

Explorer



Sofia dans les bras
de sa mère, à Paris,
le 19 septembre.



À l'hôpital Necker, l'espoir retrouvé des enfants de l'ombre

C'est l'histoire d'une aventure extraordinaire. De recherche médicale et surtout d'humanité. À l'hôpital Necker, à Paris, le professeur Guillaume Canaud a découvert comment soigner une maladie génétique dévastatrice, qui déforme les corps, défigure les visages et entraîne souvent un rejet social. Pendant six mois, nous avons suivi le destin de ces patients revenus à la vie grâce à une médecine d'excellence porteuse d'espoir.

*Marine Lamoureux
Photo : Florence Brochoire
pour La Croix L'Hebdo*

POURQUOI NOUS L'AVONS FAIT

Cette histoire est saisissante. D'abord, parce qu'elle vient rappeler que sous nos latitudes, à l'heure de la toute-puissance technologique, il existe encore des maladies terribles qui déforment les corps et les visages. On les croyait d'un autre temps, et pourtant elles jettent toujours leur ombre cruelle sur des femmes, des hommes, des enfants, victimes de mutations génétiques dont on ne comprend pas l'origine. Saisissant, ce récit l'est aussi car il raconte un espoir fou : par « *un coup de génie* » – pour reprendre l'expression du grand chirurgien Laurent Lantieri –, un médecin de Necker, le professeur Guillaume Canaud, a découvert un traitement aux résultats spectaculaires. Grâce à un simple médicament, des milliers de patients condamnés à la souffrance et à la honte sont enfin soignés. Leurs difformités régressent, leur vie change du tout au tout. Cette aventure humaine et médicale n'a pas lieu à l'autre bout du monde. Mais au cœur de Paris, à l'hôpital Necker, où l'excellence de la recherche et la qualité des personnels l'ont rendue possible. Nous y avons passé six mois, pour relater cette incroyable épopée, au plus près des patients et des soignants.

Marine Lamoureux



MAXIME MATHIAS



Le visage de Sofia

La consultation débute, dans un petit bureau clair, au 3^e étage de l'hôpital de jour, à Necker. Un jeune couple a pris place en face du médecin, accompagné d'une fillette qui somnole sur la poitrine de sa mère. Côté droit, un petit nez rond, une bouche adorable, de longs cils noirs et délicats. Côté gauche, un marasme à saisir le cœur. Son œil n'est plus qu'une boursouffle sortie de l'orbite, rouge et suintante, que l'enfant de 3 ans ne peut plus fermer depuis des mois. Son crâne est déformé, pâle sous de rares cheveux et la peau de sa joue, brune et tuméfiée, achève de brouiller les lignes de son profil. Un déchirement.

Dans le service du professeur Guillaume Canaud, il faut avoir le cœur bien accroché. Les malades, tous atteints de pathologies rares et graves, souffrent de difformités à différents organes, parfois impressionnantes. Une jambe énorme, un bras bleu pétri d'intumescences, une épaule hypertrophiée. Mais Sofia, elle, est atteinte au visage.

Ce matin de mai, ses parents viennent d'arriver de Naples. Deux mille kilomètres jusqu'à Paris pour tenter de la sauver. On pourrait

écrire « en quête d'un traitement », mais en fait, en entrant dans le bureau de consultation, les parents n'en sont même pas là. Giovanna et Antonio Campochiaro veulent juste soulager leur petite, stopper la progression du mal qui la ronge. Déjà aveugle de l'œil gauche, Sofia vient de perdre brutalement la vue du droit. La maladie s'accélère. Ils sont très inquiets. Soulager, sauver et si possible comprendre ce qui se passe, cela suffit à remplir leur cœur défaillant.

Car depuis trois ans, personne, en Italie, ne sait de quoi souffre leur enfant. Les médecins ont traité certains symptômes, mais sans bien comprendre l'origine de toutes ces malformations. La fillette est ballottée d'hôpital en hôpital, de bloc opératoire en bloc opératoire, on tente d'améliorer son état, on opère, on traite, à tâtons, dans un épais brouillard. Cette fois, enfin, il s'éclaircit. À Necker, l'analyse génétique a fourni de précieux indices. Deux mutations des gènes KRAS et PIK3CA, survenues au cours de la grossesse, ont provoqué chez l'enfant une mosaïque de déformations. Autrement dit, tous ces symptômes assassins ont une même origine, qui se loge dans l'ADN



Sophia, 3 ans,
avec sa mère
et sa tante, à l'hôpital
Necker, à Paris,
le 20 septembre.

de la petite – sans même que ses parents soient malades. Juste le traître hasard de la biologie.

Alors, ce matin de printemps, Giovanna Campochiaro écoute comme jamais ce médecin qu'elle connaît à peine. Assise bien droite sur sa chaise, visage impassible, elle ne laisse rien paraître de ces trois ans de souffrance. De longs cheveux attachés en natte, le regard clair. Parfois, elle se tourne vers un gros sac noir accroché sur la poussette pour chercher un papier administratif, un compte rendu médical. Puis se redresse, reprend sa posture trop droite, dressée comme un I. Un barrage contre la déferlante qui pourrait la submerger.

À Naples, on lui a dit du bien de ce professeur. Il aurait fait une découverte inespérée sur la maladie de Cloves, qui implique la même mutation génétique que celle de sa fille – du moins l'une des deux, celle de PIK3CA (lire l'encadré p. 25). C'est encore flou, un peu technique. Mais, comme son mari, elle pressent le tournant. Surtout lorsque le médecin attrape un cahier et commence à dessiner : la cellule, le noyau, les gènes malades. Les voies de signalisation défectueuses. Giovanna se penche sur la feuille, sa fille toujours endormie sur son sein. Elle ignore encore que c'est là, entre les lignes bleues d'un cahier à spirales, que se joue son destin.

La maladie d'Emmanuel

Ce cahier, Guillaume Canaud l'a toujours sur son bureau. Du moins depuis 2015, l'année où son destin a pris une voie inattendue. À l'époque, le médecin ne sait rien du syndrome de Cloves, ou si peu. Comme tout le monde, il connaît l'histoire de Joseph Merrick, cet homme atteint de difformités du corps et du visage, surnommé Elephant Man, qui, dans l'Angleterre victorienne, fut montré comme un phénomène de foire, et popularisé dans les années 1980 par le film éponyme de David Lynch. Mais lui est néphrologue, donc spécialiste du rein, et n'a aucune raison de s'intéresser à cette maladie vasculaire, caractérisée par une croissance excessive des tissus, des tuméfactions, des déformations touchant la peau et les organes, souvent de façon asymétrique. Pour faire simple, PIK3CA, le gène en cause, active une voie de signalisation dans nos cellules, qui leur dit : « *Grossissez !* » Lorsque ce gène est malade, comme dans Cloves, cette voie dysfonctionne. Les cellules prolifèrent de façon excessive et désordonnée. Corps étranges, de guingois. Corps torves. Douloureux, parfois jusqu'à l'insoutenable.

