Transformation de l'interface entre soin et recherche : perspectives de deux cliniciens chercheurs

Entretien avec Nadège Corradini et Franck Bourdeaut par Sylvain Besle

Nadège CORRADINI(1), Franck BOURDEAUT(2), Sylvain BESLE(3)

(1) IHOPe-Institut d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique, Centre Léon Bérard, LYON, France, (2) Université Paris Cité, SIREDO, Centre expert en cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Institut Curie, INSERM 1330, PARIS, France, (3) Cermes3 (Université Paris Cité, CNRS, Inserm), F-94800 Villejuif, France

Sylvain Besle (SB)[1] : Pour commencer, pouvez-vous revenir sur les principaux changements dans votre pratique clinique, ces 20 dernières années, en lien avec le développement des techniques génomiques.

Nadège Corradini (NC) : Ces 20 dernières années, on a progressé dans l'élaboration de techniques de diagnostic moléculaire qui permettent de démembrer, c'est-à-dire de caractériser des maladies très différentes et d'avoir un diagnostic plus fiable. Cela a été le cas par exemple pour les sarcomes, mais aussi pour les tumeurs cérébrales dont Franck parlera. Pour la question des traitements, on a bien sûr l'avènement du plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) depuis quatre ans. Mais déjà depuis les années 2000, on avait des techniques théranostiques[2] permettant de mettre en évidence des cibles moléculaires pour les cancers pédiatriques qui pouvaient rentrer petit-à-petit dans l'arsenal thérapeutique. Pour moi, ce qui a changé, c'est l'utilisation de thérapies ciblées, tenant compte de ces anomalies moléculaires, d'abord dans les lignes thérapeutiques secondaires lors de la rechute de la maladie et maintenant dès la première ligne de traitement pour certaines maladies que l'on caratérise mieux

[1] Entretien réalisé en juin 2024.

[2] Néologisme qui désigne l'association de techniques diagnotiques et thérapeutiques.

et qui ont un marqueur moléculaire fort. Donc nous avons un accès facilité à des thérapies peut-être moins toxiques, en tout cas plus ciblées sur l'anomalie moléculaire de la tumeur de l'enfant, pour nous aider à combattre certaines formes réfractaires de maladies.

Franck Bourdeaut (FB) : Je vais compléter ce que dit Nadège. Il y a 20 ans, pour l'analyse des anomalies génétiques d'une tumeur, on utilisait des CGH chromosomiques[3]. Le niveau de résolution, c'était le chromosome, et ces techniques étaient limitées pour la majorité des cancers à une approche de recherche. L'échelle de résolution utile en pratique clinique, c'était surtout les FISH[4], avec une échelle de résolution limitée au locus, c'est-à-dire un seul gène et sa région. Et puis, en l'espace d'une dizaine d'années, on est passé de la FISH et de la CGH chromosomique à la CGH *array*, avec l'usage routinier des puces à ADN arrivées en pratique courante dans les années 2010. L'échelle de résolution n'était plus le chromosome, mais des petites régions chromosomiques et on commençait à introduire des analyses pangénomiques. Autrement dit, pour répondre à un besoin de caractérisation génétique d'une tumeur, on prenait le « risque » de regarder d'emblée tout le génome et c'était un risque déjà, même si l'échelle de résolution restait assez grossière. Surtout avec ces CGH *array* ce qui était relativement nouveau, c'est que l'on comparait l'ADN d'une tumeur à un ADN témoin, un ADN normal, ce qui commençait à nous exposer à la possibilité d'identifier des anomalies moléculaires constitutionnelles alors qu'on pensait en premier lieu analyser l'ADN tumoral. Les CGH *array* se sont peu à peu imposées dans la caractérisation génétique des tumeurs, en particulier pour les neuroblastomes, les médulloblastomes, plus que les sarcomes à l'époque. Mais avec cette technique, on restait avec un niveau de résolution suffisamment grossier pour que le nombre d'informations « non souhaitées » ne nous mette que rarement dans une situation d'ambiguïté quant aux résultats à rendre aux patients. Si l'outil ouvrait la porte à une confusion entre l'ADN constitutionnel et l'ADN tumoral, c'était suffisamment marginal, et grossier comme échelle de résolution, pour considérer que le risque restait finalement anecdotique. Puis, on s'est mis à développer le séquençage de nombreux transcrits et à démultiplier le nombre de transcrits de fusion qu'on pouvait analyser en un seul temps expérimental. Mais la vraie fracture en termes de niveau de résolution et de développement quasi systématique, ça a été le séquençage de nouvelle génération (*next generation sequencing* ou NGS) ; avec, comme le disait Nadège, un objectif dit théranostique, donc c'est l'analyse du génome qui permettrait de prédire la thérapie. Mais ces analyses ont aussi permis le démembrement assez extraordinaire des entités tumorales : on est passé de quelques grandes familles de tumeurs, définies par l'histologie, à des sous-entités en nombre démultipliées, distinguées les unes des autres par les anomalies génétiques ainsi découvertes. Par exemple en matière de tumeurs cérébrales c'est plus de 100 tumeurs qui sont aujourd'hui décrites avec ces outils et qui sont arrivées dans la pratique de diagostic en routine clinique. On constate d'ailleurs une accélération dans la transition entre l'usage de ces outils, et des catégories de tumeurs identifiées en recherche, et leur utilisation pour la clinique. Surtout ces NGS consistent en une investigation de l'ensemble du génome, alors que ce que l'on cherche, finalement, c'est trouver la

