



ÉTHIQUE ET GESTION DE L'INFORMATION DANS LES ÉTUDES NEUROGÉNÉTIQUES À CUBA

*ETHICS AND MANAGEMENT OF INFORMATION
IN NEUROGENETIC STUDIES IN CUBA*

*ÉTICA Y GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN EN ESTUDIOS
NEUROGENÉTICOS EN CUBA*

Par I. MARTÍN HERNÁNDEZ*, M. PITA RODRÍGUEZ* et T. ZALDÍVAR VAILLANT*

RÉSUMÉ

Le développement biotechnologique et de la génétique médicale à Cuba a favorisé l'accès à une partie de l'information génétique de la population. L'obtention, la conservation, la gestion et la divulgation de ces données doivent être encadrées par des normes bioéthiques et des régulations légales. Dans cet article, nous décrivons l'expérience dans la gestion de l'information génétique au sein du département de neurogénétique de l'Institut de Neurologie et Neurochirurgie, puis nous présentons quelques dilemmes éthiques auxquels nous devons fréquemment faire face.

ABSTRACT

The biotechnological and medical genetics development in Cuba has given rise to the possibility of accessing the precise genetic information about its population. Consequently, the collection, storage, processing, handling and disclosure of genetic data must be subject to appropriate security measures and respect for pronounced ethical standards and regulations, for their protection. The present work describes the experience of researchers from a Department of Neurogenetics in the management of genetic information, as well as mentions some of the ethical dilemmas that they face in their daily work.

MOTS-CLÉS

Information génétique, Neurologie, Dilemmes éthiques, Cuba.

KEYWORDS

Genetics, Neurology, Genetic information, Ethical dilemmas, Cuba.

RESUMEN

El desarrollo biotecnológico y de la genética médica en Cuba ha dado lugar a la posibilidad de acceder a la información genética precisa de su población. En consecuencia, la obtención, conservación, tratamiento, manipulación y divulgación de estos datos genéticos debe estar sujeta a medidas de seguridad adecuadas y al respeto de las normativas

* Département de la Neurogénétique. Institut de la Neurologie et de la Neurochirurgie. La Habana. Cuba.

Correspondance : I Martín. Departamento de Neurogenética. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 # 114 entre D y E. Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. CP 10 400. Email : martin@infomed.sld.cu ; mariánapr@infomed.sld.cu



éticas y regulaciones pronunciadas para su protección. El presente trabajo describe la experiencia de investigadores de un Departamento de Neurogenética en el manejo de la información genética, así como menciona algunos de los dilemas éticos que estos enfrentan en su quehacer diario.

PALABRAS CLAVES

Genética, Neurología, Información genética, Dilemas éticos, Cuba.

INTRODUCTION

La République de Cuba, avec une population de 11 239 004 habitants (Cuba, Oficina Nacional de Estadísticas, 2015), a un système de santé public et gratuit, financé en sa totalité par l'Etat. L'Organisation mondiale de la santé a reconnu Cuba comme une nation qui est parvenue à intégrer depuis 1981 les services de génétique médicale aux trois niveaux – primaire (centres de santé communautaires), secondaire (hôpitaux) et tertiaire (instituts spécialisés) – qui constituent le système national de santé cubain (Christianson et Modell, 2004). Auparavant, il n'existait que les services de génétique clinique dans quatre provinces. Reposant avant 1981 sur des services de génétique clinique dans quatre provinces, l'organisation et les infrastructures des études génétiques ont été progressivement régionalisées puis encadrées par le Centre National de Génétique Médicale (CNGM) en tant que centre de référence national du Programme cubain pour le diagnostic, la gestion et la prévention des maladies génétiques et anomalies congénitales (Marcheco, 2009). Il existe différents centres de santé et de recherche spécialisés, subordonnés au CNGM, dans lesquels des tests sont réalisés pour la confirmation diagnostique de plusieurs maladies génétiques. C'est le cas du Département de neurogénétique, de l'Institut de Neurologie et Neurochirurgie (INN).