Emmanuel Froustey en sait quelque chose. Un jour d'automne 2015, cet ingénieur de 26 ans vient consulter Guillaume Canaud à Necker pour une grave insuffisance rénale. Mais il est aussi atteint du syndrome de Cloves, dont les symptômes s'accentuent depuis quelques années. Les masses qui déforment sa silhouette, composées de graisse, de vaisseaux et de tissus fibreux, sont venues comprimer de façon irrémédiable sa moelle épinière : à 20 ans, il a perdu l'usage de ses jambes. Il souffre aussi d'insuffisance cardiaque, il est couvert d'œdèmes. Son pronostic vital est engagé, à six mois, un an peut-être. Au-delà du rein, la situation du jeune homme est alarmante. Mais les médecins de Necker sont impuissants. Car les interventions chirurgicales n'ont qu'un effet momentané ; la maladie continue de progresser. Et en cette fin 2015, elle a atteint un stade trop avancé pour envisager de nouveaux traitements. L'équipe s'apprête à lui proposer des soins palliatifs.

Guillaume Canaud a alors 36 ans et vient de terminer sa thèse. Il a du mal à en rester là. Emmanuel est si jeune... Le feeling passe bien entre eux, deux scientifiques, deux mordus de recherche. Et puis il le reconnaît : cette maladie est fascinante et lui, de longue date, est attiré par les « *trucs compliqués, qui sortent de l'ordinaire* ». Il décide de creuser ...

Alors que les médecins de Necker sont impuissants face au cas d'Emmanuel, Guillaume Canaud, attiré par les « *trucs compliqués qui sortent de l'ordinaire* », ne veut pas en rester là.



Guillaume Canaud,
à l'hôpital, Necker,
le 20 septembre.

●●● dans la littérature médicale. Épluche les sites spécialisés, répertorie les pistes de recherche autour du gène PIK3CA. Il ne part pas de rien : sa thèse de sciences portait justement sur ces voies de signalisation dans les podocytes, des cellules rénales. Il y passe ses soirées.

Rapidement, il s'aperçoit que cette mutation est très présente en cancérologie, notamment dans un tiers des cancers du sein. Une proportion massive, qui l'interpelle. « *Là, il ne faut pas être grand clerc pour se dire que des laboratoires pharmaceutiques doivent chercher, en oncologie, des molécules qui bloquent cette mutation.* » Il tape « *inhibiteur* » de PIK3CA sur Google Patents, un site où sont indexés les brevets et demandes de brevet – donc avant publication. Les pages du site défilent et défilent encore. Il fait nuit, la lumière bleutée de l'écran éclaire son visage attentif. Le néphrologue oublie la fatigue, les grosses journées à l'hôpital. Les touches du clavier cliquettent dans le silence. Des données, des sigles, des noms de protéine. Des pages et des pages. Et tout d'un coup, bingo.

La découverte du professeur Canaud

Trois lettres, trois chiffres. BYL719 est un inhibiteur développé par Novartis, capable de bloquer la protéine PIK3CA, la même, donc, que dans la maladie d'Emmanuel. Le laboratoire est alors en phase 1

d'essai clinique pour des femmes souffrant d'un cancer du sein. L'enjeu, pour cette pathologie, est de neutraliser la voie de signalisation défectueuse pour que les cellules cancéreuses arrêtent de proliférer – et ce sans effets secondaires majeurs. Et si ça marchait pour le syndrome de Cloves ?

« *C'était gros comme le nez au milieu du visage. Si je n'avais pas eu cette idée, quelqu'un d'autre l'aurait eue, un jour* », assure Guillaume Canaud. À ceci près que Cloves et les maladies apparentées n'intéressent pas grand monde. Ces pathologies rares, si terribles soient-elles, ne touchent que quelques milliers de patients dans le monde – même si elles sont sans doute sous-diagnostiquées. Un coup de chance ? « *Pfft, on a écrit ça dans les médias.* » Mais pour Sophia Ladraa, « *ce n'est pas de la chance. C'est du travail, des jours, des nuits, à bosser* ». La jeune femme est ingénierie d'études dans l'équipe du professeur Canaud, elle est là quasiment depuis le début de l'histoire : « *Tout le monde a en tête la découverte de la pénicilline, comme si une innovation médicale pouvait vous tomber dessus par hasard. Mais non, pas dans la vraie vie ; et sans Guillaume, le BYL719 serait encore à attendre dans un coin... et les malades pas soignés.* »

Cette fois, le médecin est sûr de tenir quelque chose. Il en parle à Emmanuel Froustey, dont l'état s'est encore dégradé. Le jeune ingénier est partant.

« Je me disais que ça pouvait marcher. » Et le risque ? « Je n'y pensais pas trop. » La situation est pourtant complètement singulière : un néphrologue qui envisage de repositionner un médicament développé en cancérologie pour une maladie génétique dont il n'est même pas spécialiste... sans que le médicament lui-même ait été validé par les autorités sanitaires ! Surréaliste. Et plus qu'improbable : comment, dans ces conditions, convaincre Novartis de les suivre ? Et l'agence du médicament, l'ANSM ?

Convaincre l'agence du médicament

« Quand je vous dis que, sans Guillaume, jamais ce traitement n'aurait vu le jour... » Pour Sophia Ladraa, la personnalité du médecin a joué un rôle clé. « C'est quelqu'un de très persévérant, j'ai même envie de dire qu'il a la tête dure (Rires.)... Mais surtout, une vraie capacité à emmener les gens. » Il contacte Novartis en France, en Suisse, met le pied dans la porte, fait de même pour l'ANSM. L'argumentaire scientifique est convaincant, et les patients concernés se trouvent dans des situations d'une extrême gravité. Il veut obtenir une « ATU », autorisation temporaire d'utilisation à titre compassionnel, pour Emmanuel.