[3] Aussi appelé caryotype moléculaire.
[4] Fluorescence In Situ Hybridization.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

ou les quelques anomalies utiles pour le diagnostic ou en théranostic. Et pour ça, on prend d'emblée le parti de regarder tout le génome, sans nécessairement avoir initialement très bien anticipé la façon dont on allait pouvoir se dépatouiller avec les données qui ne concernent pas la question qu'on se pose pour le patient. Ca, c'est pour moi l'évolution de la médecine moléculaire sur les 20 dernières années : plusieurs étapes, et puis une accélération du transfert des données issues de la recherche vers un usage clinique. Et maintenant, un usage à très large échelle, sur le territoire mais aussi concernant le nombre des analyses réalisées, avec le plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG).

SB : Est-ce que ces développements technologiques, liés au séquençage du génome, ont amené une transformation dans vos implications en recherche fondamentale et clinique ?

FB : Alors pour moi, je pense que globalement, en tant que communauté, on a été amené peu à peu à prendre en considération les données de la génomique. C'est-à-dire que c'était peut-être quelque chose qui était réservé à un domaine de chercheurs et de généticiens. Aujourd'hui, c'est devenu une activité commune. Donc, il y a une base de connaissances, une familiarité avec la génétique et je pense que ça va s'accentuer dans les années qui viennent, notamment parce que le transfert va plus vite même si la communauté n'a pas toujours le temps de s'approprier ces outils. Mais c'est une réalité, on doit tous gérer ces données, que l'on soit formés ou pas, on doit les gérer. Alors, ce n'est pas tant de la recherche en génétique que de la génétique clinique. En tout cas, ce domaine qui était dans la recherche n'y est plus confiné. Donc, on a besoin de tous se l'approprier. Je pense que le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) illustre une forme d'ambiguïté entre des données qui sont générées en premier lieu, soi-disant, pour du soin, mais qui ont en réalité une justification implicite pour créer des données pouvant accélérer nos connaissances et donc la recherche. Donc, encore une fois, je trouve qu'avec la génétique, l'ambiguïté entre soin et recherche est magnifiée.

NC : De mon côté, comme exemple pratique, je peux parler du Comité nouveaux médicaments de la SFCE[5] dont j'ai été responsable pendant quelques année. Très vite, il y a environ huit ans, il nous est apparu indispensable dans ce groupe d'identifier à la fois des laboratoires de recherche, notamment sur la génomique tumorale, mais également des liens avec des partenaires à la fois académiques et industriels pour le développement de nouveaux médicaments de thérapies ciblées. Ce groupe de travail était indispensable pour nous dans la réflexion sur l'élaboration de nouveaux protocoles de recherche. Donc, oui, je pense que ça a transformé notre façon de travailler et cela a enrichi notre arsenal thérapeutique de données issues directement de la recherche fondamentale et peut-être plus indirectement de la recherche translationnelle avec la découverte de nouveaux gènes éventuellement ciblables. Cela a également transformé les relations avec l'industrie pharmaceutique même si c'est plus difficile à appréhender parce que ça reste un monde qui, pour la pédiatrie, est, on va dire, moins directement accessible que pour les adultes, mais il y a des initiatives européennes facilitatrice

