

Avis sur le recensement des glaucomateux en France et la localisation chromosomique du (ou des) gène (s) responsable(s).

N° 33 - 19 janvier 1993

Sommaire

[Avis](#)

[Rapport](#)

[Les stratégies de recherche](#)

[1. Les études épidémiologiques](#)

[2. Les études démographiques](#)

[3. Les études de biologie moléculaire](#)

[Demande soumise à la CNIL en 1992](#)

[Conclusion](#)

Avis

Il s'agit d'une demande du Comité de Lutte contre le glaucome.

Le Comité consultatif national d'éthique rappelle

- l'avis du CCNE du 6 mai 1985 sur les registres médicaux pour études épidémiologiques
- l'avis du CCNE du 24 juin 1991 sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales, et études de population
- la loi du 6 janvier 1978 sur l'informatique, les fichiers et les libertés
- la loi du 20 décembre 1988, modifiée le 23 janvier 1990 sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Les progrès de la génétique conduisent à entreprendre de larges études familiales visant à analyser le rôle des composants génétiques dans des maladies communes.

Dans ces maladies, on observe, d'une part, des formes à forte concentration familiale où une hérédité de type mendélien est soupçonnée ou démontrée, et, d'autre part, beaucoup plus fréquemment, des formes isolées n'évoquant pas clairement un déterminisme génétique.

Le glaucome chronique à angle ouvert et le glaucome juvénile en sont un exemple. Ils représentent un problème important de Santé publique. Il est logique que des études génétiques soient entreprises pour, éventuellement, mettre en évidence des caractères génétiques soit gouvernant, soit seulement influant sur le déterminisme de cette maladie.

Les objectifs de la demande soumise par le Comité de Lutte contre le glaucome au CCNE sont " *le recensement des glaucomateux en France, le dépistage des cas méconnus et la localisation du ou des gènes responsables afin de permettre la mise au point d'un nouveau traitement, la prévention par un dépistage systématique par prise de sang*".

L'avis du CCNE du 24 juin 1991 rappelle que les enquêtes familiales et épidémiologiques utilisant des tests génétiques doivent se conformer à des *exigences éthiques communes* :

- Respect de l'autonomie de l'individu qui a droit à une information lui permettant de prendre une décision éclairée

- Respect du droit des sujets testés à connaître ou à ne pas connaître le résultat des analyses, dont la signification aura été clairement exposée

- Respect de la confidentialité de l'information génétique, de la vie privée et du secret médical.

Or, les conditions de l'étude proposée contreviennent sur plusieurs points à ces principes, ainsi qu'à *d'importantes règles déontologiques* :

- les données nominatives sur les membres des familles de glaucomateux concernent certaines informations sensibles (antécédents de suicide, de dépression). Cependant, la lettre remise aux malades précise seulement "en ce qui concerne les membres de votre famille encore vivants, la CNIL *souhaite* que vous demandiez leur accord avant de donner leur identité". Cette formulation est manifestement insuffisante, et devrait être remplacée par "il est *indispensable*, que, pour indiquer leur identité, vous obteniez l'accord des membres de votre famille atteints de l'une ou l'autre des affections faisant l'objet de ce questionnaire"

- la fiche de renseignements familiaux demande aussi le nom et l'adresse du médecin traitant, ce qui fait soupçonner que celui-ci pourrait être ultérieurement sollicité dans le cadre de cette enquête, d'autant plus que certains des renseignements qu'il est demandé aux malades de fournir ont un tel caractère technique qu'ils ont peu de chance d'être correctement donnés par les patients eux-mêmes.

Or, cette démarche serait contraire aux dispositions du code pénal relatives au secret médical ainsi qu'à celles des articles 11 et 13 du code de déontologie médicale.

Les prescriptions de Code de déontologie, texte réglementaire qui s'impose à tout médecin, ne peuvent comporter de dispositions contraires aux textes législatifs en vigueur.

Or, en l'absence de promulgation de la loi relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche en vue de la protection ou de l'amélioration de la santé, l'intrusion d'un médecin auprès d'un membre de la famille -souvent éloigné- est actuellement susceptible de plaintes devant les instances disciplinaires notamment en cas de demande portant sur des sujets particulièrement sensibles : maladies maniaco-dépressives, suicides ou comportements anormaux.

Les médecins qui contreviendraient à ces articles seraient passibles des sanctions prévues par le code pénal ou des sanctions devant les instances disciplinaires.