Ce dernier l'encourage. « Je recevais ses textos, raconte Guillaume Canaud. « Avez-vous eu un retour de Novartis ? » « Que dit l'ANSM ? », je ne pouvais pas le lâcher. C'est aussi grâce à lui que je suis allé au bout de la démarche. » Quitte à prendre de gros risques : pour son patient, évidemment ; mais aussi vis-à-vis de Novartis, qui peut y laisser la crédibilité de son essai clinique et plusieurs millions d'euros. « C'est vrai, mais il y a des moments où il faut sortir du cadre, je suis peut-être un peu tête brûlée... », glisse-t-il. Il a aussi comme atout ce sourire désarmant, qui semble dire, avec une gentillesse mêlée d'obstination : « De toute façon, je ne lâcherai pas. » Il finit par l'emporter : Novartis accepte, l'agence du médicament délivre l'ATU. Emmanuel Froustey prend le premier cachet d'alpélisib – le nom commercial du BYL719 – en janvier 2016.

« J'ai tout de suite senti qu'il se passait quelque chose. » À ce moment-là, il faut s'imaginer l'état de santé, et l'état du corps, d'Emmanuel. Le jeune homme, tout juste diplômé de Centrale et de l'École polytechnique de Lausanne, est paralysé des deux jambes. Il souffre d'une grande fatigue et s'essouffle au moindre effort. Des masses de plus en plus volumineuses déforment son dos, son torse. « À un moment, j'ai pesé jusqu'à 100 kg », lui qui est plutôt du genre menu – son poids d'équilibre est de 65 kg. Mais au bout de quelques jours, le traitement semble déjà faire effet. Alors qu'il avait recours à des sondes, il se remet à uriner, beaucoup... et son corps fond. « Je sentais que je m'allégeais. » Les médecins sont estomaqués : son débit cardiaque se rééquilibre, ses œdèmes disparaissent, la tumeur qui appuie sur sa moelle épinière diminue, il retrouve du souffle, du tonus. Même Guillaume Canaud est surpris des résultats.

Il le reconnaît : à l'époque, il espérait juguler les effets de la mutation PIK3CA grâce à l'alpélisib. Mais n'imaginait pas faire régresser les symptômes ! En réalité, la maladie recule, comme la houle, peu à peu, se retire du sable pour rejoindre l'océan. L'équipe n'en revient pas. Et tout, à partir de là, s'enchaîne de façon spectaculaire. En moins de deux ans, une fois réunies les preuves de l'efficacité du traitement sur 19 patients (lire l'encadré ci-dessous), la découverte du professeur Canaud est publiée dans la revue *Nature*, l'une des plus prestigieuses au monde. Un essai clinique de « vie réelle » est mené par Novartis sur 57 malades, tout aussi concluant. En 2022, l'agence du médicament américaine, la FDA, autorise le traitement aux États-Unis (1). Et les financements commencent à affluer. ●●●

(1) Aux États-Unis, à ce jour, quelque 600 patients ont été traités à l'alpélisib pour des syndromes d'hypercroissance, d'après Novartis. En 2022, en France, 45 demandes ont été faites au laboratoire pour ces syndromes et 21 pour d'autres maladies rares.

REPÈRES

« CLOVES » ET LES SYNDROMES D'HYPERCROISSANCE

• Le syndrome de Cloves est une maladie génétique rare, non héréditaire, qui touche plusieurs milliers de personnes en France et se manifeste par des malformations et des excroissances touchant différents tissus et organes. En 2006, le médecin américain Ahmad Alomari, du Boston Children's Hospital, la caractérise en lui donnant le nom de « Cloves », acronyme anglais d'« excroissance congénitale lipomateuse, malformations vasculaires et naevi épidermiques », révélant ainsi la variété des symptômes. Six ans plus tard, un autre médecin de cet hôpital, Matthew Warman, parvient à identifier la mutation en cause, celle du gène PIK3CA.

• L'équipe de Guillaume Canaud, à Necker, s'intéresse à un spectre plus large de syndromes d'hypercroissance et de maladies vasculaires, liées à cette même mutation génétique, réunis sous le vocable « Pros » (« PIK3CA related overgrowth spectrum », en français : « Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA »). Leur prévalence est difficile à établir, mais elle est estimée entre 1 personne sur 10 000 et 1 personne sur 20 000 en France. Les recherches du laboratoire ont été, ces dernières années, élargies à d'autres mutations génétiques. Pour en savoir plus : institut-necker-enfants-malades.fr

• En France, l'alpélisib ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour soigner les syndromes de Pros, contrairement aux États-Unis. Le dossier est en cours d'examen à l'Agence européenne des médicaments (EMA). En attendant, le laboratoire Novartis délivre gratuitement, et à titre compassionnel, ce médicament pour les cas les plus graves, sous réserve de l'obtention d'une « autorisation d'accès précoce » (ex-ATU, autorisation temporaire d'utilisation).



••• Médecin et chercheur

Necker, 2023. Le bureau de consultation de Guillaume Canaud, à l'hôpital de jour, se trouve toujours dans le département de néphrologie. Pourtant, le médecin n'est plus vraiment néphrologue. Il est désormais un référent pour les maladies rares, liées à des mutations génétiques comme celle de PIK3CA, mais aussi d'autres, tout aussi invalidantes. Aussi, pour beaucoup de ces patients de l'ombre, difformes, cachés, honteux, Guillaume Canaud est le médecin du dernier espoir. Le matin, il reçoit les malades – environ un millier par an, dont 15 % d'étrangers. Blouse blanche, poignée de main chaleureuse, attitude ancrée, rassurante. Même lorsque le patient n'a plus visage humain, ce qui arrive parfois. L'étrangeté fait partie du lieu. Des mâchoires hypertrophiées, des nez rognés, des crânes déformés, des bouches mutilées. On repense à Joseph Merrick, aux gravures plus anciennes même, des XVI^e et

XVII^e siècles, de ces hommes et de ces femmes condamnés à l'opprobre par des maladies infamantes et longtemps restées mystérieuses. Le voile se lève, certes, grâce à la génétique. Mais le poids social reste immense : les voit-on jamais dans la rue, les cafés, les écoles, ces patients qui défilent dans le petit bureau du professeur ? Parfois, le visage est indemne. Mais les pieds sont démesurés, les jambes comme des troncs d'arbre, les doigts calcifiés.