[5] Société Française de Lutte contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

comme l'ITCC[6] qui est un consortium dédié aux nouveaux médicaments ou encore la plateforme *Accelerate*[7]. Ces initiatives maintenant bien ancrées depuis plusieurs années permettent des liens directs avec les industriels et notamment d'élaborer des stratégies de développement pédiatrique de certains médicaments comme par exemple avec le larotrectinib qui a eu son autorisation d'abord chez l'enfant avant de l'obtenir chez l'adulte, ce qui est une première.

SB : Si l'on revient sur votre pratique clinique, toutes ces transformations, la production de ces données, qu'est-ce que cela change dans votre quotidien de clinicien ? Notamment dans vos rapports avec les autres professionnels de santé, mais aussi avec les familles et les jeunes patients.

FB : Il y a une première chose qui me vient à l'esprit, pour beaucoup de patients, pour tous ceux par exemple pour lesquels on propose un séquençage par le PFMG, maintenant on est amené à donner l'information que l'on peut pratiquer des analyses génétiques. Ce n'est pas systématique, mais c'est devenu un fait quotidien, alors que c'était quand même globalement l'exception. Donc, il faut que l'on parle beaucoup plus souvent de génétique, et de séquençage et il faut que l'on fasse signer des documents à ce sujet-là. On sait à quel point c'est abscons pour beaucoup d'entre nous et a fortiori pour les parents et néanmoins, il faut que l'on passe cette information comme si c'était une information de routine. Donc ça, ça a un peu changé les choses. Après, je pense que chacun gère aussi de façon plus ou moins aisée cette information à donner. Mais dès que l'on parle de génétique tumorale, on est nombreux à se sentir obligé d'évoquer la possibilité que cela puisse avoir un lien avec de la génétique héréditaire. Ce sont des sujets qui n'étaient pas abordés aussi largement en première intention et aussi systématiquement que ça l'est maintenant. C'est un changement dans les premières consultations qui est relativement notable.

NC : Du point de vue du praticien, moi, ce que j'ai observé avec l'avènement de ces médecines moléculaires, c'est peut-être le besoin de se rapprocher aussi des médecins d'adultes qui avaient, dans certaines pathologies, déjà de l'expertise de théranostique et d'emploi de thérapies ciblées, je pense au cancer du poumon, par exemple. Et donc, le besoin pour nous, praticiens, oncologues pédiatres, d'aller discuter avec eux, comprendre les effets secondaires, élaborer des plans de nouveaux médicaments en développement, en études cliniques, qui soient cohérents avec les thérapies ciblées et l'étude des résistances. Donc un lien plus important avec les oncologues d'adultes sur ce thème de la médecine de précision. D'un point de vue pratique aussi pour les cliniciens, oncologues-pédiatres, c'est l'avènement d'une nouvelle réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale hebdomadaire, où les dossiers, à la fois au diagnostic, mais aussi en rechute, sont discutés d'un point de vue moléculaire en présence des médecins biologistes. Et donc, apprendre ensemble à interpréter les résultats de génétique moléculaire tumorale, éventuellement à l'origine d'une précision diagnostique mais surtout évoquant d'emblée parfois la possibilité d'un traitement ciblé potentiellement très efficace. Dans notre pratique d'oncologues-pédiatres, ce sont ces deux nouveautés que je trouve intéressantes. Et bien sûr, intégrer l'information à la famille.

[6] Innovative Therapies for Children and Adolescents with Cancer.
[7] https://www.accelerate-platform.org/.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

Alors, on préférerait le faire au diagnostic, même s'il n'y a peut-être pas encore la nécessité de faire un séquençage au diagnostic de toutes les nouvelles tumeurs pédiatriques, mais c'est vrai que quand on attend la rechute, le temps presse, les parents sont déboussolés et c'est parfois compliqué à ce moment-là d'introduire un nouveau message sur la médecine de précision qui, en plus, interroge le pourquoi de la maladie. Donc, c'est vraiment complexe à ce moment-là, mais c'est ce qui a changé dans notre pratique.

