

FILIERE MHEMO

MALADIES HEMORRAGIQUE CONSTITUTIONNELLES

FICHE D'IDENTITE

Animateur : Pr Claude NEGRIER jusqu'au 30/09/2021

Pr Sophie SUSEN à partir du 01/10/2021

Chef(fe) de projet : Stéphanie RINGENBACH

Etablissement d'accueil : Hospices Civils de Lyon - 3 Quai des célestins - 69229 LYON Cedex 02

CHU de Lille - 2 avenue Oscar Lambert - 59037 LILLE Cedex

Site internet : <https://mhemmo.fr/>

ORGANISATION

La filière MHEMO regroupe les acteurs œuvrant dans le domaine des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHC).

La filière MHEMO s'appuie sur FranceCoag (FC), un dispositif national de surveillance et de recherche dédié aux patients vivant en France avec une maladie hémorragique constitutionnelle, financé par le Ministère en charge de la Santé. FranceCoag est une évolution de dispositifs antérieurs à la structuration en filière de santé et repose sur un réseau d'acteurs qui anime le suivi de cohorte et entretient la base de données. Les centres participants sont au nombre de 34, assurant une couverture nationale quasi exhaustive. Les pathologies incluses dans FranceCoag décrivent tous les déficits héréditaires en protéine coagulante et vont prochainement s'étendre aux pathologies plaquettaires afin de représenter l'ensemble du périmètre des personnes prises en charge au sein de la filière MHEMO.

La filière est pilotée par une **équipe projet bi-site localisée aux Hospices Civils de Lyon et au CHU de Lille**, responsable du bon fonctionnement de la filière et de la mise en œuvre des orientations validées par les trois organes de gouvernance.

La coordination de la filière assurée depuis sa création en 2014 par Pr Claude NEGRIER (Hospices Civils de Lyon) a été transférée au 1^{er} octobre 2021 au Pr Sophie SUSEN du CHU de Lille. Une co-coordination de la filière a été assumée par ceux-ci dès la labellisation de 2019 permettant ainsi une continuité dans la gestion des missions de la gouvernance et des actions du projet à 5 ans.

Le Bureau est une des instances décisionnaires de la filière qui contribue à son animation. Il se réunit une fois par mois en téléconférence. Il a pour mission de respecter les engagements de la filière, garantir les échanges entre la filière et la DGOS, veiller à l'attribution et à l'usage adapté des ressources aux activités et aux projets de la filière, assurer la gestion financière, établir les bilans d'activité, élaborer et veiller au respect de la charte de fonctionnement. Il est composé des coordonnateurs des 3 CRMR, de la présidente de FranceCoag, du président de l'Association française des hémophiles (AFH) et de la cheffe de projet de la filière.

Le Conseil scientifique MHEMO –FranceCoag (CS-MHEMO-FC) est un organe représentatif des différents acteurs de la filière, de FranceCoag et, de façon équitable, des trois centres de référence. Ses missions sont :

- Suivi épidémiologique et veille sanitaire : Proposition des orientations scientifiques aux comités de pilotage (COFIL) MHEMO et FC
- Favorisation et dynamisation de la recherche (fondamentale, translationnelle, clinique, épidémiologique et en SHS) sur les MHC
- Examen et avis sur les saisines de FC
- Réflexion concernant la constitution ou l'entretien d'une collection d'échantillons biologiques.
- Stratégie de collaboration MHEMO et FC avec les autres dispositifs de suivi de cohorte nationaux ou internationaux (EUHASS, ISTH, EurobloodNet, Pednet, FMH ...).

Le Comité de pilotage (COFIL) est un organe représentatif des différents acteurs de la filière et, de façon équitable, des trois centres de référence. Ses missions sont :

- ✓ Prise en charge médicale et médicosociale
 - Assurer la continuité des soins et faciliter le lien ville-hôpital (développement d'un carnet de suivi numérique, amélioration de l'accueil aux urgences et accompagnement dans la période de transition enfant/adulte)
 - Promouvoir le développement de l'ETP et veiller au partage des outils à l'ensemble des centres
 - Soutenir l'accompagnement des patients dans leur environnement : prise en charge médico-sociale, inclusion dans la société et amélioration de l'autonomie
 - Proposer des pistes de réflexion concernant l'évolution des pratiques et des stratégies thérapeutiques en lien avec d'autres disciplines et le CS MHEMO- FC
 - Promouvoir une réflexion éthique de la prise en charge et du soin.
 - Participer aux actions visant à réduire l'errance et l'impasse diagnostiques décrites dans les paragraphes 1.4 et 1.7 du PNMR 3.
- ✓ Communication, promotion et formation
 - Développer les outils de formation et d'information sur le site WEB de MHEMO
 - Promouvoir la filière et ses actions lors d'événements nationaux et internationaux
 - Promouvoir la « recherche » auprès des patients
 - Mettre à disposition des documents de consensus sur les bonnes pratiques de prise en charge.
- ✓ Evaluation du fonctionnement de la filière :
 - Participer au processus d'évaluation du fonctionnement de la filière

Ces 2 derniers organes se réunissent 2 ou 3 fois par an en présentiel ou en téléconférence.

Cette structuration en 3 organes permet de maintenir les interactions mises en place lors de la constitution de la filière MHEMO (PNMR2) et de rassembler au sein de la filière, les activités du périmètre proposé par le PNMR3.

PERIMETRE

L'association des 3 centres de référence « Centre de Référence de l'Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH) », « Centre de Référence de la Maladie de Willebrand (CRMW) », et « Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles (CRPP) » en une filière de santé des maladies hémorragiques constitutionnelles est justifiée par :

- La communauté des pathologies concernées : maladies ayant un syndrome hémorragique de gravité variable pouvant survenir dans un contexte familial
- L'identité des équipes médicales : la plupart des équipes médicales sont des CRC-MHC, CT-MHC et des consultations d'hémostases identifiées, formées à tous types de désordre de l'hémostase
- L'existence de plateformes génétiques communes, le réseau GENOSTASE
- Le partage d'objectifs de recherche identiques ou du moins très voisins
- La similitude des études épidémiologiques qui s'appuient sur une base de données commune : FranceCoag

- La présence d'une association de patients unique, l'Association française des hémophiles (AFH), qui accompagne tous les patients et proches concernés par des maladies hémorragiques constitutionnelles

COMPOSITION

La filière MHEMO regroupe les acteurs œuvrant dans le domaine des maladies hémorragiques constitutionnelles :

- 3 centres de référence coordonnateurs, 7 centres de référence constitutifs et 30 centres de ressources et de compétences
- 6 centres de traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles
- 17 laboratoires de biologie moléculaire constituant le réseau GENOSTASE, réseau national des laboratoires réalisant l'analyse génétique des maladies constitutionnelles de la coagulation, de la fibrinolyse et des pathologies plaquettaires
- 35 laboratoires d'hémostase spécialisée
- 13 unités de recherche
- 7 sociétés savantes
- Une association de patients : Association Française des Hémophiles (AFH) qui regroupe les patients présentant une hémophilie, une maladie de Willebrand, une pathologie plaquettaire ou un autre déficit rare
- 4 associations représentant les professionnels de santé (médecin, infirmier, pharmacien et kinésithérapeute)
- Une base de données support de la cohorte nationale prospective pour les études épidémiologiques et de recherche : FranceCoag

Figure n°1 : Cartographie des centres rattachés à la filière MHEMO

CENTRES DE RÉFÉRENCE, CENTRES DE RESSOURCES ET DE COMPÉTENCES ET CENTRES DE TRAITEMENT

📍 Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation
Centre de Référence site coordonnateur
Pr Yesim Dargaud, HCL – Lyon

📍 Maladie de Willebrand
Centre de Référence site coordonnateur
Pr Sophie Susen, CHRU-Lille

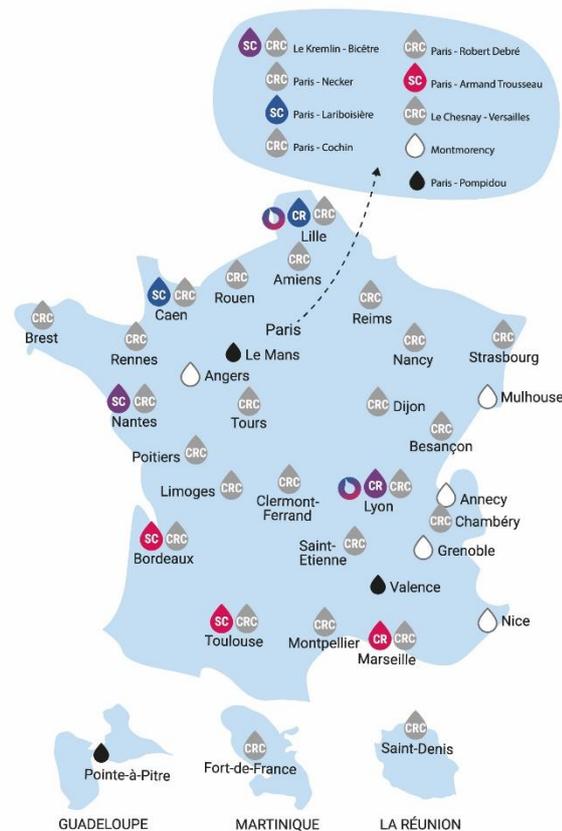
📍 Pathologies plaquettaires constitutionnelles
Centre de Référence site coordonnateur
Pr Marie-Christine Alessi, APHM - Marseille