L'après-midi, direction l'Institut Necker-Enfants malades (Inem), un centre international de recherche biomédicale installé dans l'immeuble d'à côté. Il suffit de traverser l'esplanade, puis de monter un escalier en métal pour y arriver. Là, Guillaume Canaud endosse son rôle de chercheur et de patron de labo. Il n'est plus le clinicien attentif, empathique, qui reçoit les malades. Il devient chasseur de savoir, à l'affût d'autres découvertes scientifiques : depuis la publication dans *Nature*,

Le professeur est désormais un référent pour les maladies rares, mais aussi, pour beaucoup de ces patients de l'ombre, difformes, cachés, honteux, le médecin du dernier espoir.



une vingtaine de personnes – des ingénieurs, des biologistes, des médecins – travaillent à ses côtés pour décrypter les mécanismes à l'œuvre dans les cellules soumises aux mutations. Un travail minutieux sur des modèles *in vitro* et *in vivo* (de souris), indispensable pour ajuster le traitement des malades. Mais aussi engranger de nouvelles connaissances dans un champ médical où tout, ou presque, reste à découvrir.

Les nuits de Sofia

Grâce à ces recherches, Guillaume Canaud peut expliquer aux parents de Sofia de quoi souffre leur fille. Bien sûr, il vulgarise. Mais sur son schéma au stylo bleu, tout y est. La cellule, les brins d'ADN, la mutation du gène PIK3CA et surtout, tracés à petits traits, les mauvais messages envoyés dans les tissus et les organes de l'enfant. Aux endroits où se trouve le gène muté, les cellules deviennent comme folles. L'œil grossit, le cerveau est mal vascularisé, la peau se couvre de taches.

Giovanna et Antonio écoutent en silence. Jusque-là, la mère de Sofia avait tenu bon, droite sur sa chaise. Mais à mesure que le schéma s'esquisse, que le stylo glisse sur la feuille, son regard se brouille. Un voile, presque rien. C'est léger, à peine perceptible et pourtant, ça vous empoigne les tripes. Elle regarde le schéma, elle regarde

Guillaume Canaud. Pour la première fois, un médecin lui dit qu'il ne va pas traiter *un* symptôme de Sofia, mais *tous* ses symptômes en même temps. Et qu'un médicament existe pour la soigner. Les larmes affleurent. L'espoir est permis.

Et, alors, tout semble remonter dans sa mémoire : la naissance de ce bébé adoré et difforme, le premier accident vasculaire cérébral à 1 an, la douleur insoutenable, l'opération du cerveau, le maigre soulagement, puis de nouveau le désespoir. Et toutes ces nuits sans sommeil. Toutes ces nuits de souffrance, de gestes dérisoires, de pleurs inconsolés, de nuits sans aube, car à chaque fois, en dépit des soins des médecins de Naples, les malformations de Sofia étaient reparties de plus belle.

Trois ans de malheur. Guillaume Canaud se lève, commence à examiner Sofia, qui se réveille et se débat sur la table d'auscultation. Elle refuse qu'on lui retire le pansement de l'œil. Des pleurs violents et las à la fois, à fendre le cœur. Le médecin est doux, la maman rassure, l'enfant se calme, tout en restant sur le qui-vive alors que le « *dottore* » observe les désordres de ce petit corps. Le père, grande carcasse un peu maladroite, prend son téléphone et tape en italien sur Google Traduction : « *Elle est terrifiée, ça fait trois ans qu'elle se bat.* » Trois ans de désespoir qui pourraient s'arrêter là, entre les lignes d'une ordonnance sur laquelle ●●●

LE CHIFFRE

25 MILLIONS D'EUROS

Les recherches du laboratoire de médecine translationnelle et thérapies ciblées, dirigées par le professeur Guillaume Canaud à l'Inem (Institut Necker-enfants malades, soutenu par l'Inserm, le CNRS et l'Université de Paris), ont pour but de comprendre les mécanismes de certaines maladies rares et de découvrir de nouveaux traitements. Porteuses de grands espoirs, elles sont soutenues par des fonds publics et privés.

Depuis la création du laboratoire en 2016, elles en ont bénéficié à hauteur de 25 millions d'euros.

Parmi les principaux financements publics : des fonds du Conseil européen de la recherche (ERC), de l'action RHU (recherche hospitalo-universitaire en santé) via le consortium de laboratoire Cosy, consacré aux syndromes d'hypercroissance dysharmonieuse, de l'Agence nationale de la recherche et de l'AP-HP.

Parmi les fonds privés, le laboratoire bénéficie du soutien, entre autres, de la Fondation Bettencourt-Schueller (*lire p. 33*), de la Fondation

Schlumberger, du Fonds de dotation Line-Renaud-Loulou-Gasté, de la Fondation pour la recherche médicale... Il reçoit également des dons de patients.

Pour soutenir ces projets, tapez « don cloves necker » dans votre moteur de recherche ou hopital-necker.aphp.fr, onglet « Comment aider ».



●●● Guillaume Canaud écrit « BYL719 ». Un cachet à glisser tous les soirs dans l'assiette de Sofia pour l'éloigner du précipice.

Noam et l'errance thérapeutique

À l'hôpital de jour, lorsque Noam est là, on reconnaît son gémissement lancinant. Comme une plainte étrange qui s'interrompt, puis reprend, que l'on entend jusque dans le bureau des infirmières. Personne ne s'en plaint, ici les enfants ont le droit d'être eux-mêmes, avec leurs stigmates. Noam a 5 ans, il souffre d'une malformation de Chiari, liée à la mutation PIK3CA. Son cerveau est trop gros, le cervelet mal placé, ce qui entraîne depuis sa naissance des symptômes graves : des apnées

du sommeil, un retard mental, l'absence de parole, des crises difficiles à contenir.

Ses parents, Julie et Yohan Banoun, sont restés longtemps démunis. Comme ceux de Sofia : le mal de leur enfant n'était pas compris. Seuls certains symptômes étaient traités, sans sortir de la spirale infernale. Ils ont cherché, frappé à toutes les portes, poussé celles de Necker, réclamé à cor et à cri une analyse génétique. Cinq ans d'errance thérapeutique, avant, enfin, d'entrer dans le service du professeur Canaud.

Cela arrive souvent. Le médecin le raconte. L'errance des malades est une constante dans ces maladies rares que peu de professionnels parviennent à décrypter. De fait, comment



établir un lien entre de gros doigts, une déformation lymphatique à la joue et une ischémie au cerveau (les artères qui se bouchent) ? Des angiomes sur la peau et un retard mental sans signe physique apparent ? Le diagnostic devient un abîme, qui égare le meilleur chirurgien, le pédiatre le plus attentif. Tout dépend, en réalité, du moment de la grossesse où la mutation du gène est intervenue et des tissus touchés – on n'en connaît pas la cause à ce jour. Tardivement : les symptômes seront mineurs, un gros orteil, par exemple. Tôt : ils seront dévastateurs, comme chez Sofia. Une présentation clinique d'une extrême diversité, qui entraîne ces errances délétères, médecin de ville, hôpital, bloc, soins de suite, et retour à la case départ. Pour, souvent, finir chez soi, dans une grande solitude.