SB : Est-ce que l'arrivée de ces informations moléculaire a transformé le travail au sein des équipes médicales, notamment avec les différents professionnels impliqués dans la prise en charge des cancers pédiatriques : infirmières, puéricultrices, psychologues, assistantes sociales ?

FB : Je ne pense pas tant que ça. À l'occasion de réunions de service, on peut aborder ce sujet-là pour que ce ne soit pas un sujet complètement inconnu. Mais je ne crois pas que la systématisation des analyses moléculaires ait changé nos pratiques de ce point de vue là. Ce que ça a pu changer en pratique, en tout cas dans notre équipe, c'est qu'on a un conseiller en génétique qu'on a recruté pour avoir des consultations systématiques, en raison de l'apparition de ces séquençages de plus en plus fréquents. Mais avec les autres soignants, je ne pense pas tant que ça. Qui dit génétique, dit aussi psychologue. Donc c'est un sujet qui est plus traité aussi avec les psychologues et les pédopsychiatres du service.

NC : Oui, je suis assez d'accord. C'est très important. Mais ce ne sont probablement pas tous les soignants. Les infirmières qui sont vraiment au quotidien avec les patients sont souvent dans des unités d'hospitalisations où les traitements conventionnels sont quand même encore largement donnés, comme la chimiothérapie. Donc elles n'ont pas forcément de questionnement direct. Et pour les infirmières de coordination, qui sont les infirmières de parcours qui font le lien entre le domicile et l'hôpital, mais qui ne sont pas dans le soin directement, là oui, on a l'impression qu'on commence à appréhender avec elles un nouveau système de suivi des patients, puisqu'on a des thérapies orales ambulatoires qui se prescrivent de plus en plus en lien avec les médecines ciblées. Et donc peut-être là, il y a un apprentissage qui est en cours. On ne peut pas dire, je pense, que les choses soient très claires pour tous les professionels para-médicaux. Pour moi, ça reste encore quelque chose à développer.

SB : Comment percevez-vous les enjeux autour des données incidentes ? Est-ce que c'est une situation que vous rencontrez régulièrement et comment vous l'appréhendez quand cela arrive ?

FB : Alors oui, on en rencontre, mais ça reste pas très fréquent. J'ai plusieurs exemples récents en tête. Par exemple, on a posé le diagnostic d'une maladie de Fanconi à partir du séquençage tumoral, diagnostic que l'on avait toutes les raisons d'ignorer et qui nous a amené à en déduire toutes les conséquences en termes de thérapeutique chez une jeune femme qui avait déjà très mal toléré la chimiothérapie. J'ai d'autres histoires particulièrement éloquentes en tête… Donc, désormais on s'y prépare, mais je pense qu'il va me falloir quand même du temps avant de ne plus être surpris ! C'est-à-dire que cela reste quand même incident, ça nous prend là où on ne s'y attendait pas.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

Peut-être que la difficulté, c'est de savoir comment revenir sur ces données incidentes ? Comment on prépare les familles à leur donner un résultat ? Et je trouve en pratique, pour l'instant, très compliqué d'avoir les mots justes. C'est quand même sophistiqué comme explication. Les situations dans lesquelles il y a une utilité directe et où il y a quelque chose d'important à en apprendre pour la famille, ce sont celles-là sur lesquelles on a le plus d'expérience. Les autres, c'est-à-dire des données réellement incidentes, jusqu'à maintenant, je crois que ça n'a pas été l'occasion d'expériences traumatisantes ni de cas de conscience trop importants. Mais en fait, on a appris des premières expériences qui n'étaient pas simples à gérer, notamment en mettant en place une information systématique aux patients sur les séquençages, au préalable, par un entretien avec une conseillère en génétique.

