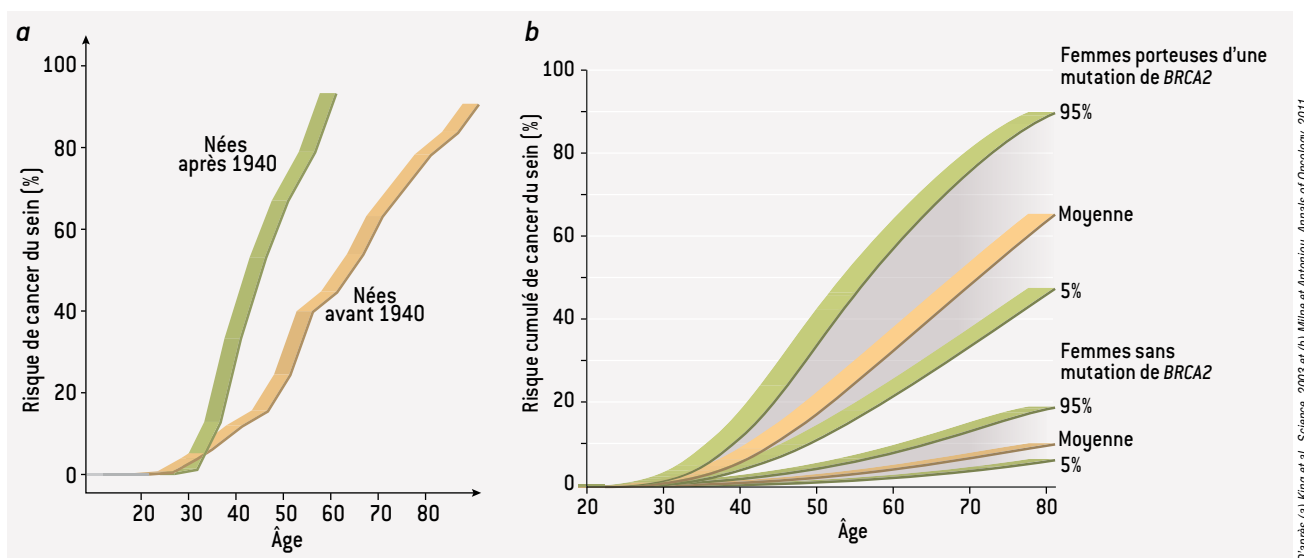




DIVERS FACTEURS peuvent moduler le risque de maladie associé à une mutation génétique. Par exemple, le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* varie en fonction de l'année de naissance, ce qui signifie qu'il est modulé par

le mode de vie ou l'environnement (a). De même, une étude épidémiologique de 2011 a montré que 18 variations ponctuelles du génome, fréquentes dans la population, augmentent le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *BRCA2* (b).

nécessaires : analyse des produits de la lecture du génome (le transcriptome), tests fonctionnels...

De plus, des études d'épidémiologie génétique sont indispensables pour développer des tests de prédiction individuelle précis. La majorité des maladies génétiques classiques (mendéliennes) ont une expression modulée par les effets conjugués de l'environnement et de variations génétiques. La variation du risque de cancer du sein associé à une mutation du gène *BRCA2* l'illustre bien. Le risque moyen, de 50 pour cent à l'âge de 70 ans, varie entre 30 et 80 pour cent si l'on prend en compte 18 autres variations du génome (voir la figure ci-dessus). Sans une connaissance, à l'échelle de la population, de l'effet de telles modulations sur le risque associé à une maladie, le risque de se tromper dans le diagnostic de cette maladie sera important, et la prise en charge des personnes à risque, mal adaptée.

Le transfert industriel des tests génétiques n'est pas prêt. Certains industriels en ont déjà pris conscience et demandent conseil aux laboratoires académiques pour interpréter les variations sur tel ou tel gène. De fait, l'interprétation des données ne

pourra se faire sans la création et l'exploitation, par la communauté scientifique et médicale internationale, de banques de données génotype-phénotype de qualité. Plusieurs consortiums se sont ainsi constitués ces dernières années, tel le *Human Variome Project*, fondé en 2010, qui collecte les variations génétiques humaines affectant la santé humaine, ou la *Global Alliance*, une organisation internationale lancée en juin 2013 pour faciliter la circulation des informations en médecine génomique. De telles banques de données devraient peu à peu aider à préciser l'importance de telle ou telle mutation dans la survenue de maladies, leur variabilité d'expression, et à développer des mesures de prévention et de soin adaptées.

On le voit, le chemin est encore long, et il serait navrant que l'industrie des tests génétiques s'empare maintenant du marché des diagnostics génétiques. De surcroît, le fossé entre progrès techniques et capacité d'interprétation rend encore plus préoccupants les problèmes éthiques suscités par la connaissance de notre génome. Voudrions-nous « tout voir », au risque d'identifier des données fortuites, sans lien avec la

maladie étudiée ? Et dans le cas contraire, quelles mutations tester ? Quels résultats communiquer à la personne et comment les présenter ? Comment préserver la dignité des personnes, leur assurer une offre de tests de qualité, une information claire et loyale, la confidentialité et l'autonomie dans leur choix de réaliser ou non une étude génétique ?