Le développement de la génétique médicale et de la biotechnologie à Cuba a rendu possible l'accès à des données génétiques précises sur une partie de la population, ce qui entraîne des défis éthiques concernant la préservation des droits personnels des individus en ce qui concerne l'obtention, la conservation, la gestion, et la divulgation de cette information. Dans ce contexte, nous présentons l'expérience des chercheurs du département de neurogénétique de l'INN à propos de la gestion de l'information génétique, puis nous commentons quelques dilemmes éthiques, les plus

fréquents, auxquels nous devons faire face pendant le service d'assistance aux patients.

GESTION DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

Le Réseau national de génétique médicale à Cuba met en œuvre les services de génétique médicale et de conseil génétique pour toute la population au niveau des centres de santé communautaire qui quadrillent l'ensemble du territoire. La plupart des études génétiques sont si coûteuses et spécifiques, notamment les tests diagnostics utilisant des techniques de la biologie moléculaire (technique par PCR), qu'elles ne sont réalisées que dans des laboratoires spécialisés situés dans différentes régions du pays. L'obtention et le transport des échantillons sont alors coordonnés par le CNGM et les résultats sont envoyés aux médecins spécialistes ayant prescrit l'étude et aux généticiens cliniques qui s'occupent d'offrir le conseil génétique aux patients au niveau de la santé primaire (Lantigua, 2013; Marcheco, 2009).

L'Institut de Neurologie et Neurochirurgie est le centre fondateur des neurosciences à Cuba. Parmi ses fonctions on peut citer le développement des recherches dans le domaine des sciences fondamentales et appliquées, en rapport avec les neurosciences ; la formation des spécialistes de haut niveau dans ces disciplines ; les soins aux patients, ainsi que la réalisation des tests moléculaires afin de confirmer la présence de maladies neurogénétiques, incluant également le diagnostic prénatal de certaines maladies et les études de l'état de porteur.

Le département de neurogénétique, créé dans les années 1980, se concentrerait initialement sur les maladies neuromusculaires. Il offrait alors des services de conseil génétique accompagnés d'études de caryotypes et de dermatoglyphes. Au milieu des années 90, le service s'est agrandi avec la création du laboratoire de biologie moléculaire où on mène encore des études sur l'atrophie musculaire spinale et la dystrophie musculaire Duchenne/Becker, maladies pour lesquelles nous sommes le centre de référence national. Les diagnostics prénataux ainsi que la détermination de l'état de porteur de ces affections sont inclus dans ces études. Des registres cliniques-génétiques nationaux ont été créés pour toutes les familles ayant au moins un membre affecté par une de ces maladies.

La disponibilité de réalisation de ces tests a eu un remarquable impact social, puisqu'ils ont confirmé le diagnostic d'enfants malades, amélioré le suivi des patients et de leurs proches et permis aux couples à risque de décider de la continuation ou non de la grossesse lorsque le fœtus est affecté. De plus, la généralisation de ces tests a permis de diminuer l'incidence de ces deux

I. MARTÍN HERNÁNDEZ, M. PITA RODRÍGUEZ ET T. ZALDÍVAR VAILLANT



maladies. Nous réalisons aussi des recherches cliniques et épidémiologiques sur la maladie de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique et la dystrophie myotonique de Steinert, pour lesquelles des registres institutionnels de patients affectés sont disponibles. Tous ces patients sont évalués par des équipes multidisciplinaires formées de neurologues ou neuropédiatres, des généticiens cliniques, de psychologues, d'infirmiers et le service est offert aussi aux proches des patients. A l'exception des personnes souffrant de la maladie de Huntington, on conserve des échantillons de sang et d'ADN dans la banque interne de notre laboratoire. Par conséquent, l'équipe de chercheurs travaillant dans ce département a accès à l'information génétique individuelle et familiale qui, du point de vue de la bioéthique, est étroitement liée à l'identité, la liberté et aux droits fondamentaux du sujet. L'usage inadéquat de cette information pourrait attenter à l'autonomie et à l'intimité personnelle, et devenir un moyen de discrimination et stigmatisation d'une personne, d'une famille ou d'un groupe humain.

L'essor de la génétique humaine, promue par le Projet Génome Humaine a suscité les réactions les plus diverses à travers le monde en même temps que des positions scientifiques, politiques et idéologiques. Les débats, aussi intenses que controversés, ont abouti à la rédaction de documents normatifs internationaux dont l'objectif est la protection de l'information génétique des individus et la promotion des politiques pour adopter des normes éthiques et juridiques concernant la collecte, la gestion, l'utilisation et la conservation des données génétiques et protéomiques humaines et leurs échantillons biologiques (CIOMS, 2002; HUGO, 1999; OMS, 2000; UNESCO, 1997, 2003, 2006).