« *Tenez, hier, par exemple, j'ai reçu une femme de 50 ans. Elle a tellement de douleurs qu'elle prend de la morphine tous les jours, plus cinq traitements antalgiques, vous imaginez ?* » À l'examen clinique, Guillaume Canaud n'a guère de doutes. C'est sûrement PIK3CA. Une silhouette torve, des atteintes cutanées, des pieds si gros qu'il a fallu amputer la patiente de plusieurs orteils – une indication récurrente chez ces malades pour arrêter l'hypertrophie, en l'absence d'autres solutions. On en croise régulièrement dans sa consultation. Des pieds difformes, trois orteils, deux cicatrices.

C'est tout ce qu'on a proposé à cette dame. Et la morphine à haute dose, donc. Cinquante ans sans réponse. « *Elle a pleuré pendant tout le rendez-vous. Quand elle a compris qu'on pouvait poser un diagnostic sur sa maladie, elle s'est effondrée.* » De soulagement ? Ou de colère rentrée pour ce temps perdu, gâché, ces douleurs inutiles ? « *Il y a encore tellement de patients qui passent entre les gouttes.* »

Noam, lui, est entre de bonnes mains. Et ses parents sortent de la brume. Leur fils a commencé l'alpélib deux mois plus tôt. Les effets sont saisissants. « *C'est un autre enfant* », confie son père. Le garçon de 5 ans commence à s'intéresser aux choses. « *Quand je l'emménais au parc ou qu'on prenait un ballon, il restait placide, absent. Depuis qu'il a commencé le traitement, il a envie de jouer.* » « *Regardez, c'est juste fou !* » Sa mère tend son téléphone, on y voit la vidéo banale d'un enfant au square, qui monte à l'échelle du toboggan puis glisse sur la rampe avec plaisir. Pour n'importe quel parent, une scène ordinaire. Pour elle, une révolution. « *Ce n'était jamais arrivé.* » Mieux, elle commence aussi à distinguer des vocalises dans la voix de son petit garçon, peut-être le début des mots. La plainte lancinante cède le pas. Et Noam dort. « *Avant, il luttait pour ne pas dormir. Il était très fatigué, énervé. Ce week-end, il a fait trois heures de sieste !* » ●●●

Noam, 5 ans,
avec ses parents,
à l'hôpital Necker,
le 20 juillet.



●●● Tout le monde revit à la maison, ses deux frères aînés, ses parents ; des sorties peuvent être envisagées, des moments partagés. Les examens médicaux le confirment. Deux mois d'alpélisib et les résultats sont déjà très encourageants.

Concentré d'humanité

Décidément, ce service, coincé au bout d'une aile défraîchie de l'hôpital Necker, est singulier. Un concentré d'humanité. Le pire et le plus beau, entre des murs gris et des néons trop blancs. D'un côté, l'injustice inouïe de la biologie, frappant au hasard des familles ordinaires, obligées de composer avec la monstruosité : celle des imaginaires, celle du rejet social et de l'incompréhension. Pourquoi moi ? De l'autre, ce que les êtres humains ont façonné de meilleur : le soin de l'autre, la sollicitude, l'excellence médicale, l'espoir. On pourrait avoir envie de fuir, mais on a envie de rester. Guillaume Canaud y est pour beaucoup : d'humeur égale, d'un rapport simple aux gens, rigoureux dans son expertise. Mais pas seulement lui. Il y a tous les autres. Les infirmières, dans leur blouse bordeaux, précises et disponibles. Et les secrétaires hospitalières. Anaïs, « La gosse » ; Hortense, « Rapido » ; et la doyenne, Isabelle, « Zaza la grosse », trente ans de service. Voix de fumeuse et lunettes à cordon, elle sait apaiser les patients inquiets et les aides-soignantes au

bout du rouleau. Un problème de planning ? Elle case l'IRM. Les nerfs qui lâchent ? Elle dégote un mouchoir et un verre d'eau fraîche.

Toutes trois sont la mémoire du service. Elles ont vu tant de petits patients mal foutus et apathiques revenir transformés au bout de quelques mois de traitement, sautillant, avec des airs d'enfants joyeux. Anziz, bonhomme amoché, arrivé à 5 ans en fauteuil avec une trachéotomie, abonné aux urgences et qui, deux ans plus tard, virevolte dans les couloirs de Necker, grimpe d'un fauteuil à un autre et embrasse son petit frère en riant.

Ou Aschandy, le « *petit miracle* ». C'est ainsi qu'on l'appelle dans le service. Une jolie gamine de 10 ans, souple et légère comme un félin. En 2017, quand elle arrive ici, elle est clouée dans un fauteuil roulant, paraplégique. Incontinent. Menacée par la progression sournoise de Cloves dans sa chair. Comme chez Emmanuel, une masse complexe s'était mise à lui comprimer la moelle épinière, la fillette perdait peu à peu ses facultés. « *Un matin, je l'appelle pour qu'elle vienne à la douche. Aschandy ? Aschandy, tu viens ? Elle ne répondait pas. Puis je l'entends me dire : "Maman, je peux pas me lever..."* » L'enfant a 4 ans. Sa mère, Jhovany, est complètement affolée. Elle l'emmène à l'hôpital, mais aux Antilles, où vit la famille, on ne peut rien pour un cas aussi grave.



La suite, c'est vrai, ressemble à un miracle. On la prend en charge à Necker, elle commence l'alpélib - c'est alors le tout début de l'aventure. Une semaine, deux semaines. Jhovany : « *Un après-midi, à l'heure du goûter, elle me dit : "Maman, je bouge les orteils." Je regarde, et oui, elle les bouge ! J'appelle tout de suite la pédiatre, qui me répond : "Ça, madame, c'est im-po-ssi-ble."* » La moelle épinière était certes comprimée, mais pas encore abîmée : à mesure que la masse graisseuse diminue, Aschantly retrouve des sensations puis, peu à peu, l'usage de ses jambes. La petite paraplégique se remet à marcher. Zaza s'en souviendra toute sa vie. « *Le jour où on l'a vue se lever de son fauteuil au milieu du service, tout le monde a pleuré, y compris Guillaume.* »

Les yeux de Sofia

C'est frappant ce 28 juin, à presque deux mois de traitement, Sofia a repris des airs de fillette. Son visage s'est apaisé. Ses traits se sont détendus, la peau

est plus rose, l'arrondi plus enfantin. Bien sûr, sous le pansement, son œil gauche est toujours boursouflé, et l'alopecie marquée sur le dessus du crâne lui donne toujours une allure un peu étrange. Dans les couloirs de Necker, elle déambule, le portable de sa maman en main et son sac en bandoulière. Comme toutes les petites filles, elle se déguise en dame. Et ça l'amuse beaucoup.