NC : Pour moi, la thématique de ces données incidentes devrait être diffusée et discutée auprès des sociétés savantes, et je pense que c'est un travail de réflexion déjà initié. Un des garde-fou est bien d'avoir anticipé cette situation avant de proposer à une famille un diagnostic moléculaire somatique, notamment par le biais de la consultation et de l'expertise d'oncogénéticiens et conseillers en génétique. Et je crois bien qu'il y a actuellement en France une augmentaion des postes et des formations spécifiques des conseillers dans les hôpitaux, parce que malheureusement, on n'a pas tous encore les moyens au sein des services d'oncogénétique d'avoir la disponibilité d'un conseiller en génétique pour toutes les prescriptions de séquençage moléculaire tumoral. Et donc, on s'en sort dans les services qui n'ont pas de temps dédié pour cette consultation préalable par des consultations d'oncogénétique en semi-urgence avant le rendu d'un résulat positif non attendu. C'est ce que font aussi les oncologues d'adulte maintenant pour encadrer les prescriptions de plus en plus fréquentes des « panels sein » visant à démasquer une prédispositon génétique modifiant parfois la prise en charge thérapeutique initiale des patientes présantant un cancer du sein. On a une filière d'oncogénétique pédiatrique urgente qui permet, non pas de résoudre - parce que c'est très complexe pour une famille d'apprendre ça - mais en tout cas d'entourer l'annonce. Et la deuxième chose au niveau des praticiens, c'est la création récente d'une RCP d'oncogénétique nationale dans laquelle, pour la pédiatrie, on peut discuter des patients pour lesquels on a une donnée incidente avant de la rendre à la famille, justement pour connaître son implication, essayer de comprendre si on a un lien direct avec la tumeur et préciser ensemble comment annoncer et proposer un suivi à l'enfant et à la famille.

SB : Cela reste donc des informations complexes. Qu'elles sont les attentes des familles liées à ces informations génomiques et à ces données incidentes ?

NC : Autant les familles ont un questionnement sur le pourquoi du cancer, autant je n'ai pas l'impression qu'il y ait une compréhension de ces enjeux de génétique constitutionelle au moment de l'annonce du cataclysme de la maladie ou de la rechute. Je ne crois pas qu'il y ait une attente forcément importante. Ils ne comprennent pas le lien entre le somatique et le constitutionnel. C'est trop dur à appréhender.

FB : Exactement, je vais dans le même sens. Pour moi, c'est abstrait. Il y a le contexte, celui que tu mentionnes Nadège, qui est le séquençage proposé à des familles au moment du diagnostic ou d'une rechute, un moment fort dans leur vie avec la préoccu-

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

pation prédominante du cancer. Je vais redire ce qui se dit beaucoup, mais aborder la génétique, c'est souvent considéré comme une formalité pour être sûr qu'on soit dans tous les clous. Ce qui se passe réellement, la perception des enjeux par les familles à qui on s'adresse, je ne sais pas bien ce qu'il en est… Je pense que c'est abstrait pour beaucoup. Il y a une équation difficile entre la complexité de ce que l'on propose comme consentement et de ce que l'on expose comme technique avec les conséquences sur le temps que l'on passe à leur donner cette information complexe, et la capacité à la recevoir. L'information est donc une formalité parce qu'on peut dire que l'on a dit quelque chose, mais on n'est pas sûrs que ce soit compris. Et si on découvre plus tard qu'il y a effectivement une anomalie génétique, le résultat ne sera pas donné sans une base minimale d'information. On a construit les prémisses de quelque chose, même si c'est très abstrait au moment où on le dit.

SB : Et donc, pour poursuivre cette question, aujourd'hui, est-ce que vous trouvez que les liens que vous, en tant que clinicien, vous nouez avec ces familles, ont été impactés par le développement de ces technologies ?

NC : Dans l'aspect thérapeutique, je peux simplement dire que l'on a des lignes de traitements supplémentaires peut-être un peu moins toxiques à proposer. Et heureusement, les progrès sont là, mais on ne guérit pas toujours les enfants. Ce qui a changé, c'est que les traitements, on va dire palliatifs, qui sont faits pour lutter contre la maladie mais pas pour guérir, sont peut-être plus nombreux. On peut accompagner plus longtemps l'enfant et sa famille malgré l'évolution tumorale au travers de diverses rechutes. En tout cas, d'un point de vue thérapeutique, c'est l'effet de ces nouvelles technologies de médecine de précision que l'on observe quand même.

FB : Après, sur le fait d'introduire cette notion de séquençage dans la consultation, dire que ça a changé quelque chose, c'est excessif. Je pense que ça aura été l'occasion d'exercer un effort de vulgarisation. En ça, ce n'est pas inintéressant. Derrière la question de la génétique, on saisit aussi une occasion de rentrer dans une histoire familiale, ça ouvre une dimension qui dépasse les implications techniques, même si ça reste pour moi quand même assez marginal. Au total, parler plus de la génétique, ça n'a pas modifié drastiquement les choses.