La loi de bioéthique de 2011 a donné à l'Agence de la biomédecine pour mission « de mettre à disposition du public une information sur l'utilisation des tests génétiques en accès libre et d'élaborer un référentiel permettant d'en évaluer la qualité ». Cette mission est primordiale. L'information des personnes et l'éducation à la génétique sont en effet la seule réelle protection que l'on puisse apporter aujourd'hui. ■

Dominique STOPPA-LYONNET
dirige le Service de génétique
de l'Institut Curie et est professeur
à l'Université Paris Descartes.



Réagissez au
Point de vue sur
www.pourlascience.fr

ENTRETIEN

Expertise scientifique : l'indépendance n'est pas tout

Entretien avec Marie-Angèle HERMITTE

Au cours des dernières décennies, les controverses mêlant des aspects scientifiques ou techniques à des questions de société se sont multipliées : scandales de santé publique – l'affaire du Mediator ou celle du sang contaminé par le VIH –, réchauffement climatique, OGM, énergie nucléaire, gaz de schiste, pesticides, etc.

Ces controverses ont, entre autres, mis en exergue le rôle des experts dans les

processus de prise de décision par les autorités. La probité de certains de ces scientifiques a été mise en question, en raison notamment de l'existence de conflits d'intérêt.

L'indépendance des experts vis-à-vis des acteurs en présence est ainsi apparue comme une condition indispensable à une expertise digne de ce nom, et diverses procédures ont été mises en place pour la garantir. Ont-elles atteint leur objectif ? Peut-on les

améliorer ? L'indépendance des experts suffit-elle à assurer la qualité de l'expertise ?

Pour la Science fait ici un point sur ces questions avec M.-A. Hermitte, spécialiste du droit et dont les travaux ont notamment porté sur l'expertise*. Un colloque international se tiendra d'ailleurs sur ce thème les 15 et 16 mai 2014 à Strasbourg [L'indépendance des experts en question, <http://independance-experts.fr/>].



M.-A. HERMITTE est directeur de recherche au CNRS et directeur d'études honoraire à l'EHESS.
*Le droit saisi au vif. Sciences, technologies, formes de vie. Entretiens avec Francis Chateauraynaud, Petra, 2013.

POUR LA SCIENCE

Qu'est-ce qu'un expert ?

En existe-t-il une définition juridique ?

MARIE-ANGÈLE HERMITTE : La plupart des textes évitent de définir l'expert. Si l'on synthétise tout ce qui est disponible, on peut dire que l'expert intervient dans l'instruction d'un dossier pour éclairer sur des faits techniques ou scientifiques celui qui doit prendre une décision (un juge, un ministre, une compagnie d'assurance, une personne privée, une agence sanitaire nationale ou internationale, etc.). Idéalement, cette personne est choisie et nommée par le commanditaire de l'expertise pour son savoir, reconnu par ses pairs, mais aussi pour son expérience du problème considéré et son expérience de la fonction d'expert.

Dans le domaine sanitaire et environnemental, les experts sont souvent des chercheurs ou des enseignants-chercheurs. Leur mission d'expertise, qui court en général sur plusieurs mois, voire plusieurs années, est effectuée en

plus de leur charge de travail habituelle. Ce qui soulève des difficultés : le travail d'expertise peut perturber la carrière scientifique et cette activité supplémentaire n'est pas rémunérée, ou très peu.

PLS

L'expert doit être compétent, expérimenté...

Doit-il aussi avoir des qualités morales ?

M.-A. H. : On attend bien sûr d'un expert qu'il soit impartial et, pour cela, qu'il fasse preuve d'indépendance. Il s'agit tout d'abord d'indépendance matérielle. « L'expert doit refuser toute mission dans laquelle il aurait un intérêt économique », comme l'indique par exemple la charte de déontologie de la Compagnie des experts agréés (d'assureurs). On rejoint ici la notion importante de conflit d'intérêts, situation où un expert a un intérêt personnel, autre qu'intellectuel, susceptible d'influer sur l'exercice de sa fonction.

L'actualité des dernières années a donné de nombreux exemples d'une telle situation, notamment dans l'affaire du Mediator, médicament commercialisé par les Laboratoires Servier pouvant avoir des effets cardiaques délétères ; dans le cadre de cette affaire, huit des personnes mises en examen sont des experts ou des dirigeants de l'Agence du médicament, accusés d'avoir eu des activités de conseil pour Servier.

PLS

Mais il n'y a pas que le conflit d'intérêts matériels qui peut fausser le travail d'un expert...