📍 Site hébergeur des activités de la filière MHEMO
CR site coordonnateur du Centre de Référence
SC Site Constitutif du centre de référence

📍 CRC-MHC Centre de Ressources et de Compétences - Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

📍 CT-MHC Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
(ex CTH du PNDS - Hémophilie et affections constitutionnelles de l'hémostase graves - HAS - janvier 2007)

📍 Autre structure



ACTIONS ISSUES DU PNM3 REALISEES PAR

LA FILIERE MHEMO EN 2021

Axe 1 : REDUIRE L'ERRANCE ET L'IMPASSE DIAGNOSTIQUES

- **Action 1.2 : Structurer l'offre de diagnostic génétique et non génétique**

Avec notamment l'appui de l'Agence de la Biomédecine (ABM) et d'Orphanet.

- **Action 2 « NGS » de l'axe 2 Recherche du projet à 5 ans**

Le groupe de travail NGS/Génomique de la filière MHEMO créé en 2019 s'est réuni 3 fois en 2021. Ce groupe de travail est composé de biologistes appartenant au groupe Genostase et de médecins spécialisés dans les 3 pathologies de la filière (Hémophilie, Maladie de Willebrand et Pathologies Plaquettaires)

Un recensement et une synthèse de l'activité 2019 des laboratoires réalisant le diagnostic des anomalies moléculaires des pathologies de l'hémostase en France a été effectué en se basant sur les rapports d'activité annuels que les laboratoires doivent envoyer à l'agence de biomédecine. 20 000 analyses moléculaires post-natales pour les gènes F8, F9, VWF, F7, F10, VCORC1, GGX et pour 77 gènes plaquettaires ont été effectuées en 2019. Quelques cas de DPN qui restent néanmoins essentiels pour la prise en charge de certaines grossesses ont également été effectués. Ce bilan d'activité représentant un volume de travail conséquent a été présenté à la filière d'une manière synthétique avec des données supplémentaires d'analyses post-génomiques (minigène, séquençage d'ARN, expression de mutants ex vivo, ...) lors de la journée filière MHEMO du 25 juin 2021. Il est prévu de faire un nouveau recensement de l'activité 2022 début 2023.

- **Action 1.3 : Définir et organiser l'accès aux plateformes de séquençage à très haut débit du PFMG 2025.**

La filière MHEMO via le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires (CRPP) a répondu à l'appel d'offre de la HAS pour la soumission d'une candidature de pré-indication, dans le cadre du PFMG 2025, pour des patients atteints de Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles (PPC). Le but des pré-indications du PFMG2025 est de valider l'apport du séquençage du génome complet sur le plan diagnostique dans la pathologie considérée.

La pré-indication PPC pour le PFMG 2025 a été acceptée en janvier 2020, avec un nombre de patients estimé à une dizaine par an. La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'amont évalue les dossiers des patients éligibles en fonction des critères définis pour la pré-indication, et la première a eu lieu le 10/03/2020 ; au 31/12/2021, 13 dossiers y ont été présentés et 10 ont été acceptés. Les patients concernés ont ou vont donc bénéficier d'un séquençage de génome entier.

En 2022, la filière MHEMO a demandé une extension de la pré-indication PPC au « syndrome hémorragique inexplicable », qui a été validée par la HAS. Un « syndrome hémorragique inexplicable » se définit par l'existence chez un patient d'un syndrome hémorragique, pour lequel les investigations biologiques et/ou moléculaires se sont révélées négatives, alors que ce syndrome, perdurant dans le temps, voire familial, évoque pourtant une origine constitutionnelle ; aucun diagnostic formel n'a donc pu être posé pour l'instant pour ces patients.

La première RCP de cette pré-indication étendue, dénommée « Impasse diagnostique », a eu lieu le 15 Mars 2022. L'objectif de la RCP « Impasse diagnostique » est d'identifier, chez des patients ayant cette symptomatologie hémorragique inexplicable, des anomalies moléculaires qui n'auraient pas été détectées par les techniques de génotypage habituelles, via un séquençage de génome sur l'une des deux plateformes nationales de séquençage Sequoia ou Auragen du PFMG 2025, permettant ainsi de poser un diagnostic.

▪ **Action 1.4 : Mettre en place un observatoire du diagnostic.**

Action 2 Bases de données et BNDMR de l'axe 1 « Diagnostic et prise en charge » du projet à 5 ans

- En 2021, 6 centres MHEMO ont été formés (Dijon, Bordeaux, Lyon, Reims, Rennes, Chambéry) à BaMaRa. Il faut aussi savoir que, pour les centres de MHEMO, en 2021, l'APHP, l'APHM, les HCL et le CHU de Lille utilisent leur DPI pour la saisie de l'activité Maladies Rares. Au 10/08/2021, 34 des centres de MHEMO avaient des données dans BaMaRa. Cependant certains centres avaient effectué des saisies dans leurs DPI qui ne parvenaient pas encore à remonter dans BaMaRa.

▪ **Action 1.5 : Organiser et systématiser les réunions de concertation pluridisciplinaires.**

Action 9 RCP de l'axe 1 « Diagnostic et prise en charge » du projet à 5 ans

- Organisation et systématisation des réunions de concertation pluridisciplinaires permettant d'assurer un accès équitable à l'expertise
- Les 3 centres de référence de la filière MHEMO (CRH, CRMW et CRPP) organisaient régulièrement des RCP sous forme de visioconférences/téléconférences. Ces RCP ne répondaient pas strictement aux critères définis par la HAS. Cependant elles offraient, aux cliniciens ou aux médecins prescripteurs, l'opportunité d'être conseillés ou orientés de façon collégiale dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de certains patients. La formalisation de ces RCP étant prioritaire, il a été décidé de mettre à disposition des 3 centres de référence un outil web de RCP répondant aux critères de la HAS.
- Un partenariat avec SARA a été mis en place, ce qui a permis d'entamer un processus de déploiement des RCP de la filière MHEMO. Parallèlement, la filière MHEMO pilote en collaboration avec la filière MUCO-CFTR, un groupe inter-filières « RCP » associant 14 FSMR ayant choisi l'outil de RCP « SARA ». Deux chargées de mission assurent : 1) l'organisation de sessions de formation ; 2) l'accompagnement des filières (hotline,...) ; 3) la participation à la première RCP test des filières formées. Un Comité Utilisateur inter-filières composé d'un représentant opérationnel par filière, des chargées de missions inter-filières et de l'équipe SARA a également été créé.
- Pour assurer cet accompagnement la filière MHEMO a continué à déléguer 10% du temps de sa chargée de mission RCP pour ce travail en inter-filières (1 rendez-vous par quinzaine avec SARA et réponses aux demandes des différentes filières).
- Un groupe de travail animé par les 2 chargées de mission inter-filières a été créé pour le déploiement de l'utilisation des cartes e-CPS pour la connexion à l'outil SARA.
- En 2020, toutes les RCP de la filière MHEMO prévues avaient été déployées : RCP Hémophilie et déficits rares, RCP Maladie de Willebrand, RCP Hémorragies digestives (pour toutes les maladies hémorragiques constitutionnelles), RCP Pathologies plaquettaires et RCP Génomique plaquettes (RCP d'amont aux plateformes de séquençages du génome entier).
En 2021, la RCP d'amont aux plateformes de séquençages du génome entier est étendue à toutes les maladies hémorragiques constitutionnelles de la filière MHEMO. Elle répond à des problématiques d'impasse diagnostique, avec une fiche « patient » qui correspond au guide impasse diagnostique BaMaRa de la filière : la RCP Impasse diagnostique.

▪ **Action 1.7 : Confier aux CRMR, avec l'appui des FSMR, la constitution d'un registre national dynamique des personnes en impasse diagnostique à partir de la BNDMR.**

Pour élaborer le guide de l'impasse diagnostique et la définition des items complémentaires, le groupe de travail Impasse Diagnostique s'est réuni 8 fois en 2021 (21/01, 11/02, 01/03, 15/03, 26/03, 22/09, 11/10, 15/11).

Le guide de l'impasse diagnostique a été envoyé à tous les responsables de centre en décembre 2021 et mis à disposition sur le site Internet de la filière. Fin 2021, les items complémentaires demandés par la filière en mars 2021 n'avaient pas été fournis par la BNDMR. La filière a bien sûr participé à la réunion annuelle de l'observatoire du diagnostic en octobre.