Ce jour-là, les médecins sont unanimes : le traitement montre des effets palpables. Notamment l'ophtalmologue, le docteur Romain Touzé. « *C'est spectaculaire, l'hypertrophie de l'œil gauche a diminué quasiment de moitié, il commence à rentrer dans l'orbite* », constate-t-il en comparant les signes cliniques avec la photo prise au printemps, un cliché difficilement soutenable d'une exophthalmie, œil tumescents, injecté de sang. Tout a dégonflé, Sofia pourra bientôt fermer la paupière, même si cet œil-là est trop abîmé pour être sauvé. Mais son œil droit, devenu brutalement aveugle, ●●●

Ce service de l'hôpital Necker est singulier. Le pire et le plus beau, entre des murs gris et des néons trop blancs. On pourrait avoir envie de fuir, mais on a envie de rester.



●●● recommence à voir. « *Sofia regagne du champ visuel, elle arrive à distinguer les couleurs. Cela veut dire qu'elle peut se déplacer à nouveau, se repérer dans l'espace.* » L'ophtalmo n'en revient pas. Un peu plus tôt, à la consultation de Guillaume Canaud, même émotion. Le professeur ausculte le corps de la fillette avec attention, constate des améliorations partout : aux yeux, bien sûr, sur la tension artérielle, mais aussi sur la peau, avec des angiomes plus clairs qui commencent à s'effacer. « *C'est très encourageant* », confie-t-il à la maman. Elle le pressentait, Giovanna. Car à la maison, Sofia va mieux. Elle ne prend plus aucun antalgique. Elle s'est remise à bien dormir la nuit, après des mois d'enfer, durant lesquels son œil la maintenait dans un éveil de souffrance. Sofia recommence à vivre. Et sa famille aussi.

Excellence et bouts de ficelle

Ici, on pratique une médecine sur mesure. Les liens entre l'hôpital et le laboratoire sont permanents. Ce matin-là, justement, Sandro Benichi, un jeune neurochirurgien de l'équipe, vient de terminer une biopsie dans la tumeur d'un malade. Le minuscule bout de tissu humain est un parchemin. Il contient la clé d'une énigme : celle d'une maladie génétique dont on ne comprend pas encore tous les mécanismes.

Avec une adresse infinie, il place le sésame dans un flacon puis l'achemine au labo, où il sera examiné, disséqué sous toutes les coutures : au microscope confocal – une machine à 300 000 € –, puis mis en culture pour que les cellules malades se multiplient et dévoilent leur modus operandi. Certaines seront aussi injectées sous la peau de souris pour étudier leur comportement dans l'organisme avant le traitement à l'alpélisib, puis après. « *Ce travail in vivo nous apporte des enseignements précieux*, explique Quitterie Venot, l'une des postdoctorantes. *Il a montré, par exemple, que l'alpélisib ne guérissait pas les patients : si on arrête, les malformations reprennent. C'est un traitement à vie.* »

En sept ans d'existence, le laboratoire, installé dans le département de biologie cellulaire de l'Inem, est passé de 3 à 20 personnes. Les champs explorés se sont élargis, au bénéfice des malades, bien sûr, mais aussi de la recherche fondamentale. Car dans ce centre d'excellence, publication après publication, les connaissances sur les maladies génétiques – qui concernent 3 millions de personnes en France – s'étoffent. L'équipe a les moyens de travailler. Les financements sont là : 25 millions d'euros de fonds publics et privés depuis la création du labo, en 2016 (lire l'encadré p. 28). De quoi susciter certaines jalouses, tant la compétition médicale est rude (lire p. 33). Mais, c'est un fait, ces recherches fascinent.

En sept ans, le laboratoire est passé de 3 à 20 personnes. Les champs explorés se sont élargis, au bénéfice des malades, mais aussi de la recherche fondamentale.

C'est tout le paradoxe. Car à quelques mètres de là, l'hôpital de jour se débat, lui, avec un manque de moyens. Un matin, dans le service, de grands draps jaunes sont étalés derrière un bureau pour pallier une fuite d'eau non réparée. Depuis des mois, il manque aussi deux infirmières, non remplacées après un départ à la retraite et un congé maternité. « *C'est à flux tendu, témoigne Isabelle Cabella, ladite Zaza. Moi, si j'ai 15 mails en retard, je vais gérer. Mais les filles en salle, c'est l'enfer. Elles doivent courir d'un patient à l'autre, d'un examen à l'autre. Elles me disent, mais non, tu ne peux pas me rajouter un malade... et moi de l'autre côté, j'ai le médecin qui attend ses résultats. Vous faites comment ?* »

Parfois, avec du stress et de l'énervement. Mais le plus souvent, avec de la débrouille et de l'entraide. Il suffit de regarder la docteure Giovanna Paternoster. Cette médecin italienne, qui travaille dans le service de neurochirurgie pédiatrique de Necker, opère les malformations crano-faciales les plus graves. Un travail à flux tendu là encore, exigeant et difficile. Mais pour Sofia, elle trouve toujours de la place dans son agenda surchargé. Chaleureuse, disponible, elle veille depuis des mois sur la famille Campochiaro. C'est elle qui traduit souvent la consultation du français à l'italien, s'occupe de l'hébergement, cherche le moyen d'alléger la facture pour ces jeunes Napolitains aux revenus modestes. Une fée sur le berceau de Sofia, qui n'en a pas eu beaucoup.

Soigner d'autres malades

L'une des dernières découvertes du laboratoire est spectaculaire. La publication, qui date de cet automne, concerne la myohyperplasie hémifaciale. Pas la maladie de Cloves, cette fois, mais un autre syndrome d'hypercroissance condamnant à la douleur et à la honte les enfants atteints : la moitié de leur visage est contractée, comme figée ; et sous les muscles, leur squelette se déforme. « *À Necker, nous suivions cinq jeunes patients en nous sentant très démunis : les traitements n'étaient pas satisfaisants, les interventions chirurgicales inefficaces.* » Le professeur Roman Khonsari, chirurgien maxillo-facial, est pourtant une référence dans son domaine. Cette fois encore, l'alpélisib a

TROIS QUESTIONS À...