M.-A. H. : Non, en effet. L'indépendance inclut aussi l'indépendance d'esprit, qui doit conduire l'expert à faire abstraction de ses cadres de pensée pour être ouvert aux faits et aux connaissances scientifiques nouvelles. Cette exigence est sans doute impossible à satisfaire complètement, les experts étant des êtres humains. Par ailleurs, en

dehors de tout intéressement matériel, certains d'entre eux ont des convictions sincères qui les poussent, inconsciemment, à écarter certaines informations parce qu'elles contredisent leurs convictions. On pourrait appeler cela un conflit d'intérêts intellectuel. Prenez l'exemple de Pasteur : combien de temps lui fallut-il pour venir à bout de l'école de pensée dominante qui croyait à la génération spontanée ? Combien de temps fallut-il pour que les idées de l'Américaine Barbara Mac Clintock sur les gènes sauteurs lui valent le prix Nobel ?

PLS

Avec l'évolution récente des systèmes académiques, où les chercheurs sont de plus en plus contraints de trouver des financements extérieurs, notamment privés, les experts dépourvus de conflits d'intérêts ne sont-ils pas de plus en plus rares ?

M.-A. H. : Effectivement, le chercheur est soumis à des injonctions contradictoires. D'un côté, on lui demande d'être un expert indépendant de tout intérêt pour rendre des expertises impartiales ; de l'autre, on lui demande de trouver des financements extérieurs et de déposer des brevets. Beaucoup de ces financements sont publics, mais le chercheur est malgré tout soumis à la pression de faire de la recherche et du développement, ce qui implique une coopération avec l'industrie. C'est surtout dans les secteurs impliquant des évaluations de risque avant toute mise sur le marché d'un produit (pesticides, médicaments, etc.) que les financements industriels sont massifs. De plus, ils sont parfois assortis de procédés destinés à favoriser les intérêts des industriels concernés...

lesquels vont influencer par leur notoriété toute une série d'autres chercheurs du domaine.

D'autres biais sont introduits par la publication d'articles fondés sur des résultats partiels, voire falsifiés, par la non-publication des résultats négatifs, etc. La course à la publication en est pour partie responsable. Les recherches ne vont pas jusqu'au fond des choses, les résultats ne sont pas toujours vérifiés, ce qui relève aussi de la dégradation générale des conditions de travail des scientifiques : raréfaction des techniciens de laboratoire, chercheurs seniors trop occupés par leurs tâches administratives, etc.

PLS

Le choix des experts consultés par les autorités obéit-il à des critères bien définis ? Lesquels ?

M.-A. H. : Prenons le cas d'une agence d'évaluation de risques [comme l'Agence du médicament, l'ANSES, la Haute Autorité de santé, etc.]. Elle cherche en premier lieu à se constituer un vivier



ou tel dossier. Un deuxième filtre sera utilisé, consistant à voir si tel lien d'intérêts, mineur en règle générale, justifie ou non qu'il soit écarté du dossier en question. Ensuite, pour composer une commission, l'expertise étant collective, l'agence devra encore diversifier les compétences scientifiques, au nom du principe de pluralité posé par la loi de 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Et, en cas de controverses, elle devra diversifier les écoles de pensée au nom du « principe du contradictoire » posé par la même loi. Ce point est beaucoup plus nouveau et discuté. Mais chacune de ces étapes comporte le risque de ne pas voir ce qui posera problème quelques années plus tard.

PLS

Quels autres principes cette loi de 2011 a-t-elle instaurés ou rappelés ?

M.-A. H. : Un article de cette loi de 2011 stipule : « L'expertise sanitaire répond aux principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire ». Les principes d'impartialité [ou d'indépendance] et de transparence étaient déjà présents, mais de façon disséminée. Désormais, ces principes figurent explicitement dans un article de loi unique et concis, ce qui leur confère un statut juridique privilégié.

PLS

Comment la transparence est-elle assurée ?

M.-A. H. : Cela dépend des agences, certaines étant plus avancées que d'autres dans ce domaine. Diverses procédures sont mises en œuvre : publication des déclarations d'intérêts des experts nommés, affichage de la composition des collectifs d'expertise, publication de leurs ordres du jour, accessibilité des procès-verbaux et enregistrements des délibérations. Les disparités entre sites Internet des différentes agences donnent une bonne idée de la transparence offerte. On peut souligner que les nouvelles règles de transparence ont provoqué la démission d'un certain nombre d'experts « traditionnels », qui y voyaient l'instauration d'un régime de

PLS

À quels procédés pensez-vous ?

M.-A. H. : Ils ont été abondamment décrits par différentes études et de nombreux articles de presse. On peut citer l'enrôlement de grands scientifiques, les « leaders d'opinion » : des articles présentant des recherches réalisées par des industriels sont signés par de grands universitaires (rétribués alors par l'industriel),

d'experts compétents dans tous ses domaines d'activité. Cela peut se faire par appel d'offres ou par réputation, réseau et cooptation. Un premier filtre est fondé sur la déclaration publique d'intérêts que tout expert doit rédiger avant d'être nommé. Un expert qui aurait des conflits d'intérêts majeurs dans tous ses domaines de compétence sera écarté du vivier, car il ne pourrait jamais siéger.

Dans un second temps, l'agence devra désigner ceux des experts qui vont évaluer tel