A Cuba, il existe le Comité d'éthique du Centre National de la Génétique Médicale (CNGM), lequel fait référence pour les services génétiques du pays entier, qui définit les principes éthiques des activités de recherche, d'éducation et de prise en charge médicale en génétique. Ces principes sont régis par les normes internationales précitées mais ils sont façonnés par les particularités socioculturelles de notre population tels que l'accès gratuit et égalitaire au système de santé et le niveau de scolarité et de formation qui garantit généralement la capacité de comprendre l'information. Par ailleurs, le Comité national de bioéthique a élaboré des recommandations éthiques et légales concernant les recherches sur le génome humain ainsi que des régulations éthiques pour l'encadrement des banques d'ADN et d'échantillons conservés à des fins d'étude génétique à Cuba (Marcheco, 2009; Rojas, 2009). S'appuyant sur ces documents internationaux et nationaux, le Ministère de la Santé (MINSAP) a défini et mis en œuvre des instruments

légaux pour protéger la confidentialité de l'information génétique individuelle, réguler la finalité de la collecte de données génétiques ou obtenir le consentement éclairé. De plus, les résolutions (219/2007) définissent les modalités d'accès à l'information génétique, d'usage des données et de conseil génétique accompagnant les différentes étapes des études ; la résolution (219/2007) régule la création de banque d'ADN et les modalités de sortie du matériel génétique dans d'autres pays à des fins de diagnostic et de recherche (Resoluciones No. 132/2004 y No. 219/2007 del Ministro de Salud Pública). Outre ces documents, on dispose désormais de l'arrêté 132/2004 et de l'arrêté 219/2007 du Ministère de la Santé Publique afin de garantir le respect des principes éthique pendant les activités diagnostiques et de recherche génétique au niveau clinique. Enfin, les autorités de santé ont mis en œuvre des projets de formation des professionnels en santé et de sensibilisation de la population en général (Rojas, 2007).

Le département de Neurogénétique de l'INN a une observance stricte de ces normes et réglementations. L'obtention du consentement éclairé se fait de manière orale et écrite. Que ce soit dans la prise en charge de routine ou dans le cadre de protocoles de recherche, le document de consentement éclairé est évalué et approuvé au préalable par le Comité d'éthique de la recherche de l'INN. Pendant cette procédure, réalisée avant toute participation à la recherche, on explique au patient ou à son représentant légal la finalité de l'étude, les possibles résultats et limites de l'étude et son droit de participation volontaire, de renoncer à participer à la recherche et de connaître ou non les résultats. On l'informe aussi de la confidentialité des informations qui le concernent, des conditions de conservation – dans un congélateur à -20°C durant la durée de l'étude – des échantillons et des garanties qu'elles ne seront qu'employées selon la finalité spécifiée auparavant. Les données sont alors conservées sous condition d'accès restreint et le résultat est communiqué au patient par le médecin ayant indiqué l'étude. Il importe de souligner que le département n'a commencé à exiger l'obtention d'un consentement éclairé écrit dans le cadre du diagnostic que depuis deux ans ; auparavant le consentement était demandé de façon orale. En général le consentement éclairé est obtenu par le médecin généraliste.

Les particularités du système de santé publique cubain, l'absence d'entreprises offrant des prestations d'assurance en santé et la quasi-inexistence des tendances discriminatoires à cause de maladies génétiques spécifiques, renforcent la confiance des patients qui, d'après notre pratique, ne craignent pas un usage inadéquat des données et/ou des échantillons les concernant. Cependant, il faut souligner que la population cubaine



n'a généralement peu de connaissances à propos des implications éthiques des possibles usages inappropriés de l'information génétique et les patients ne sont pas suffisamment conscients des leurs droits individuels sur les informations personnelles et génétiques.

Le diagnostic pré-symptomatique et prénatal de la maladie de Huntington à Cuba a été approuvé en 2011. Les protocoles établis ont été élaborés suivant les recommandations internationales proposées pour le diagnostic et le conseil génétique de cette maladie, ce qui comprend une évaluation psychologique avant et après le diagnostic et la surveillance clinique, deux fois par an, des personnes affectées même si elles n'ont pas encore développé les symptômes.