En 2021, le nombre d'impasse diagnostique déclarés par chaque centre est de 15 cas en moyenne. Les disparités sont importantes car ce chiffre varie entre un minimum de 0 et un maximum de 114. De plus cette moyenne n'a pas pu être calculée de façon exacte, puisque, pour les centres ayant moins de 10 cas, la BNDMR indique comme valeur <10, il a donc été décidé d'affecter de façon arbitraire la valeur de 5.

Axe 3 : PARTAGER LES DONNEES POUR FAVORISER LE DIAGNOSTIC ET LE DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

▪ **Action 3.1 : Déploiement de la BNDMR dans les CRMR/CRC/CCMR en lien avec les systèmes d'information hospitaliers.**

En 2021, des contacts ont été pris avec le chargé de mission Collemara à Lyon par mail et téléphone (3 réunions). Le guide utilisateur Collemara a été récupéré par la filière. Pour l'APHP, une formation du chargé de mission à la fiche M.R d'Orbis a été effectuée le 17/02/2021, et le support utilisateur a été aussi récupéré. Par ailleurs, un mini dictionnaire de traduction BaMaRa/Collemara/Orbis/Sillage a été écrit par la chargée de mission de la filière.

Plusieurs problèmes de remontées des fiches maladies rares des DPI ont été relevés par plusieurs centres : problème des non malades, le champ facultatif « consanguinité » non renseigné qui se transformait en « non consanguin », le champ facultatif « traitement médicamenteux » non renseigné qui se transformait en « traitement médicamenteux à NON ».

Un suivi de la file active et des cas d'impasse diagnostique a aussi été effectué à partir du mois de juin par la filière.

De nombreuses conventions ont été mises en place avec les plateformes d'expertises maladies rares afin de soutenir des centres de MHEMO dans la saisie des données de maladies rares dans BaMaRa (APHP Centre, Pays de la Loire, Bretagne). Un suivi à distance par la filière a été assuré en collaboration avec le personnel saisissant les données dans BaMaRa de ces plateformes. Par ailleurs, une collaboration avec la filière MCGRE via une convention de reversement a aussi été mise en oeuvre pour le recrutement d'un ARC mutualisé pour les CH de St Etienne, Grenoble et Lyon. Le suivi de l'ARC a été effectué par la filière MHEMO chaque semaine pendant 6 mois. Un suivi des évolutions de l'outil, une aide à l'envoi des données, une aide à la gestion des rejets a été effectuée avec la plateforme d'expertise lilloise Plemara.

Axe 4 : PROMOUVOIR L'ACCES AUX TRAITEMENTS DANS LES MALADIES RARES

« Disposer d'un état des lieux, régulièrement mis à jour, des thérapeutiques (médicaments, dispositifs médicaux, traitements non médicamenteux) proposées aux malades dans le traitement des maladies rares ».

▪ **Action 4.1 : Utiliser de façon plus systématique les mécanismes d'évaluation d'amont déjà existants afin d'accélérer l'enregistrement des médicaments et des dispositifs médicaux.**

La filière MHEMO contribue à évaluer les médicaments en participant activement aux essais cliniques multicentriques internationaux. Les bons niveaux d'inclusion et la qualité du recueil des données nous permettent d'être un pays attractif et démontrent ainsi notre dynamisme.

La récente réforme de l'accès aux médicaments nous offre désormais l'opportunité d'offrir un cadre réglementaire simplifié pour faire bénéficier les patients de médicaments en dehors des essais cliniques.

Diverses situations sont fréquemment observées dans notre filière :

- Celle d'un médicament bénéficiant d'une AMM mais pas d'indication dans une situation clinique jugée pertinente (accès compassionnel)

Historiquement, l'usage d'eptacog alfa (NovoSeven®) en prophylaxie au long cours a fait l'objet d'une Recommandation Thérapeutique d'Utilisation (RTU) depuis 2017. Les médecins de la filière MHEMO effectuent les démarches d'inclusion auprès du laboratoire Novonordisk afin que les données des patients soient intégrées au registre de la RTU dès l'initiation du traitement.

Plusieurs situations cliniques peuvent désormais, relever d'une demande d'accès compassionnel au sein de notre filière. A titre d'exemple, nous pouvons citer : 1) l'intérêt d'eptacog alfa (NovoSeven®) chez certains patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann et à haut risque d'immunisation anti-GPIIb-IIIa, telles que les femmes en âge de procréer et les patients atteints de Thrombasthénie de Glanzmann de type 1. Le Dr Roseline d'Oiron travaille à la rédaction d'un argumentaire en se basant sur les résultats d'une enquête nationale menée par Dr Mathieu Fiore (CRPP) ayant recensé les pratiques, les données du registre européen GTR et les conséquences de l'immunisation post transfusion plaquettaire chez la femme en âge de procréer. 2) Autre exemple, nous pouvons citer l'usage d'emicizumab (HEMLIBRA®) dans le traitement hémostatique de l'hémophilie acquise et de la maladie de Willebrand de type 3. Si nous constatons que ces utilisations augmentent, nous solliciterons l'ANSM, afin d'étudier la pertinence de l'octroi d'un cadre de prescription compassionnelle, voire d'une Autorisation d'Accès Compassionnel. Pour ces deux options, les professionnels de la Filière MHEMO s'engagent à renseigner les données cliniques dans les registres ad hoc.

- Celle d'un médicament ne bénéficiant pas d'une AMM mais présumé innovant et pour lequel les données cliniques sont en cours de recueil :

Il s'agit de médicaments dont les essais cliniques sont en cours et qui présentent un intérêt pour une indication non couverte par les thérapeutiques. A titre d'exemple, la filière MHEMO a interagit avec l'ANSM au sujet de l'utilisation d'un anti TFPI, le concizumab en cours d'évaluation clinique chez deux patients présentant une hémophilie B avec inhibiteur.

- Celle d'un médicament mis à disposition dans un autre contexte :

Une procédure d'importation a permis de mettre à disposition de patients français présentant un déficit en Facteur X, le Facteur X plasmatique (COAGADEX), médicament ayant obtenu une AMM européenne et bénéficié d'un avis de la Commission de transparence de la HAS (ASMR III). Actuellement une patiente bénéficie de ce traitement dans le cadre de l'autorisation d'importation dans l'attente du prix, de la parution des agréments au Journal Officiel.

Par ailleurs on peut rapprocher de ces situations la collaboration importante avec la filière MHEMO, le CRH, l'AFH, l'ANSM et la DGS rendue nécessaire lors de la modification des modalités de mise à disposition d'emicizumab (HEMLIBRA®) en juin 2021 avec l'octroi d'un double circuit de dispensation en pharmacie d'officine et à l'hôpital. Cette collaboration initiée par la filière a conduit à la formalisation d'un processus encadrant ces changements. a. Ainsi, une formation institutionnelle (HEMOPHAR) destinée aux pharmaciens d'officine a été conçue. Une étude nationale va permettre d'évaluer ce nouveau dispositif à l'échelle nationale. Une réflexion se poursuit avec les mêmes acteurs pour l'élargissement de cet accès à la pharmacie d'officine pour les autres facteurs de la coagulation.

- **Action 4.2 : Créer un observatoire des traitements placé au sein des comités consultatifs multidisciplinaires d'évaluation (gouvernance bureau/copil) dans chaque filière de santé maladies rares.**

Les premiers échanges au sujet de la mise en place de l'Observatoire du médicament ont eu lieu au sein du Bureau MHEMO en 2020. En 2021 cette action a été abordée lors de deux réunions du bureau en mars et en juin. Elle a été présentée aux membres de la filière par le pharmacien référent lors de la journée nationale qui s'est déroulée le 25 juin 2021. Puis le 21 octobre 2021, une réunion dédiée à cette thématique a permis d'identifier les premières étapes à mettre en œuvre, les besoins humains comme le recrutement d'un temps partiel de pharmacien ainsi que les molécules actuellement utilisées hors AMM. La méthodologie prévoit d'identifier a priori les situations cliniques pour lesquelles l'utilisation d'un médicament hors AMM est envisagée pour chaque centre de référence de la filière. Une veille bibliographique exhaustive des cas traités est effectuée permettant d'analyser les références les plus pertinentes qui seront intégrées au dossier médical via la fiche de RCP. Les

fiches de RCP pour chaque Centre de référence ont été adaptées afin d'intégrer les informations relatives à l'observatoire du médicament. Chaque usage hors AMM est soumis à l'avis de la RCP ad hoc, une fois l'avis rendu la fiche RCP est intégrée dans le dossier médical. Ainsi, les utilisations de Vonicoq alfa (VEYVONDI®) en prophylaxie au long cours ont été analysées au cours des RCP du Centre de référence de la maladie de Willebrand. Des critères de validation de cette indication ont été identifiés.