Céline Curis, directrice du mécénat scientifique à la Fondation Bettencourt-Schueller

« LES FINANCEMENTS PUBLICS NE SUFFISENT PAS »

La Fondation Bettencourt-Schueller soutient de longue date les recherches du professeur Guillaume Canaud. Pourquoi ?

Le principal critère, c'est l'excellence de la recherche. Pour sélectionner les lauréats, nous nous appuyons sur notre comité scientifique et une expertise externe. Dès 2013, Guillaume Canaud a remporté notre prix jeune chercheur pour son travail sur l'insuffisance rénale (25 000 €) puis en 2019, un prix pour ses recherches sur le syndrome de Cloves (300 000 € sur trois ans). Un investissement destiné à comprendre les mécanismes qui sous-tendent le développement de cette maladie rare. À la Fondation, nous sommes également attentifs aux candidats ayant un double cursus médecin et chercheur, un atout important.

Dans la recherche française aujourd'hui, les soutiens publics ne suffisent pas ?

Non, et c'est particulièrement vrai dans le domaine « biologie-santé » – la recherche y est moins financée que dans les mathématiques ou la physique, par exemple. Il est donc important que des acteurs privés viennent compléter l'action de l'État. D'autant que les fonds publics peuvent être irréguliers. Il arrive que la Fondation « bouche les trous » entre deux financements, notamment lorsque des salaires de chercheurs sont en jeu, pour éviter de fragiliser les laboratoires. Nous veillons à nous adapter aux besoins.

Pouvez-vous nous donner un exemple ?

Nous avons créé le prix Impulscience, destiné aux chercheurs en milieu de carrière. Car c'est là, sans doute, que les besoins sont les plus importants : en France, il y a de l'argent pour démarrer et lorsque vous êtes un chercheur senior. Mais c'est plus difficile entre les deux. Or c'est une période décisive : un laboratoire doit tenir, faire ses preuves, publier, sans être encore reconnu. Chaque année, le prix récompense 7 chercheurs, à hauteur de 2,3 millions d'euros pour cinq ans.

tout changé. « *Au bout de deux à trois mois, on a vu les visages des enfants se détendre, s'assouplir, ce qui a été conforté par le modèle de souris.* » Le médecin cosigne la publication avec l'équipe de Guillaume Canaud (2). Une nouvelle victoire.

Pour ces cinq patients, la mutation PIK3CA était en cause, d'où l'efficacité de l'alpélisib. Mais au laboratoire du professeur Canaud, on cherche plus loin encore. On s'intéresse à d'autres gènes, de la famille RAS, activant les mêmes voies de signalisation dans les cellules – l'explication est pointue, mais derrière ces mutations KRAS, NRAS ou ...

(2) Publication du 15 septembre 2023 dans la revue Journal of Experimental Medicine.



Corentin Chollière,
27 ans, à l'hôpital
Necker, à Paris,
le 20 septembre.



●●● HRAS, et d'autres encore, il y a des malades bien réels. Des vies bouleversées. Des corps à l'épreuve et des âmes au défi.

Il y a Corentin Chollière, par exemple. 27 ans, cheveux courts, conducteur d'engins dans le bâtiment, près de Tours. Sa mutation à lui provoque une pathologie rare, la maladie d'Ollier, qui fait pousser dans son corps des tumeurs osseuses, appelées chondromes et enchondromes. Le gène en cause s'appelle IDH1. L'alpélisib n'est cette fois d'aucun secours, mais qu'importe : une nouvelle voie de recherche a été ouverte au labo. Corentin est ainsi le premier patient au monde à être traité pour cette indication avec de l'ivosidenib, jusque-là prescrit contre les leucémies. Encore un repositionnement de molécules, qui pourrait transformer radicalement la vie des malades d'Ollier.

La pathologie est impressionnante. Sous l'effet des chondromes, les os des doigts du jeune homme sont complètement déformés et, le long de sa cuisse, une immense cicatrice vient rappeler le calvaire qu'il a subi à partir de 3 ans : l'allongement de sa jambe, beaucoup plus courte que l'autre, au prix de douleurs « *atroces, à se taper la tête contre les murs* ». Il semble pourtant dur au mal, Corentin. En tout, une cinquantaine d'opérations pour tenter de remettre son pauvre corps d'équerre.

Mais le mal est aussi invisible. Dans son cerveau, trois lésions précancéreuses, des gliomes, commençaient à faire leur œuvre, avant que l'ivosidenib ne vienne stopper leur progression. Le traitement est efficace et pourrait prémunir ce père de trois enfants contre un cancer.

La vie de Sofia

Pour Giovanna Campochiaro, Sofia n'est pas ce petit être perdu et vulnérable confié aux mains des médecins. Elle n'est pas cet enfant difforme, moqué, suscitant la pitié – et peut-être pire, une irrépressible curiosité. Sa fille ? « *Elle est solaire, c'est une vraie petite Napolitaine, elle chante, elle danse ! Une guerrière. Je suis tellement fière d'elle.* » Dans son regard de mère, de la joie et le plus grand sérieux. Et on prend une grosse claque. Une bourrasque d'humanité. On s'en veut soudain d'avoir, comme tout le monde, réduit la petite à son apparence, à la première impression. Giovanna, elle, « *recommencera mille fois* » s'il le fallait. Sofia n'est pas un corps à soigner. C'est sa fille, son amour de fille. Pour autant, Giovanna ne tire pas de plans sur la comète. Elle voudrait juste que Sofia connaisse autre chose qu'une vie d'hôpital et de soins invasifs. Un peu moins d'analyses, d'attente angoissée, de pleurs déchirants à la ●●●

« La médecine moléculaire permet de vraies avancées, notamment en cancérologie »



Professeur Fabrice André, directeur de la recherche de l'Institut Gustave-Roussy (IGR), spécialiste des mécanismes moléculaires du cancer

Quel regard portez-vous sur les recherches de l'équipe du professeur Guillaume Canaud ?

Je suis très admiratif. Peu de chercheurs peuvent se targuer d'avoir, comme lui, trouvé un traitement pour des patients n'ayant aucune perspective thérapeutique. C'est une réussite rare, cela n'arrive pas tous les jours !

Quelles évolutions médicales récentes ont rendu possible cette découverte ?