QUELQUES DILEMMES ÉTHIQUES

Dans notre travail quotidien, on doit faire face à certains dilemmes éthiques, comme la découverte accidentelle des cas de non paternité, certaines formes de discrimination envers les femmes porteuses dans le cas des maladies liées au chromosome X, telles que la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker, et la rupture de la confidentialité qui entraînent les études de la condition de porteurs en raison de l'emploi de techniques indirectes (utilisant des marqueurs polymorphes pour constituer des haplotypes) pour les études génétiques qui requièrent la participation de nombreux membres de la famille et le consentement au niveau familial de la condition de porteur.

Dans le cas de découvertes accidentelles de non paternité, on applique un principe de confidentialité de l'information. En revanche, lorsqu'une femme est porteuse de DMD/B (anomalie génétique à l'origine de la dystrophie musculaire Duchenne/Becker), on informe toujours les deux membres du couple pour qu'une décision puisse être prise concernant la descendance, même si cela pourrait aboutir à une séparation à l'initiative du conjoint. Concernant les études pré-symptomatiques, l'un des dilemmes concerne la possibilité de les faire porter sur des enfants ou adolescents. La plupart des fois, on recommande aux parents de les retarder au moment où l'enfant arrive à l'âge de la majorité, surtout quand ces tests n'offrent pas d'avantages tangibles pour l'enfant. Concernant la DMD/B, notre laboratoire évalue la pertinence de ces tests sur des adolescentes en prenant en compte la demande des parents, la capacité de discernement des parents et de la patiente et le risque de grossesse précoce. Sur ce dernier point, il faut souligner qu'on constate une augmentation des grossesses chez des jeunes adolescentes à Cuba (Rodríguez, 2009).

D'après notre expérience, le patient cubain a généralement tendance à accepter de partager l'information avec

sa famille, et d'offrir ses échantillons pour compléter les études, par exemple de marqueurs polymorphiques, à d'autres membres de la famille. On donne aussi la possibilité aux patients qui ne souhaitent pas informer eux-mêmes leur famille de demander au médecin de le faire à leur place. Dans les cas extrêmes où le patient refuse complètement, après évaluation du risque réel des proches de tomber malades et/ou de le transmettre à leur descendance, on met en avant le devoir d'informer lorsque cela concerne la planification familiale du couple ou des demandes de conseil génétique de la part d'autres femmes de la famille. Dans ces derniers cas le rôle du conseiller génétique est indispensable pour essayer de leur apporter les **éléments** nécessaires et les sensibiliser par rapport à l'importance de sa participation. L'INN a accumulé une expérience de vingt ans dans la prise en charge multidisciplinaire des maladies génétiques des adultes. Dans la maladie de Huntington et l'Ataxie Spinocérébelleuse autosomique dominant, l'établissement d'une relation empathique avec les malades et la famille est plus « facile » puisque ses membres ont, en général, déjà vécu l'expérience d'avoir d'autres membres affectés, ce qui aide à la compréhension du risque et à l'utilité de la surveillance clinique. Pour les maladies d'une hérédité complexe, comme la maladie de Parkinson ou la Sclérose Latérale Amyotrophique, pour lesquels on ne dispose pas de biomarqueurs diagnostics ou pronostics, l'exigence de connaissance pour les professionnels en santé est encore plus haute, les malades et leurs familles partageant fréquemment une sensation d'incertitude et d'hésitation. La procédure de consentement éclairé requiert donc d'informer les personnes des limites de ces études. Le diagnostic de ce type de maladies demeure clinique et est réalisé par des équipes multidisciplinaires dans le but de diminuer l'incertitude des patients et proches.

Les chercheurs cubains disposent encore d'une technologie limitée (utilisant la technique classique de PCR et pas la MLPA), ce qui implique un défi supplémentaire et un fort engagement envers les patients concernant la certitude du diagnostic génétique. Une alternative souvent utilisée est la signature des accords de collaboration qui nécessitent du déplacement des échantillons biologiques en dehors du pays, ce qui est strictement contrôlé et régulé par la législation en vigueur.