▪ **Action 4.3 : Générer des connaissances en vie réelle pour renforcer la connaissance des médicaments bénéficiant d'une AMM pour une ou plusieurs indications dans le traitement de maladies rares et mettre en place une organisation nationale du suivi en vie réelle des médicaments.**

Au plan national, l'une des missions du dispositif FranceCoag est d'apporter des connaissances observationnelles en vie réelle de l'utilisation des médicaments spécifiques aux maladies hémorragiques constitutionnelles. A ce titre plusieurs études ont été poursuivies ou initiées en 2021.

Une mise à jour régulière de l'avancée des saisines soumises à FranceCoag est disponible sur le site suivant : <https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/html/accueil.html>

Le rapport annuel FranceCoag disponible sur le site web de la base reprend des informations agrégées de l'activité des centres, des files actives des personnes incluses et des recours aux traitements substitutifs ou non substitutifs. (https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/html/rapports_annuels.html)

Les principales analyses initiées ou conduites en 2021 en lien avec les médicaments utilisés par les personnes incluses dans FranceCoag ont été :

- Une analyse descriptive de l'utilisation et de l'efficacité en vie réelle du FVIII recombinant à longue durée d'action rFVIII Fc a fait l'objet d'une saisine validée par le CS-MHEMO-FC en septembre 2019 et d'une contractualisation en assurant le financement. Les analyses ont nécessité une revue des données en 2 temps avant finalisation d'un rapport des résultats (juillet 2021) et un manuscrit est en cours de développement.
- La HAS a formulé à FranceCoag une demande d'informations complémentaires sur l'utilisation de l'emicizumab en vie réelle sur un groupe d'âge inférieur à 12 ans, à ce jour très peu étudié dans les phases d'études cliniques préalables à l'AMM. Le protocole prospectif sur 5 ans HEPIC (étude de post-inscription Hemlibra® chez patients sans inhibiteur) a été spécifiquement développé et a reçu un avis favorable du CS-MHEMO-FC en février 2021. Une contractualisation a été finalisée.
- Une saisine a été transmise à FranceCoag pour étudier les données rétrospectives en vie réelle des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteur. L'étude EMHIRA (Etude non interventionnelle descriptive, rétrospective à partir des données du dispositif FranceCoag chez les patients hémophiles A avec inhibiteur anti-facteur VIII traités par Hemlibra®) a été développée et a reçu l'avis favorable CS-MHEMO-FC en juillet 2020. Les analyses ont débuté après contractualisation et un rapport d'analyse a permis de soumettre plusieurs résumés à des congrès scientifiques en 2022 sur les premiers résultats. L'écriture du manuscrit va se poursuivre en 2022.
- Une saisine a été instruite en mars 2021 sur les personnes avec déficits en facteur X (FX) sévères inclus dans FranceCoag, avec un focus spécifique sur les besoins en traitements substitutifs. Ces informations ont permis d'évaluer les besoins médicamenteux et en particulier ceux des patients recevant une prophylaxie, au préalable de l'introduction d'un concentré en FX.

Enfin le CRH travaille actuellement pour proposer des items de suivi au long cours/ à vie, pour les patients qui bénéficieront de la thérapie génique de l'hémophilie

▪ **Action 4.4 : Mieux encadrer les pratiques de prescriptions hors-AMM**

« Organisation d'une enquête confiée aux filières de santé maladies rares (FSMR) et aux centres de référence maladies rares (CRMR/CCMR/CRC) permettant de pré-identifier et prioriser les indications et spécialités candidates à une RTU ».

L'encadrement des prescriptions hors AMM ne peut se faire que sur la base d'une démarche concertée de l'ensemble des acteurs concernés, médecins, pharmaciens hospitaliers, tutelles. Cet encadrement doit s'adresser

à la fois à l'usage intra hospitalier et ambulatoire de ces médicaments qu'il soit dans un contexte de rétrocession ou de pharmacie d'officine. L'aide apportée aux professionnels quant à la formalisation des différentes démarches est également un point clé de réussite comme l'aide bibliographique, l'accompagnement vis-à-vis des procédures administratives d'autorisation d'accès compassionnel ou d'accès précoce. Enfin, un retour d'information sur l'évolution des données scientifiques, médicales et réglementaires vis-à-vis des AMM est également souhaité. Ce sont précisément les démarches que va effectuer la filière MHEMO.

Axe 5 : IMPULSER UN NOUVEL ELAN A LA RECHERCHE SUR LES MALADIES

▪ **Action 5.2 : construction de l'EJP et participation des équipes françaises** (Recensement des CRMR et des FSMR impliqués dans l'EJP-RD).

Afin de déterminer les possibilités d'intégration de MHEMO dans le programme EJP-RD, MHEMO a participé à plusieurs réunions au cours de l'année 2021 :

- "Alignment of national rare diseases strategies with the EJP-RD".
- "European Joint Programme on Rare Diseases General Assembly and Consortium meeting".
- "Join RWEDecisions".
- "New Features and Improvements of Clinical Patient Management System".

L'appel à projet de l'EJP-RD a été diffusé parmi les membres de MHEMO. Les CRMR ont été intéressés par l'appel, cependant la construction d'un consortium international comme requis nécessite un travail supplémentaire avant de postuler pour un tel projet.

▪ **Action 5.4 : Lancement d'un programme français de recherche sur les impasses diagnostiques en lien avec les initiatives européennes UDNI et Solve-RD**

Pour l'instant, la filière MHEMO travaille dans le cadre d'un programme national français concernant les impasses diagnostiques, mais une extension et une collaboration avec Solve-RD initiative sont possibles dans les années à venir.

Axe 7 : AMELIORER LE PARCOURS DE SOIN

▪ **Action 7.1 : Développer l'information pour rendre visible et accessible les structures existantes** (Communication sur et au sein de la filière).

- Journées nationales de la filière MHEMO pour communiquer, informer et créer une dynamique participative entre les membres de la filière. Ces réunions rassemblaient environ 60 participants en 2019 en présentiel. Ces réunions ont été dématérialisées en 2021, elles ont alors rassemblé plus de 100 personnes (2 réunions en 2021), dont plusieurs participants de l'Outre-mer.
- Diffusion d'infolettres de la filière MHEMO (initiée en juillet 2018) à raison de 3 newsletters par an, diffusées auprès de 500 personnes (professionnels de santé, chercheurs, patients, aidants, cellule maladies rares de la DGOS et autres personnes s'étant inscrites via le site de la filière) puis disponibles sur le site internet de la filière avec l'information relayée sur les comptes Twitter et LinkedIn de la filière.
- Alimentation régulière du compte Twitter de la filière (environ 350 abonnés). Création d'un compte LinkedIn de la filière en 2020 (plus de 250 abonnés). Les sujets traités : actualités, congrès. Les relais d'informations : Association Française des hémophiles, autres filières, Fondation Maladies Rares, Agence du Numérique en Santé...

▪ **Action 7.2 : Garantir les conditions d'une annonce diagnostique adaptée**

Il n'y a pas d'action spécifique dans la filière car celle-ci a été prise en charge et traitée systématiquement depuis plusieurs années

▪ **Action 7.3 : Faciliter l'accès à l'éducation thérapeutique (ETP).**

Action 5 : Promouvoir l'éducation thérapeutique du patient de l'axe 1 « Diagnostic et prise en charge » du projet à 5 ans

Une partie des actions sont financées par la filière, d'autres sont directement financées par l'AFH (ces dernières peuvent concerner la mise en œuvre des stages d'ETP, la formation des patients intervenants – PPR, etc.).

• **Mise en place d'un groupe de travail pilote**

Le Groupe de Travail Pilote (GTP) mis en place fin 2019 et composé de représentants des associations de professionnels de santé (Pds) et de membres de l'AFH s'est réuni à 2 reprises en 2020. Les travaux de ce GTP avaient permis de nourrir l'accompagnement proposé aux centres par MHEMO pour répondre à l'AAP ETP 2020 maladies rares. En 2021 la composition de ce GTP s'est renforcée en accueillant un médecin représentant le Comité de Pilotage de la gouvernance de la filière. Il s'est réuni à 2 reprises (24/02/2021 et 7/10/2021)

• **Intervention orale à la journée ETP inter filière du 18 juin 2021 sur la thématique : Implication et valeur ajoutée des patients intervenant en e-ETP.** Sont intervenus au titre de MHEMO lors de la table ronde de l'après-midi un membre du groupe du GTP et un PPR.

• **Initiation d'une nouvelle édition d'HEMOMOOC programmée en 2022.**

Ce MOOC destiné aux personnes concernées par une hémophilie mineure a été déployé en mai 2017 (1re édition) et en février 2019 (2e édition enrichie). Ce MOOC est actuellement toujours disponible sous le format de e-learning sur la plateforme hemomooc.fr. Cependant, après concertation entre la Filière MHEMO et l'AFH, il a été constaté que :

- D'une part, compte tenu de l'évolution des prises en charges thérapeutiques, des données de ce MOOC pouvaient devenir obsolètes au fur et à mesure des années et qu'il fallait également tenir compte de l'augmentation de la population des personnes concernées par l'hémophilie mineure,
- D'autre part, l'adaptation de ce MOOC à toutes les formes mineures de Maladies hémorragiques constitutionnelles serait un plus.