Par ailleurs, *sur le plan scientifique* il ne semble pas que le programme exposé puisse permettre de répondre aux questions posées. Les objectifs scientifiques de la recherche sont : existe-t-il un mode génétique de transmission du ou des glaucomes ? Existe-t-il des associations à d'autres affections ?

Ces recherches doivent se plier à des critères méthodologiques stricts :

1) Définir la nosologie des glaucomes et des affections qui pourraient être associées

2) Avoir recours aux méthodes de génétique épidémiologique qui ont été développées dans l'étude des maladies communes à des composants génétiques, car il est hasardeux d'étendre les résultats obtenus à partir de l'observation de quelques formes familiales aux autres formes fréquentes de la maladie.

3) N'entreprendre les études de biologie moléculaire qu'à la suite d'études épidémiologiques rigoureuses. A ce jour, aucun élément scientifique ne permet d'affirmer que le glaucome juvénile est une maladie monogénique.

Quant à l'objectif d'un dépistage précoce permettant une *prévention efficace*, il faut noter qu'il peut être atteint par la mesure de la pression intraoculaire lors de tout examen ophtalmologique, en particulier à partir de 40 ans, suivi de l'information des collatéraux des sujets atteints. Un enregistrement national des glaucomateux ne serait pas de nature à améliorer la qualité de la prévention.

Pour toutes ces raisons, le Comité consultatif national d'éthique émet un avis défavorable à la réalisation de l'étude projetée dans les conditions décrites par les pétitionnaires.

Rapport

Dans un certain nombre de maladies communes (diabète, cancers...), on observe d'une part, des formes à forte concentration familiale où une hérédité de type mendélien est démontrée ou soupçonnée et, d'autre part, beaucoup plus fréquemment, des formes isolées n'évoquant pas clairement un déterminisme génétique.

Il est très hasardeux d'étendre les résultats obtenus à partir de l'observation de quelques formes familiales aux autres formes fréquentes de la maladie ; des études approfondies de génétique épidémiologique et de biologie moléculaire sont nécessaires pour établir que les différentes formes ont une même étiologie.

Le glaucome est un exemple de ces problèmes. Il résulte d'une augmentation de la pression intraoculaire avec, comme conséquence, une destruction progressive des cellules de la rétine et du nerf optique, provoquant une diminution du champ visuel et évoluant vers la cécité.

Il existe des formes aiguës, glaucome infantile et glaucome à angle fermé, qui sont des urgences ophtalmologiques.

Parmi les formes chroniques, *la plus fréquente est le glaucome à angle ouvert*, qui s'observe après 40 ans dans environ 1 pour cent de la population. Son diagnostic se fait par une surveillance systématique de la pression intraoculaire au moment des examens de la vue. Grâce à un diagnostic précoce, on peut instituer une thérapeutique médicamenteuse simple qui stabilise la pression intraoculaire et évite ainsi l'extension des lésions cellulaires et l'évolution vers la cécité.

A côté de cette forme la plus fréquente du glaucome, il existe une forme rare plus précoce, dite *glaucome juvénile*, de début insidieux mais d'évolution plus grave vers la cécité. La gravité et l'insidiosité de la forme juvénile font que son dépistage précoce est souhaitable. Joindre les sujets jeunes à risque avant l'apparition de lésions graves est très important car, si le traitement peut stabiliser leur évolution, les lésions déjà acquises sont irréversibles.

Le glaucome chronique à angle ouvert et le glaucome juvénile représentent donc un problème important de Santé publique. Il était donc logique que des études génétiques soient entreprises pour, éventuellement, mettre en évidence des caractères génétiques soit gouvernant, soit seulement influant sur le déterminisme de cette maladie.

Les stratégies de recherche

1. Les études épidémiologiques

Caractères héréditaires du glaucome et association à d'autres affections

Des observations de cas familiaux font évoquer, depuis longtemps, un facteur génétique dans la transmission du glaucome.

Les cas de glaucomes héréditaires les mieux étudiés concernent le glaucome juvénile. Les

études publiées précédemment (J. François : *L'Hérédité en ophtalmologie* ; V. Mckusick : *Mendelian inheritance in man* ; A. Emery et D. Rimoin : *Principles and practice of medical genetics*) ont rapporté des observations familiales de glaucome juvénile avec une dominance généralement régulière, mais aussi des observations familiales évoquant un caractère récessif.

Ces observations rapportent des familles exceptionnelles où l'apparition du glaucome avant 30 ans retient l'attention.

Dans le glaucome chronique à angle ouvert, les études familiales sont difficiles car c'est une affection découverte tard dans la vie et, de ce fait, la référence à des cas chez des ascendants repose non sur des observations directes, mais sur une anamnèse, et à l'intérieur d'une fratrie, certains membres peuvent être décédés avant l'apparition de symptômes.