SB : Vous avez évoqué à plusieurs reprises les nouvelles possibilités thérapeutiques associées à la génomique. Est-ce que cela a changé les enjeux d'accès à des médicaments expérimentaux notamment en incluant des enfants dans des essais cliniques ou en utilisant des traitements en dehors de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ?

NC : Oui, je peux dire quand même qu'on a, *via* les accès précoces par exemple, des discussions avec nos tutelles qui se sont élargies avec l'avènement des thérapies ciblées. On a beaucoup d'exemples dans différentes pathologies où on a même parfois des circuits d'obtention de médicaments qui sont un peu dédiés à l'oncologie pédiatrique qu'on n'avait pas avant. Je pense à l'ONC 201, je pense au Dabra-Tramé[8] avec des discussions directes avec le laboratoire. On a développé des circuits de prescription et de l'obtention de médicaments que l'on n'avait pas avant, avec plus ou moins de

[8] Combinaison du dabrafénib ciblant la voie BRAF V600E et de l'inhibiteur de MEK le tramétinib.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

succès parce qu'encore une fois, on a parfois les laboratoires qui décident de ne plus fabriquer ou d'arrêter l'accès compassionnel ou l'accès précoce. En tout cas, je trouve qu'on a développé plusieurs nouveaux moyens de prescrire, y compris qui ne sont pas du hors-AMM, avec des autorisations qui ne sont pas toutes formelles, mais ça ouvre quand même d'autres possibilités.

FB : C'est un moyen de pression supplémentaire. On a un argument moléculaire. Quand il y a une mutation de BRAF, on ne peut pas nous refuser certains médicaments. Il y a quelque chose de l'ordre de l'évidence indiscutable. Je pense que ça a modifié les termes des discussions pour l'accès aux médicaments.

NC : Par contre, les parents ne comprennent pas. En tout cas, autant l'essai clinique, ils comprennent. C'est plus ou moins bien vécu, mais en tout cas, ils comprennent. Autant ces formalités parfois complexes où ils savent qu'il faut attendre quelques jours pour avoir une autorisation d'utilisation. Je trouve que pour les parents, ce n'est pas évident. On a rarement des refus, heureusement, mais souvent un peu de délais pour négocier des médicaments qui ne sont pas accessibles tout de suite en pédiatrie. On est obligé parfois de leur partager ces informations pour des questions pratiques et ça c'est difficile.

SB : On arrive en 2025, au terme de la première phase du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG). Pour vous, quels sont les principaux enjeux et perspectives des prochaines années dans le développement de la médecine génomique en oncologie pédiatrique ?

NC : Je prends l'exemple de Gudrun Schleiermacher, pédiatre oncologue et chercheur responsable de la préindication « au diagnostic » des tumeurs pédiatriques dans le PFMG. Elle n'a de cesse de répéter : « Évaluons maintenant ce qu'on fait en regardant pendant ces cinq dernières années les informations réellement intéressantes pour les patients et ce qu'on a pu modifier dans notre prise en charge à partir des premiers séquençages qui ont eu lieu dans telle ou telle préindication au diagnostic, en comparant ce qui est fait déjà dans le cadre du soin par les laboratoires de biologie des centres de référence en France ». Comparons les résultats ultras sophistiqués du PFMG qui ont pu ou pas modifier notre prise en charge avec l'aspect, si possible, médico-économique. Donc il y a en tout cas une réflexion d'analyser tumeur par tumeur, préindication par préindication, les bénéfices apportés aux patients comparés aux standards de soins en France. Il y a par exemple une étude nationale, le projet SONCO (Séquençage Oncologie Cohorte), porté par le PFMG[9] qui va démarrer prochainement pour répondre à cette question.

FB : L'enjeu, c'est de choisir le bon moment, et le bon niveau de résolution, toujours dans cette ambiguïté entre les nécessités de la recherche, le diagnostic courant et les données incidentes. L'une des complexités actuelle du plan France Médecine Génomique 2025 c'est d'une part d'utiliser une enclume pour écraser une mouche, d'autre part se satisfaire d'examens beaucoup plus ciblés alors qu'on a pris l'habitude de pouvoir répondre à plein de questions en même temps. Avec les examens massifs retenus pour le PFMG, on a des réponses à des questions qu'on ne se posait pas, mais qui sont

[9] https://pfmg2025.fr/wp-content/uploads/2024/08/SONCO_information_collective_Web.pdf).