En 2021, afin de préparer la nouvelle édition d'HEMOMOOC des travaux ont été initiés :

- Création de supports de communication auprès des centres et des personnes concernées (flyers et affiches dans CRC)
- Actualisation par le groupe de travail du contenu du format actuel du MOOC (relecture et mise à jour des données actuelles). Le format sera d'une durée de 6 semaines. Il comportera un module de 2 h hebdomadaire pour les internautes et 2 webinaires répartis sur les 6 semaines pendant lesquelles interviendront des tuteurs PPR et soignants.

L'évolution et l'adaptation de ce MOOC pour toutes les formes mineures de Maladies hémorragiques constitutionnelles sont programmées pour les années 2023/2024.

• **Refonte de la partie consacrée à l'éducation thérapeutique du site internet de la filière MHEMO (partie initialement contenue dans un site dédié the3P.fr, fermé dorénavant)**

Les travaux de refonte ont été initiés en 2019. La mise en ligne de cette partie a eu lieu en novembre 2020.

Une communication concernant cette mise à jour a été faite via les newsletters de MHEMO et de l'AFH. Durant l'année 2021 cette partie du site s'est enrichie et étoffée par la mise en ligne de l'ensemble de programmes ETP disponibles dans les centres de MHEMO ainsi que l'actualisation des textes réglementaires.

• **Mise en place d'un programme d'accompagnement pour les nouvelles thérapies : utilisation de l'emicizumab (Hemlibra®)**

La formation des centres à la prise en main des malles contenant les outils du programme a été complétée par une formation à l'e-ETP additionnel à ce programme. Les formations des centres initialement prévues en présentiel sur l'année 2020 ont été délivrées à distance. Les formations des centres non formés ont été poursuivies en 2021 (4 et 7 janvier, 27 et 29 janvier et 8 et 11 mars). Tous les outils sont également disponibles via les sites internet de MHEMO et de l'AFH.

Les perspectives envisagées pour 2022 sont la reprise de ce programme en région par les centres et les comités ainsi que l'évaluation du programme.

- **Favoriser l'implantation de la Prise de Décision Partagée (PDP)**

Cette action est réalisée, à la demande de l'AFH, par la société EduSanté. Elle est financée institutionnellement par un industriel. L'objectif est d'une part, un accompagnement méthodologique des équipes (formation) et d'autre part la mise à disposition d'aides à la décision et d'autres outils pour accompagner les équipes à la mise en œuvre de la PDP.

En 2021 : mise en valeur de la PDP sur le site MHEMO par un sous-onglet dédié (présentation du concept et accès en numérique aux différents outils) :

- Brochure explicative sur le concept de PDP
- Guide d'entretien pour mener une PDP
- Outil d'aide au choix entre un concentré de facteur VIII standard et un concentré de facteur VIII à durée d'action prolongée
- Outil d'aide au choix entre les différents traitements médicamenteux et non médicamenteux des douleurs de l'arthropathie hémophilique

Il est à noter que la poursuite de l'action est fragile car elle est soumise au financement de l'industriel qui a décidé de se retirer du financement projet.

Une des pistes pour la poursuite de l'action est la revue de la littérature sur la PDP et la thérapie génique.

- **Création d'un atelier éducatif sur la santé articulaire**

Cette action a également été réalisée, à la demande de l'AFH, par la société EduSanté. De même, elle a été financée institutionnellement par un industriel pendant les années 2019 et 2020.

Le format est d'une journée, consacrée à cette thématique. Fin 2020, en raison de la situation sanitaire, 2 journées avaient été réalisées : une en 2019 pour l'Île de France, et une en janvier 2020 aux Antilles.

La suite du projet et l'organisation s'une nouvelle journée avait été reportée à fin 2021. Elle a eu lieu le 13 novembre à Limoges).

La Promotion de l'APA (Activité Physique Adaptée) auprès des centres fait partie des perspectives de cette action. Ainsi en 2021 la filière a soutenu l'organisation d'une enquête pour recenser les référents APA des CRC : vidéo de promotion sur le site et enquêtes en ligne. Cette enquête a été complétée par une communication de l'AFH afin de solliciter les patients pratiquant une APA à communiquer les coordonnées de leurs professionnels spécialisés en APA. La suite de cette action sera définie début 2022 par le GTP.

- **Recensement des activités ETP faites en régions avec les PPR et l'AFH**

Formation 2020-2021

Une formation de 9 PPR (Patient Parent Ressource) s'est déroulée entre fin 2020 et début 2021. Les sessions ont eu lieu les 15-16 octobre 2020 pour le module 1 en présentiel les 21 et 28 novembre et les 5 et 12 décembre pour le module 2 à distance. Elles se sont terminées les 6 et 7 février 2021 en format hybride.

Il s'agit de la 7e promotion de formation des PPR et des binômes soignant-PPR, portée et financée par l'AFH.

Formation 2021-2022

Une formation PPR (Patient Parent Ressource) a eu lieu fin 2021, elle s'est terminée début 2022 (16-17 oct 2021 en présentiel ; 27-28 novembre et 4-5 dec 2021 à distance et 5 -6 mars 2022 en présentiel) Il s'agit de la 8e promotion de formation des PPR et des binômes soignant-PPR, portée et financée par l'AFH.

Un répertoire à jour des PPR formés par l'AFH est disponible sur demande. Fin 2022, l'AFH recense 68 PPR formés.

- **Programme ETP national pathologie plaquettaire**

Finalisation du programme dont le déroulé pédagogique et les outils seront disponibles sur le site de MHEMO dernier trimestre 2022. Un WE national est programmé en novembre 2022. Il est organisé par l'AFH et les CRMR pathologies plaquettaires.

- **Analyse de besoins éducatifs pour les femmes conductrices d'hémophilie à taux bas de facteur de coagulation (hémophilie mineure)**

Trois focus group distanciels ont été réalisés (18/10/21, 25/10/21, 16/11/21) auprès de cette population féminine pour recueillir leurs besoins éducatifs, en vue de la conception d'un programme ETP spécifique pour la population des personnes concernées par l'hémophilie mineure (hommes majoritairement et femmes). Ce

programme mixte (présentiel et e-learning) d'abord développé par le centre de référence de Bicêtre sera dans une deuxième phase déployé au niveau national.

Cette analyse de besoins vient compléter celle faite en 2013 (auprès des hommes) qui a abouti à la production d' HémMooc.

- **Action 7.4 : Mobiliser les dispositifs de coordination de la prise en charge (AAP PNDS).**
- **Organiser les situations d'urgence sans rupture du parcours. Cette action est organisée en 2 actions, les actions 7 et 8 de l'axe 1 « diagnostic et prise en charge » du projet à 5 ans**

Action 7 de l'axe 1

L'action 7 vise à coordonner et améliorer la prise en charge des patients en urgence par la mise à disposition de tous les centres de suivi d'une fiche « Urgence » au format numérique hébergée sur la base de données de soin NHEMO (Net-HEMOstase), développée par le CHU de Nantes. Cette fiche accessible de façon sécurisée permet de connaître instantanément la conduite à tenir en cas d'urgence. Elle est fonctionnelle depuis le mois de décembre 2019.

En 2021, 24/31 (l'APHP compte pour 1 hôpital) hôpitaux français hébergeant un Centre de soins identifié par MHEMO ont signé le consortium pour participer à cette base de soins NHEMO. Les médecins des centres de suivi de ces 24 établissements hospitaliers disposent donc maintenant de l'information nécessaire pour une prise en charge à distance des patients. Cependant la couverture nationale n'est pas complète. Or, pour qu'une prise en charge de patient en situation d'urgence puisse être optimale il est nécessaire que tous les centres de suivi aient accès à la fiche « Urgence » de la base de soins NHEMO. Il a donc été convenu en 2021 d'amender le consortium à l'aide d'un document réglementaire qui sera signé par tous les centres qui adhéreront au principe de la fiche « Urgence ». Cet amendement sera rédigé début 2022 par la prestation juridique mise en œuvre par la filière et les juristes du CHU de Nantes afin de pouvoir être signé par l'ensemble des établissements hospitaliers dans le courant de l'année 2022.

Action 8 de l'axe 1 Recommandations pour une meilleure prise en charge des maladies rares aux urgences

- Congrès de l'Alliance Maladie Rare (04/06/2021) : participation à l'atelier "Recommandations pour une meilleure prise en charge des maladies rares aux urgences".
- Rédaction d'une fiche réflexe de prise en charge en urgence des patients atteints d'une Maladie Hémorragique Constitutionnelle destinée au personnel des urgences par le groupe de travail MHEMO « Développer la communication pour faciliter la prise en charge des patients atteints de MHC par les services d'urgence ». Rédaction en cours des fiches réflexes spécifiques de prise en charge en urgence des patients atteints de la maladie de Willebrand, de pathologies plaquettaires, d'Hémophilie.