Quelques études publiées sur des séries de glaucome chronique rapportent environ 15 pour cent de cas familiaux (2 cas ou plus).

On a noté la mise en évidence d'une susceptibilité à la cortisone par un test à la dexaméthasone (mesure de la pression intraoculaire pendant 6 semaines, à la suite de l'instillation 3 fois par jour d'un collyre à la dexaméthasone). Ce sont des modifications semblables chez les diabétiques qui ont conduit à étudier une association entre glaucome chronique et diabète. La seule étude importante publiée en 1973 conclut : " *on peut légitimement affirmer une transmission génétique commune au glaucome chronique à angle ouvert et au diabète selon le mode polygénique ou le gène PH (susceptibilité à la cortisone) constituerait un des éléments de cette transmission*".

Depuis cette étude qui date de 20 ans, aucune autre n'a rapporté une association du glaucome avec le diabète et encore moins avec d'autres affections (psychose maniaco-dépressive, migraine...).

Les études épidémiologiques se heurtent à l'imprécision du cadre nosologique des maladies étudiées. On ne sait pas classer avec certitude le glaucome juvénile. De même, il existe plusieurs types de diabète. Le problème diagnostique de la psychose maniaco-dépressive est déjà délicat sur les individus vivants, il est impossible chez les ascendants.

2. Les études démographiques

Elles consistent à remonter à un "ancêtre commun" et à redescendre ensuite à toute sa descendance.

Outre les difficultés nosologiques déjà signalées dans les études épidémiologiques, un doute sur les filiations biologiques persiste toujours.

Même en admettant que " *l'ancêtre commun*" ait été identifié, l'analyse de sa descendance reste relativement inefficace. Faut-il rappeler que, dans le cas d'une maladie autosomique dominante, un enfant sur deux n'a pas hérité du gène muté, est donc normal, ce qui fait qu'à chaque génération le risque de trouver un sujet atteint est divisé par deux, passant ainsi de 1/2 à 1/4, à 1/26, à 1/32. Après dix générations il est de 1/1024 ; or, la fréquence du glaucome à angle ouvert tardif dans la population générale est supérieure à ce chiffre.

3. Les études de biologie moléculaire

Elle ne peuvent être entreprises qu'à la suite d'études épidémiologiques rigoureuses.

Pour les maladies monogéniques clairement définies, de vastes études familiales ont permis de localiser le gène responsable sur un segment de chromosome, de suivre la transmission de ce gène dans les familles grâce à des marqueurs moléculaires en liaison étroite avec le gène, puis, dans quelques cas, d'isoler et de caractériser le gène, puis la protéine.

Il n'y a cependant, à ce jour, aucun élément scientifique permettant d'affirmer que le glaucome juvénile est une maladie monogénique, si bien qu'une autre stratégie de recherches doit être mise en oeuvre.

De plus, même si l'hypothèse d'une maladie monogénique se confirmait, elle conduirait dans un premier temps à disposer de marqueurs polymorphiques génétiquement liés au gène de la maladie mais différents de lui.

La probabilité de recombinaisons survenues entre ces marqueurs et le gène morbide depuis la période où vécut "l'ancêtre commun hypothétique" nécessiterait de vérifier à quels marqueurs est lié le gène de la maladie dans chaque famille individuelle, c'est-à-dire de procéder pour chaque cas à des études familiales détaillées. Ce n'est que dans la situation, encore lointaine, où l'hypothétique "gène du glaucome" aurait été isolé et où aurait été détecté à son niveau une mutation unique (ou très prédominante), marquant un effet fondateur (c'est-à-dire la descendance d'un ancêtre commun) que la seule exploration de l'ADN des globules blancs d'une prise de sang pourrait permettre de détecter les porteurs du défaut génétique.

Demande soumise à la CNIL en 1992

Partant de l'hypothèse que le glaucome est une maladie à forte composante génétique, il est proposé un recensement de tous les glaucomateux de France à qui il serait conseillé de prévenir les membres de leur famille du risque qu'ils encourent et de les engager à consulter systématiquement un ophtalmologiste. Parallèlement, les informations recueillies sur les malades et leurs familles rendraient possible l'étude de la transmission du glaucome, l'association à d'autres maladies : diabète, syndrome maniaco-dépressif et migraine. Selon les pétitionnaires, cette étude permettrait même la localisation du ou des gènes impliqués.