CONCLUSIONS

L'objectif principal de l'application de la génétique à la santé publique est de réduire l'impact de ce genre de maladies sur la vie et le bien-être des individus au moyen de stratégies de prévention. La volonté politique de l'État



a consolidé les services de génétique médicale à Cuba, qui reposent à la fois sur un réseau professionnel, de services et centres pour la prise en charge des maladies génétiques, et sur des instruments juridiques pour régler sa pratique en accord avec les principes de l'équité et de la justice (Marcheco, 2009).

En raison de la complexité des dilemmes éthiques générés par ce type d'études, notre département collabore avec le Comité d'éthique institutionnel et promeut constamment la formation des professionnels aux enjeux et normes éthiques de la recherche Scientifique.

Les études génétiques demandent aux chercheurs et conseillers génétiques une conduite éthique rigoureuse et une réflexion permanente envers les différents dilemmes éthiques. Les professionnels chargés de ce type d'études doivent alors avoir, en plus des connaissances scientifiques, l'engagement moral pour respecter les principes éthiques d'autonomie, bienfaisance, non malfaissance et justice, et des qualités humaines essentielles comme la responsabilité, la prudence, l'honnêteté et l'intégrité.

REMERCIEMENTS

Le collectif d'auteurs voudrait remercier les organisateurs du séminaire Franco-Cubain de bioéthique « Biotechnologies, santé publique et bioéthique : réalités et perspectives franco-cubaines », et particulièrement à Monsieur Gruber N. pour l'invitation à faire partie des expositeurs à cet événement tenu à La Havane en novembre 2016. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- CIOMS [Internet]. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos, 2002. [citado 6 jun 2017]. Disponible en: <http://www1.paho.org/ Spanish/BIO/CIOMS.pdf>
- Christianson A, Modell B. Medical Genetics in Developing Countries. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5: 219-65.
- Cuba. Oficina Nacional de Estadísticas e Información: Anuario Estadístico de Cuba 2015, edición especial, La Habana 2016.
- Heredero L. Un programa de genética en un país en desarrollo: Cuba. *Bol of Sanit Panam* 1993; 115 (1): 32-8.
- Human Genome Organization (HUGO). Statement on DNA sampling; Control and Access. *Genetic Resour*. 1998; 11(2):43-4.
- Lantigua A. An Overview of Genetic Counseling in Cuba. *J Genet Counsel* 2013; 22: 849-53.
- Marcheco B. El Programa Nacional de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos de Cuba: 1981-2009. *RevCub de GenetComunit* 2009; (2 y 3) 167-84.
- OMS [Internet]. Guías Operacionales para Comités de Ética que evalúan investigación Biomédica. 2000. [citado 6 jun 2017]. Disponible en: http://cec.ufro.cl/images/documentos/marco_normativo/GUÍAS_OPERACIONALES_PARA_COMITÉS_DE_ÉTICA_QUE_EVALÚAN_INVESTIGACIÓN_BIOMÉDICA_27012014.pdf
- Resolución Ministerial No 132 de 2004. Gaceta Oficial de la República de Cuba No. 69 Ordinaria de 14 de diciembre de 2004. La Habana: MINSAP; 2004.
- Resolución Ministerial No 219 de 2007. Gaceta Oficial de la República de Cuba. No 29 Extraordinaria de 18 de junio de 2007. La Habana: MINSAP; 2007.
- Rodríguez A, Safora O. Embarazo en la adolescencia. Dos caras de un amoneda. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2009.
- Rojas I. Ética y Genética Médica en Cuba. *RevCubGenetComunit* 2009; 3(1): 3-4.
- Rojas I. Bioética y Genética. *RevCubGenetComunit* 2007; 1(1):9-14.
- UNESCO [Internet]. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. 1997. [citado 6 jun 2017]. Disponible en: <http://unesdoc.unesco.org/images/0012/001229/122990So.pdf>
- UNESCO [Internet]. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos. 2003. [citado 6 jun 2017]. Disponible en: http://www.leloir.org.ar/cbfil/wp-content/uploads/sites/57/2016/07/UNESCO_Declaración-Internacional-sobre-Datos-Genéticos-Humanos_2003.pdf
- UNESCO [Internet]. Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos. 2005. [citado 6 jun 2017]. Disponible en: <http://www.unesdoc.unesco.org/images/0014/00146180s.pdf>