Action 1 : rédaction de PNDS et de recommandations de bonnes pratiques cliniques de l'axe 1 « Diagnostic et prise en charge » du projet à 5 ans

Fin 2021 l'état d'avancement des PNDS déposés lors de l'AAP DGOS 2019 pour la production de PNDS, est le suivant.

- La rédaction du PNDS « Syndrome MYH9 » a été finalisée. Il a été mis à disposition sur le site de la HAS le 17 novembre 2021
- L'actualisation du PNDS « Maladie de Willebrand – outils thérapeutiques » a été initiée en 2019. Il a été finalisé fin 2020. Il a été mis à disposition sur le site de la HAS en mars 2021.
- La rédaction du PNDS « Maladie de Willebrand Type 3 » a été finalisée en novembre 2021. Il a été mis à disposition sur le site de la HAS le 18 janvier 2022
- La rédaction du PNDS « Déficit rare en protéine de la coagulation » a été finalisée en août 2021. Il a été mis à disposition sur le site de la HAS le 17 août 2021.

Tous les PNDS rédigés ou actualisés dans le cadre des AAP DGOS sont disponibles sur le site internet de la filière MHEMO à la page Documentation/PNDS et référentiels de prise en charge

Action 4 : Transition Enfant Adultes de l'axe 1 « Diagnostic et prise en charge » du projet à 5 ans

Cette action vise à proposer des outils pour accompagner au mieux les enfants/adolescents vivant avec une maladie hémorragique constitutionnelle vers l'âge adulte.

Elle est définie en 4 sous-actions dont les états d'avancement sont les suivants :

- « Réaliser un état des lieux des pratiques et des besoins concernant la transition des jeunes personnes vivant avec une pathologie hémorragique »
 - Action terminée au 31/06/2017
 - Taux de réponses obtenu : 76 %
- « Evaluer la qualité de la transition des jeunes personnes vivant avec l'hémophilie »
 - Action réalisée dans le cadre du projet financé TRANSHEMO
 - Inclusions clôturées depuis le 27/02/2019 (N=282)
 - Analyse statistique terminée au 31/12/2021
 - Article en cours de finalisation (soumission prévue T2/T3 2022)
 - Communication orale à venir aux membres de la filière après soumission de l'article scientifique
 - Communication écrite à venir aux membres de la filière après validation de l'article scientifique
- « Identifier les déterminants d'une transition réussie chez les jeunes personnes vivant avec l'hémophilie »
 - Action réalisée dans le cadre du projet financé TRANSHEMO
 - Phase qualitative basée sur des entretiens réalisés par un psychologue auprès de participants observants /non-observants
 - Accord des 8 centres identifiés en 2020
 - Premiers entretiens initialement programmés à partir du mois de mars 2020 repoussés en raison de la crise sanitaire liée au COVID 19 car il était prévu que ces entretiens soient réalisés en présentiel
 - Réorganisation en janvier 2021 pour proposer les entretiens en distanciel
 - Inclusions terminées le 14/06/2021 (N=22)
 - Article en cours de rédaction (soumission prévue T1 2023)
 - Communication orale à venir aux membres de la filière après soumission de l'article scientifique
 - Communication écrite à venir aux membres de la filière après validation de l'article scientifique
- Collaboration avec les pilotes du groupe de travail « Promouvoir l'ETP »
 - Premier contact et échange le 29/10/2021 au cours d'une réunion ayant permis la présentation des résultats de l'étude TRANSHEMO (phase quantitative)
 - Proposition d'utiliser ces résultats afin de développer des outils visant à faciliter le processus de transition et de cibler plus spécifiquement les jeunes patients qui en auraient le plus besoin
 - Proposition d'associer à cette réflexion des professionnels de santé (médecins, pédiatres, infirmier.ère.s et psychologues) sensibilisés à la question de la transition : appel à volontariat fin 2021
 - Constitution d'un groupe de travail : première réunion prévue le 08/02/2022 : présentation des résultats de TRANSHEMO, définition des objectifs du groupe de travail
 - Deuxième réunion prévue le 23/05/2022 : définition des critères de jugement d'une transition considérée comme réussie, afin d'identifier des centres dans lesquels la période de la transition se déroule au mieux et qui pourraient alors faire part de leur expérience

▪ **Action 7.5 Développer la télémédecine et l'innovation en e-santé**

Action 5 : Modernisation du carnet de suivi et développement du format numérique de l'axe 1 « Diagnostic et prise en charge » du projet à 5 ans

En 2021, 22 réunions ont eu lieu sur le sujet au sein de la filière. La cheffe de projet de l'action a été reconduite dans sa mission en mars 2021. Le choix de la solution Haemoassist a été effectué le 25/01/21.

Le sous-groupe Interopérabilité s'est réuni 4 fois en 2021 : 05/01, 13/01, 19/01 et 20/02. Les interfaces évoquées étaient celles avec FranceCoag, Nhémo et les DPI des centres.

L'accent a été mis sur la phase de validation de la solution en français, et sur l'association qui doit être créée pour contractualiser entre l'éditeur et/ou le diffuseur et ceci pour l'ensemble des centres MHEMO.

L'écriture d'un protocole d'essai clinique a aussi été initiée pour réaliser une phase pilote dans 4 centres. Des tests (par le groupe de travail) de la solution Haemoassist ont préalablement pu être réalisés sur une version d'essai entre avril et fin juin 2021. Une interview d'un patient espagnol utilisant la solution Haemoassist a été faite le 08/07/2021. Une téléconférence a eu lieu le 09/11/2021 avec l'éditeur allemand mais sans le distributeur.

Des échanges avec le distributeur de la solution en France (Pfizer) ont eu lieu de mars 2021 à février 2022, mais aucun contrat n'a pu aboutir. La filière MHEMO a donc préféré arrêter ses pourparlers chronophages qui n'aboutissaient pas. Le projet sera poursuivi mais avec une autre solution.

Axe 9 : FORMER LES PROFESSIONNELS DE SANTE A MIEUX IDENTIFIER ET PRENDRE EN CHARGE LES MALADIES RARES

▪ **Action 9.2 : Renforcer la politique de formation initiale sur les cursus médecine, pharmacie et biologie.**

Action 2 : Information et formation du personnel médical et paramédical de l'axe 4 : « Information et communication » du projet à 5 ans

- Initiation en 2021 d'une action de retour de congrès

Pour cette action de retour de congrès, la formation du personnel est double :

- 1) Soutien à la participation des jeunes de moins de 40 ans aux congrès nationaux et européens. Il est proposé une prise en charge des frais d'inscription au congrès, du déplacement, du transport, et de l'hébergement/restauration. Les bénéficiaires sont : des internes, jeunes chercheurs en thèse de doctorat et jeunes chercheurs en post-doctorat, Assistants Hospitalo-Universitaires, chefs de clinique, assistants des hôpitaux. Pour accéder à ce soutien financier de la filière MHEMO, il est nécessaire d'en faire la demande auprès du comité de sélection. La priorité est donnée aux candidats qui ont soumis un résumé au congrès (thème du résumé doit être en rapport avec la filière MHEMO, c'est à dire les maladies hémorragiques). Enfin, le candidat doit également s'engager à réaliser un retour du congrès lors d'une réunion organisée par la filière et participer à la communication autour des informations du congrès.
- 2) Formation des médecins et biologistes principalement grâce à des événements appelés « Les midis de MHEMO - retour du congrès » au cours desquels les jeunes ayant bénéficié du soutien de MHEMO pour assister un congrès font le retour des sessions auxquelles ils ont assisté (sessions choisies par le groupe de travail MHEMO dédié). Les sujets d'actualités du congrès sont traités : les "hot topics" concernant les maladies hémorragiques constitutionnelles du congrès puis les participants peuvent poser des questions aux jeunes et aux modérateurs expérimentés qui ont aussi assisté au congrès. La première édition de retour de congrès MHEMO a eu lieu le 27 septembre 2021 (couverture du congrès de la SFH, du 9 au 11 septembre à Paris). Ces événements en ligne sont ouverts à tous et les vidéos de ces retours de congrès seront toujours disponibles en rediffusion sur le site de MHEMO (accès public).

- Information aux professionnels de la santé lors des congrès

Congrès Français d'Hémostase :

- Tenue d'un stand numérique par la filière MHEMO au Congrès Français d'Hémostase (19 au 21 mai 2021).
- Intervention de la filière MHEMO pour la présentation « Les actions phare du projet à 5 ans et l'odyssée de MHEMO » (Pr Claude Négrier)

Participation à la tenue d'un stand commun des filières de santé maladies hématologiques rares lors du Congrès de la Société française d'Hématologie (septembre 2021).