Le projet a donc un double but : action de prévention et connaissance fondamentale.

Sur le plan scientifique, l'approche proposée, recensement exhaustif des malades, par son gigantisme, le manque inévitable de précisions concernant, en particulier, la définition des phénotypes des différentes affections concernées et la légèreté des études de biologie moléculaire n'a qu'une très faible chance de conduire à un résultat.

Sur le plan de la Santé publique, le recensement exhaustif des glaucomateux en France apparaît également déraisonnable.

Quant au respect du code de déontologie -décret pris en Conseil d'Etat- qui s'impose à tout médecin, deux remarques doivent être formulées.

1) Il est inscrit dans la lettre remise au patient "il est *nécessaire* que les patients obtiennent l'accord de leurs proches pour les données nominatives".

Cet engagement est essentiel du point de vue déontologique. En effet, dans la "fiche de renseignements familiaux" qui a été communiquée, une page entière est consacrée aux membres de la famille, (y compris neveux, nièces, ou parents éloignés), présentant ou ayant présenté les atteintes suivantes : glaucome ou hypertension oculaire, diabète, dépression, suicide, avec la mention du nom marital ou du nom de jeune fille, prénom, degré de parenté, côté paternel ou maternel.

Cependant, dans la lettre remise aux glaucomateux participant à l'enquête, il est spécifié "en ce qui concerne les membres de votre famille encore vivants, que vous citez comme atteints de telle ou telle affection, la Commission nationale de l'informatique et des libertés *souhaite* que vous demandiez leur accord avant de donner leur identité". Ce "glissement" entre les deux formules suscite quelque inquiétude.

2) Dans la même "fiche de renseignements familiaux", figure la mention :

"votre ophtalmologiste traitant : Docteur : nom et adresse complète."

A l'article 2 du projet relatif à l'informatisation d'une recherche sur le recensement des glaucomateux en France, un alinéa stipule notamment : "source du signalement du cas : nom du médecin traitant".

Ces précisions sont : au mieux inutiles (il n'existe pas de risque de doublons puisque le nom du malade est en clair) ; au pire, inadmissibles, l'ophtalmologiste traitant a de fortes chances d'être sollicité car il est demandé au patient s'il s'agit "d'un syndrome exfoliatif, ou d'un syndrome de dispersion pigmentaire ou d'un glaucome mixte".

Cette démarche serait contraire aux dispositions du code pénal (article 378, ancien code, ou article 226-13 du code pénal modifié) ainsi qu'à celles articles 11 et 13 du code de déontologie médicale.

Les médecins qui contreviendraient à ces articles seraient passibles des sanctions prévues par le code pénal ou des sanctions devant les instances disciplinaires.

Pour toutes ces raisons, en l'absence d'une loi sur la recherche épidémiologique, cette enquête suscite les plus grandes réserves du point de vue déontologique.

Conclusion

Le glaucome pose deux ordres de problèmes d'un grand intérêt

- des problèmes scientifiques

Quel est le mode de transmission du ou des glaucomes ?

Existe-t-il des associations à d'autres affections ?

De telles recherches doivent se plier à des critères méthodologiques stricts.

1) Il s'agit pour le glaucome et pour les affections qui y seraient associées, de situations où le cadre nosologique est mal défini et pour lesquelles un consensus n'est pas établi.

2) Il faut avoir recours aux méthodes de génétique épidémiologique qui ont été développées dans l'étude des maladies communes à composantes génétiques.

3) Les études de biologie moléculaire ne sont envisageables que lorsque ces deux premières conditions seront remplies.

L'abord de ce problème passe par l'étude rigoureuse de quelques familles, associant, à des ophtalmologistes, médecins généticiens, biologistes moléculaires et épidémiologistes. Des études cas-témoins pourraient sans doute également être envisagées.

- Un problème de Santé publique

La mesure de la pression intraoculaire doit être effectuée lors de tout examen de la vue, en particulier à partir de 40 ans. Ce simple examen de routine doit permettre une prévention efficace des conséquences du glaucome à angle ouvert, de loin le plus fréquent.

La découverte du glaucome juvénile conduit à prévenir les collatéraux dans un but pratique de dépistage des sujets atteints sans manifestation clinique, mais sans nécessité d'un recensement des glaucomateux.

Il faut par ailleurs rappeler l'avis du CCNE du 24 juin 1991 sur l'application des tests

génétiques aux études individuelles, études familiales, études de population (problèmes de "banques" d'ADN, des banques de cellules et de l'informatisation des données).

Toutes ces recherches devraient s'inspirer de cet avis.