent se réaliser de manière aisée, ce qui n'est pas, comme nous l'avons vu, le cas aujourd'hui. De même, les dotations budgétaires des hôpitaux publics se répartissent en fonction de leurs activités, mais l'absence de ligne budgétaire pour la mise en place d'une nouvelle procédure diagnostique ou thérapeutique conduit à affecter à cet usage des fonds prévus pour d'autres utilisations, rendant impossible une évaluation de sa pertinence. Au-delà de solutions ponctuelles, souvent temporaires ou inadaptées, les décideurs doivent, semble-t-il, réfléchir aujourd'hui aux conséquences présentes et futures sur

le système de soins d'une absence de relais entre structures de recherche et producteurs hospitaliers. Il conviendrait, dans ce cadre, de favoriser les initiatives permettant de concentrer les diagnostics sur quelques centres de référence, financés spécifiquement pour leur activité de transfert vers les pratiques de routine. Cette organisation permettrait de garantir la qualité des processus de production et de réajuster d'éventuelles économies d'échelle et d'apprentissage. Une réflexion pourrait être menée ensuite sur les conditions de diffusion de ces techniques à d'autres centres, en particulier à des laboratoires hospitaliers, afin de garantir l'équité dans l'accès aux procédures innovantes tout en tenant compte des contraintes de production ■

## RÉFÉRENCES

1. Gaudillière JP. *Biologie moléculaire et biologistes dans les années soixante : la naissance d'une discipline. Le cas français*. Thèse pour le doctorat d'histoire des sciences de l'université Paris VII, mai 1991.
2. Hirtzlin I. *Dynamique économique du transfert des connaissances : de la recherche biomédicale à la production de soins*. Thèse pour le doctorat en science économique. Université de Paris I, Panthéon-Sorbonne, janvier 1994.
3. Amendola M, Gaffard JL. *La dynamique économique de l'innovation*. Paris : Economica, 1988.
4. Holtzman NA. *Proceed with caution, predicating risks in the recombinant DNA era*. Baltimore : John Hopkins University Press, 1989.
5. Gaffard JL. *Économie industrielle et de l'innovation*. Paris : Précis Dalloz, 1990.
6. Joly PB. Éléments d'analyse des systèmes d'innovation dans le domaine biovégétal : flexibilité et coûts de transaction. *Revue d'Économie Industrielle* 1990 ; 51 : 33-51.
7. Nelson R, Winter S. *An evolutionary theory of economic change*. Cambridge (MA, USA) : Belknap Press of Harvard University, 1982.

### Isabelle Hirtzlin

Centre de recherche en économie de la santé  
Inserm U. 357, Hôpital de Bicêtre, Pavillon  
de la Force, 78, rue du Général-Leclerc,  
94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France.

## TIRÉS À PART

I. Hirtzlin.