- Formation des professionnels de la santé

Plusieurs diplômes universitaires de formation sur les maladies rares de l'hémostase : un des objectifs de la filière est de proposer des formations gratuites et permanentes pour les patients et le personnel soignant à partir du portail du site web. Cette action a pris du retard mais reste une priorité.

Une présentation des diplômes interuniversitaires « Thrombose et Hémostase Clinique », « Biochimie de l'Hémostase », « Thrombose et Hémorragies, de la biologie à la clinique » et « Maladies de l'hémostase » est à disposition du public sur le site de MHEMO. En 2020, les contenus de plusieurs DIU ont été digitalisés en e-DIU pour permettre de continuer la formation du personnel inscrit à ces DIU en période de pandémie COVID.

- Journée Régionale Ethique du Numérique en Santé

Participation de MHEMO à cette journée organisée à Lyon le 03/12/2021. Destinée aux usagers, professionnels de santé, acteurs du numérique et de l'éthique. L'occasion de dialoguer autour des volets de l'éthique du numérique identifiés dans le cadre de la feuille de route e-santé

- Lancement du site filieresmaladiesrares.fr

Le site commun aux 23 filières de santé maladies rares a été lancé le 11/10/2021. La filière MHEMO a participé aux réunions de concertation des filières pour l'élaboration de ce site internet.

Ce site est dédié aux professionnels de santé pour une meilleure prise en charge des patients.

▪ **Action 9.3 : Développer les formations continues dans le domaine des maladies rares.**

Consolidation des connaissances des professionnels de santé et autres.

Mise à disposition de vidéos enregistrées lors des journées nationales de la filière en juin et décembre 2021. Les 4 vidéos enregistrées lors de ces événements en 2021 sont disponibles sur le site internet de la filière au niveau de « Formation » et de l'onglet spécifique « tables rondes scientifiques journées MHEMO ». 2 vidéos de 2021 étaient focalisées sur des problématiques de diagnostic et de traitement : diagnostic moléculaire des thrombopathies et initiation d'un traitement chez un enfant qui vient d'être diagnostiqué avec une hémophilie A sévère. Les 2 autres vidéos étaient focalisées sur des problématiques de sciences humaines et sociales : l'égalité des chances à l'école pour les élèves touchés par l'hémophilie et autres maladies hémorragiques familiales et l'insertion professionnelle des adultes atteints d'une hémophilie sévère en France (étude basée sur la cohorte FranceCoag).

▪ **Action 9.4 : Encourager les formations mixtes professionnels/malades/entourage**

Renforcement des connaissances des patients et des familles.

Action 1 : Information et formation des patients de l'Axe 4 « Information et communication » du projet à 5 ans

- Participation à la Journée Internationale Maladies Rares
- Mise à jour d'une plaquette de présentation de la filière au format A5
- Diffusion d'info-lettres (3/an)
- Actualisation du site internet de la filière et des réseaux sociaux (Twitter et LinkedIn)
- Remplacement d'OCTIM® spray par OCTOSTIM® 15 microgramme/ml solution injectable (sous cutanée ou intraveineuse) : courrier commun MHEMO/AFH destiné aux patients (27/07/2021)
- Communication des conclusions de l'étude Philomène : « Élèves touchés par l'hémoPHILie et autres maladies hémorragiques familiales : cOmMENT rétablir l'Egalité des chances à l'école » (16/12/2021)
- Communication autour du projet INTHEMO : Insertion professionnelle des adultes atteints d'une hémophilie sévère en France. Une étude basée sur la cohorte FranceCoag (16/12/2021)
- Journée Mondiale de l'Hémophilie (17 avril 2021). La Journée mondiale de l'hémophilie, est l'occasion pour l'Association française des hémophiles (AFH) et la Filière de santé des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO) de communiquer très largement pour mettre en lumière l'hémophilie et aussi toutes les maladies hémorragiques rares : la maladie de Willebrand, les pathologies plaquettaires et les autres déficits rares en protéines de la coagulation. Rédaction et diffusion d'un communiqué de presse rédigé par l'AFH et MHEMO pour la Journée mondiale de l'hémophilie qui fait le point sur les idées reçues

et les mauvaises représentations des maladies hémorragiques rares. Envoi de porte-masques avec les logos AFH et MHEMO pour les professionnels de santé qui œuvrent pour le suivi des personnes vivant avec une maladie hémorragique rare et de rendre le port du masque moins contraignant.

- Programme d'accompagnement commun AFH, MHEMO, CRH : Vidéo pédagogique « Emicizumab/Hemlibra® chez les personnes atteintes d'hémophilie A »
- Intervention de 3 membres de la filière MHEMO lors du Webinaire AFH du 11/06/2021 : "Femmes et maladies hémorragiques rares : Identifier les symptômes, faire le diagnostic "

Axe 10 : RENFORCER LE ROLE DES FSMR DANS LES ENJEUX DU SOIN ET DE LA RECHERCHE

▪ **Action 10.1 : Attribuer des missions complémentaires aux FSMR par rapport à leurs missions actuelles.**

○ **Actions de la FSMR concernant l'Outre-Mer :**

Action 11 : Outre-mer de l'axe 1 « Diagnostic et prise en charge » du projet à 5 ans

Cette action comporte 3 sous actions :

- Développer les RCP : En raison de l'horaire auquel les RCP ont été fixées, les CRC –MHC de la Martinique et de l'île de la Réunion ont pu participer dès 2019 à ces réunions mises en place via l'outil SARA par les CRMR et la filière. En 2020 les centres de suivi du CHU de Pointe à Pitre (Guadeloupe) et du CH de Mayotte ont rejoint la liste des participants à ces RCP. En 2020 le CRC-MHC de la Réunion a présenté un cas lors de la RCP du CRH. Début 2022 c'est le CRC-MHC de la Martinique qui en a présenté un lors de la RCP du CRPP.
- Développer la formation : Suite à la labellisation en octobre 2019 de la plateforme d'outre-mer de la Guadeloupe coordonnée par le Dr Maryse ETIENNE-JULAN (centre de MCGRE), les premiers échanges concernant la mise en place d'une formation commune pour les professionnels de santé de l'arc antillais des filières hématologiques rares (MARIH, MCGRE et MHEMO) avaient eu lieu fin 2019. Le 28 janvier 2020 à l'occasion d'un COPIL DGOS, une réunion entre les coordonnateurs et les chefs de projet des 3 filières a permis de définir le format du projet (stages, séminaire ...). Il était décidé de proposer d'une part des stages dans les centres de métropole aux médecins des centres d'outre-mer et d'autre part d'organiser un séminaire commun (MARIH, MCGRE et MHEMO) en Guadeloupe du 22 au 26 mars 2021 en s'appuyant sur l'aide logistique de la plateforme de la Guadeloupe. En raison de la situation sanitaire liée au COVID 19 ce séminaire initialement prévu en présentiel a été transformé en séminaire en web conférence sur 3 demi-journée les 24, 25 et 26 mars 2021. Chaque FSMR a présenté 3 pathologies correspondant aux besoins exprimés via un questionnaire de recensement des attentes. Les vidéos de toutes les présentations sont disponibles en replay sur les sites internet des 3 FSMR. Les formations à l'outil de RCP et à BaMaRa initialement également prévues en présentiel n'ont pas pu avoir lieu. Elles ont été remplacées par des formations à distance que chaque FSMR a mises en œuvre selon les besoins des centres. Les rencontres de la filière MHEMO avec les correspondants ARS et le président de l'antenne régionale AFH de Guadeloupe ont été reportées.
- Mobiliser les dispositifs de coordination de la prise en charge : depuis plusieurs années le centre de suivi de la Guadeloupe nécessitait un soutien pour sa construction afin d'être en mesure d'assurer la prise en charge des patients en local. Dans cet objectif, la filière a accompagné un médecin généraliste dans son projet de reprise du centre de traitement de la Guadeloupe. Après avoir participé à la session 2019 du DU d'hémostase clinique de UCBL et réalisé des consultations en binôme au sein du CRH (Lyon) ce médecin est arrivé au CHU de Pointe à Pitre en juin 2020. Il a été accueilli dans le service du Dr Maryse ETIENNE-JULAN pour constituer une équipe de soignants spécialisée dans la prise en charge des MHC. L'équipe qui a été composée comprend un second médecin, une infirmière et un pédiatre. Un soutien local à la création de ce centre avait été apporté par le coordonnateur du CRC-MHC du CHU de la Martinique. Ce médecin a terminé sa mission en avril 2021 avec un bilan satisfaisant en assurant que la coordination du centre a bien été reprise par le second médecin aidé de l'infirmière et du pédiatre.