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

finalement des bonnes questions. L'adéquation entre le bon niveau de résolution et la situation clinique, ce n'est pas si évident. On n'y est pas encore aujourd'hui à mon avis, ni en termes d'évaluation des bénéfices par rapport au coût économique, ni en termes de gestion du risque de données incidentes, ni, plus pratiquement, en termes de rapidité des examens par rapport à l'urgence médicale selon le type de tumeur. Donc il faut trouver la bonne résolution qui répondra aux bonnes questions cliniques, tout en laissant ouverte la possibilité de réutiliser ces données à des fins de recherche. Puis, j'y reviens aussi, c'est de clarifier en réalité à quoi servent ces données.

SB : En vous écoutant, j'aimerais savoir si vous avez l'impression que le développement de la médecine génomique renforce la séparation entre une approche technologique du soin et une prise en charge plus globale de la maladie qui nécessite d'intégrer d'autres approches thérapeutiques comme les soins palliatifs.

NC : Peut-être à l'époque de MAPPYACTS 1[10], quand on s'est confronté au premier protocole de séquençage moléculaire où les patients étaient adressés dans un autre hôpital pour avoir accès à leur séquençage. Là, je dois dire que pour le patient et sa famille, c'était source de confusion et même de désorganisation dans le soin parce que la prise en charge thérapeutique ultérieure notamment palliative suivant le séquençage centralisé était désolidarisée de l'hôpital initial et des soignants qui connaissaient le mieux la situation. Donc là, je crois qu'on a tous rapidement vu cet écueil et heureusement, les choses se sont un peu plus démocratisées en termes de prescription de médecine de précision. Je crois quand même que tous les oncologues pédiatres référents maintenant ont a cœur de mixer ce qu'ils connaissent le mieux, c'est-à-dire les soins de chimiothérapie y compris de thérapie ciblée, mais aussi l'accompagnement des patients en faisant appel aux équipes de soins palliatifs locales. Donc non, pour moi, je ne crois pas que, si on s'en tient à l'organisation en médecin référent qui est souvent de rigueur dans les centres de la SFCE, cela désorganise ou impacte la prise en charge globale du patient.

FB : Alors, je pense qu'il y a potentiellement un petit saut qualitatif dans le niveau de complexité qui est introduit par les séquençages. Mais au fond, je rejoins ce que dit Nadège. Je pense qu'on exerce de toutes les façons une médecine très compliquée technologiquement et qu'on a ajouté au fil des décennies des nouvelles technologies les unes après les autres. Dans les années 90, c'était la diffusion de plus en plus massive de l'IRM et il fallait expliquer ce que c'était une IRM ; nous-mêmes, on n'était pas très à l'aise avec la résonance magnétique et puis on ne savait peut-être pas forcément très bien au début ce que c'était que le gadolinium[11]. Il y a eu des avancées technologiques avec lesquelles on s'est familiarisés peu à peu, le grand public aussi et donc les patients. Il y a donc un défi de nous mettre à jour et ensuite de faire l'effort d'intelligibilité pour que ce saut technologique soit audible et compréhensible. Il faut donc que les idées soient claires pour nous. Mais cela stimule la communauté oncologique que nous sommes. Ça la stimule pour trouver les mots pour expliquer en des termes audibles, compréhensibles avec la culture actuelle de notre société ce que l'on propose ou ce

[10] Programme de recherche clinique visant à étudier les caractéristiques génétiques des tumeurs ou des leucémies de l'enfant.

[11] Produit de contraste utilisé lors des examens par IRM.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496

qu'on leur impose. Voilà donc un défi de plus, mais je pense qu'il n'y a pas de danger de rupture accentuée avec les familles et les enfants du fait de cet usage nouveau de la génétique. Tout dépend de la façon dont on l'introduit ces nouvelles technologies et de ce que l'on en fait.

Published in : BESLE, Sylvain ; CAROF, Solenne ; DE MONTGOLFIER, Sandrine ; MURANO, Maria Cristina (dir.), *Cancers pédiatriques et génomique : un changement majeur ?. Regards croisés entre sciences sociales, médecine et associations*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005496, doi : 10.17184/eac.9782813005496