Le développement de la médecine moléculaire. Auparavant, la médecine était largement empirique, fondée sur des observations. Prenez l'exemple de la pénicilline : on a observé l'action d'un champignon microscopique sur des bactéries. Nombre de médicaments de notre pharmacopée sont issus de cette approche empirique, consistant à tester l'effet des molécules à notre disposition sur des bactéries, des cellules cancéreuses... Aujourd'hui, avec la médecine moléculaire, l'approche est différente : on cherche à comprendre l'origine et le fonctionnement de la maladie, pour trouver des médicaments qui bloquent le mécanisme ainsi identifié.

C'est un vrai changement de paradigme...

Oui. Et cette stratégie est désormais au cœur de nombreuses unités de recherche, celle de Guillaume Canaud et de beaucoup d'autres, à l'Inserm, Gustave-Roussy, Pasteur, Curie, etc. On agit aussi à l'échelle du patient. L'enjeu est de caractériser précisément les mécanismes moléculaires à l'œuvre chez la personne malade. C'est une médecine personnalisée.

Pourtant, cette approche n'est pas complètement nouvelle ?

Non, mais elle s'est fortement accélérée avec les progrès de la technologie moléculaire : aujourd'hui, vous pouvez séquencer le génome d'une personne en quelques jours, alors qu'il fallait plusieurs années auparavant. Et donc trouver la ou les mutations génétiques qui posent problème. Cela étant dit, attention : la médecine personnalisée n'a pas vocation à concerner tout le monde. Pour les maladies communes, vous n'en avez pas besoin. En revanche, c'est très intéressant pour les cancers résistants ou les maladies rares, comme celles dont s'occupe Guillaume Canaud.

On identifie les mutations génétiques en cause et on les bloque. Avec tout de même deux grands défis.

Lesquels ?

D'une part, il faut être certain du lien de causalité entre l'altération observée dans les gènes et la maladie – à cet égard, les manipulations de laboratoire peuvent être complexes. D'autre part, il faut être capable de « designer » le médicament qui va bloquer la ou les mutations, notamment grâce à l'intelligence artificielle. En cancérologie, c'est majeur : on parvient à atteindre de façon très fine et spécifique la forme mutée de la protéine, donc à limiter les effets secondaires.

Cette médecine personnalisée est-elle très chère ?

Certains traitements sont chers, mais pour appréhender de façon pertinente le coût de cette médecine de précision, il faut regarder les choses de façon globale. Car elle permet aussi, dans de nombreux cas, une désescalade thérapeutique et des traitements plus courts. Donc moins chers. Il faut avoir une vue d'ensemble.

porte du bloc. Tout fait tellement peur. Elle demande juste ça. Que Sofia puisse jouer au square, grimper sur l'aire de jeux. Qu'elle retrouve la vue, d'un œil au moins. Qu'elle ait des proches autour d'elle lorsqu'elle va grandir. Son père, Antonio, dit qu'il a une « *relation merveilleuse avec (sa) fille* », qu'elle a envie de vivre. Il y a peu, la petite a attrapé la jambe de sa mère et lui a dit : « *Maman, tu pourrais faire le docteur, pour aider les enfants.* » Ce jour-là, pendant l'interview dans un bistrot près de l'hôpital, le café est resté dans les tasses. Personne n'a pensé à le boire.

Aujour le jour

Fin septembre, Giovanna et Sofia sont retournées à Necker pour des examens, accompagnées de sa tante. La petite fille, avec son pansement coloré sur l'œil et ses mini-couettes, a retrouvé le bureau aux murs blancs. Mais en étant bien différente de la petite patiente somnolente du mois de mai. Méconnaissable, même : une vraie pipelette, qui raconte des histoires, joue avec sa bouteille de Pepsi et interpelle le « *dottore* ». À cinq mois de traitement, son bilan médical est toujours très bon : moins de pression artérielle, des angiomes qui s'estompent, une meilleure vascularisation du cerveau. Son œil gauche a encore dégonflé, il cicatrise. C'est saisissant. En auscultant l'enfant, Guillaume Canaud répète, presque incrédule lui-même : « *C'est mieux, beaucoup mieux, regardez... C'est impressionnant.* »

Giovanna, elle, est toujours inquiète. La vue de l'œil droit revient, mais trop doucement – elle avait placé tellement d'espoirs dans les premiers progrès. « *On ne peut pas être serein avec cette maladie.* » Mais elle a confiance dans les médecins de Necker. Quelques jours après, de retour à Naples, elle a envoyé un message sur WhatsApp. La photo de son profil la montre avec Sofia, le jour de son baptême, habillée d'une belle robe blanche avec une ceinture rose. Ses parents l'entourent au milieu de ballons dorés, de bougies et de dragées. Une photo banale, qui dit que la vie continue. Dans son message, elle a écrit : « *Sofia va bien. Maintenant, on peut se promener au parc, je lui tiens la main parce qu'elle ne voit pas bien. Mais on s'amuse, on se fait des blagues. Pour son père et moi, c'est ça, le bonheur.* »



Un grand merci à Guillaume Goubert pour sa traduction des propos en italien.

POUR ALLER PLUS LOIN

Un podcast

Retrouvez les coulisses de ce reportage, du printemps à l'automne 2023, dans notre podcast, « *L'envers du récit* », sur la-croix.com

Un livre



Qui a tué Cloves ? Histoire d'une découverte hors norme
Axel Sénéquier, Hygée Éd. (2021), 228 p., 12 €

Un consortium de recherche

Cosy (« *Cure Overgrowth Syndromes* », en anglais) est un consortium dédié à la recherche sur les syndromes d'hypercroissance dysharmonieuse, fondé en 2019 dans le cadre des programmes d'investissement d'avenir. Financé pour cinq ans par l'Agence nationale de la recherche, il compte 11 organisations, impliquant à la fois des scientifiques, des généticiens, des médecins et des industriels, avec pour objectif d'améliorer concrètement le quotidien des patients.

Pour en savoir plus : rhu-cosy.com

Des associations

Plusieurs fondations et associations apportent des enseignements précieux sur les maladies rares. Elles accompagnent les patients, mènent des actions de plaidoyer et financent, pour certaines, des projets scientifiques. Parmi elles :

- L'Alliance maladies rares : alliance-maladies-rares.org
- La Fondation maladies rares : fondation-maladiesrares.org
- L'association syndrome de Cloves : facebook.com/AssociationSyndromedeCloves
- L'association M-CM France (syndrome de macrocéphalie-malformation capillaire) : m-cmfrance.com