- D'autre part en janvier 2020, un nouveau médecin, spécialisé en biologie médicale, est arrivé au sein du CRC-MHC de la Martinique (CHU de Fort de France) afin d'apporter son soutien au médecin coordonnateur et à l'infirmière coordinatrice de la Martinique dans la prise en charge des patients atteints de MHC. En novembre 2021, ce médecin a déposé un dossier de succession au titre de coordonnateur médical du CRC-MHC Martinique suite au départ du médecin coordonnateur.
 - **Implication de la FSMR dans les réseaux européens de référence (ex. Soutien de la filière à des candidatures HcP, registres ERN...)**

Le rapport d'évaluation final pour le nouveau HcP de Lyon a été reçu en octobre 2021. Tous les documents ont été finalisés et les HCL sont maintenant HcP officiel de l'ERN EuroBloodNet. En 2021, il n'y a pas eu de nouveaux appels à candidature.

L'ANR avait lancé un appel à projet " Maladies rares : accélérer la recherche et l'innovation grâce aux bases de données " en avril 2021. L'objectif de cet appel était d'encourager le développement de projets de recherche ambitieux (en termes de diagnostic et de thérapie) basés sur le développement de bases de données de qualité, accessibles, interopérables et réutilisables pour les maladies rares. Le second objectif est de permettre l'organisation de ces données ainsi que leur interopérabilité et leur échange au niveau national, européen ou international, à travers l'infrastructure " France Cohortes ", coordonnée par l'INSERM. L'interopérabilité des bases de données au niveau européen via l'ERN (European Reference Network) a été particulièrement encouragée.

Le Centre de Référence Français de la Maladie de Willebrand (CRMW) a répondu à cet appel et a été soutenu par Sophie Susen et Cécile Denis avec un projet intitulé " The 21st century and von Willebrand Disease : Time for New Therapeutic Targets". Une partie importante de ce projet consiste à développer une plateforme de base de données européenne pour la maladie de von Willebrand dans le cadre du projet ENROL (European Rare Blood Disorder Platform), qui fait partie d'EuroBloodNet. Deux autres équipes partenaires européennes ont été identifiées : Rotterdam et Milan. Malheureusement, ce projet n'a pas été financé par l'ANR mais un travail sur ce sujet et la recherche d'un financement alternatif est prévue pour 2022 (AAPG ANR 2022, projet sélectionné au premier tour et financement ENROL sur l'interopérabilité des registres européens).

ACTIONS COMPLEMENTAIRES REALISEES EN 2021

AMELIORATION DE LA PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTS

Action 5 : Modernisation du carnet de suivi et développement du format numérique de l'axe 1 « Diagnostic et prise en charge » du projet à 5 ans

- (1) La refonte du format papier du carnet de suivi

En 2019, un groupe de travail composé d'une chargée de mission, de professionnels de santé (médecins, infirmières et pharmaciens) et de patients, s'est concerté pour aboutir en un an, à une première version du nouveau carnet de suivi format papier, validée pour impression en janvier 2020. Une fois imprimé, ce nouveau carnet de suivi a été adressé aux centres de suivi à partir de mai 2020. Quelques problèmes de réception liés à la situation sanitaire COVID 19 ont eu pour conséquence de retarder la mise à disposition de l'outil dans certains centres. Pour s'assurer que cet outil correspond bien aux attentes des patients/aidants et professionnels de santé une évaluation nationale en vie réelle est programmée au premier semestre 2022, environ 2 ans après sa mise à disposition. Cette évaluation destinée, d'une part aux patients, aux aidants et d'autre part aux professionnels de santé, sera réalisée au moyens d'auto-questionnaires. Pour préparer au mieux cette évaluation en vie réelle, une

phase pilote sur les 5 centres de Dijon, Nancy, Marseille, Montpellier et Rennes s'est déroulée entre janvier et mai 2021. L'objectif de cette phase pilote a été de tester les auto-questionnaires composés de questions qualitatives et quantitatives par échelle de Likert. 31 patients/aidants et 9 professionnels de santé issus des 5 centres pilotes ont complété les questionnaires. L'analyse des réponses a permis de qualifier et de valider la pertinence des questions à poser lors de l'évaluation nationale qui sera menée dans tous les centres de suivi de la filière MHEMO à compter du 25 Janvier 2022. Fin décembre 2021, la rédaction des 2 questionnaires a été finalisée. Leur compréhension avait été précédemment validée par un échantillon de patients/aidants et de professionnels de santé. L'analyse des réponses de cette étude nationale doit permettre de statuer sur la nécessité de faire des améliorations sur ce nouveau carnet de suivi

(2) Le développement d'un **format numérique** ou l'adaptation d'un outil déjà existant
Cette action détaillée est dans l'axe 7

RECHERCHE

Action 1 : Promouvoir et développer le continuum recherche clinique recherche fondamentale

Un groupe de travail a été mis en place en 2019. Il est composé de praticiens hospitaliers impliqués en recherche clinique, de chercheurs d'unités de recherche fondamentale, d'un représentant de l'Association française des hémophiles et d'un représentant des attachés de recherche clinique de la filière MHEMO. Ce groupe a pour but de créer un lien et des collaborations entre les acteurs de la recherche clinique et ceux de la recherche fondamentale. Pour cela différentes actions ont été mises en place comme l'organisation de journées recherches thématiques pour permettre des discussions entre les cliniciens et les chercheurs travaillant sur des sujets de recherche identique et ainsi favoriser de futures collaborations.

En 2021 la filière MHEMO a organisé 2 journées recherche thématique sur « Les mesures de l'activité du facteur VIII : un aller et retour inattendu » en janvier et sur « Les angyodysplasies : une maladie gastrologique ou hématologique ? Du fondamental à la pratique quotidienne en clinique ». Ces journées ont permis des échanges riches entre les différents professionnels notamment les chercheurs et les cliniciens. Il est prévu d'en faire 2 par an en ciblant le public invité en fonction des thématiques pour favoriser les échanges.

La filière MHEMO a publié son premier bulletin recherche en juin 2020. Ce bulletin comprend des résumés d'articles en français pour faciliter l'accès à l'information scientifique, un calendrier des futurs appels à projet et des congrès. En 2021, 3 bulletins recherches ont été publiés (février-juin-novembre)

La mise à jour du tableau des essais cliniques a été initiée en contactant les centres. Il sera visible sur le site de la filière en 2022.

Action 2 : « NGS » de l'axe 2 Recherche du projet à 5 ans

La filière MHEMO s'est rapproché de l'EAHAD (European Association for Haemophilia and Allied Disorders) pour cofinancer le travail d'un Attaché de recherche clinique à 1 ETP (0.6 ETP MHEMO + 0.4 ETP EAHAD) durant 6 mois pour faire vivre et implémenter les bases de données EAHAD des variants F5, F7 et F10. L'ARC a été recruté en avril 2021 et a bénéficié d'une formation rapide « biologie moléculaire » pour remplir sa tâche (formation sur les gènes F5, F7 et F10, nomenclature,...).

Cet ARC a effectué la veille bibliographique des mutations pour les F5, F7 et F10

Cet ARC s'occupera également de la partie réglementaire avec les DPO des CHU. La filière MHEMO souhaite proposer un consentement de génétique unique pour tous les centres de la filière afin de formaliser des procédures de recensement des nouveaux variants dans les bases de données de génétiques européennes et/ou internationales.

Cette action va se poursuivre et un nouvel ARC va être recruté en 2022 pour finaliser ce travail et un élargissement est prévu pour les F8, F9, le fibrinogène et le VWF.

Action 3 : Les études épidémiologiques basées sur FranceCoag

Une réunion entre la chargée de mission, la présidente de FranceCoag et la présidente du conseil scientifique de FranceCoag a eu lieu le 23/04/21.

En 2021, 6 études épidémiologiques basées sur FranceCoag ont été demandées : 1 par l'AFH, 3 par les HCL, 1 par l'APHM, 1 par le CHU de Lille (Identification de groupes de patients atteints de MHC en fonction des risques aggravés de santé, pour une inscription sur les grilles de référence AERAS (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé), Epidémiologie des Hémorragies graves (système nerveux central ou mettant en jeu le pronostic vital) dans la cohorte de patients inclus dans FranceCoag de la naissance au diagnostic, « Innovative diagnosis tools for early detection of joint damage in patients with severe inherited bleeding disorders: the key for personalized management to fight against arthropathy », « Suivi prospectif des patients hémophiles traités par thérapie génique », « SENIORHEMO : Objective and perceived health status of elderly people with moderate or severe haemophilia in France: an ancillary study of the FranceCoag registry », Maladie de Willebrand).

FORMATION ET INFORMATION

Actions détaillées dans les axes 7 et 9

EUROPE ET INTERNATIONALE

MHEMO a initié une information auprès de ses membres concernant des appels à projets (AAP) recherche à venir au travers de la newsletter et du bulletin recherche.

La filière a mis à disposition un guide méthodologique visant à aider les acteurs de la filière à déposer des projets nationaux et européens. Cela inclut : 1) Qui peut solliciter ? ; 2) Expertises à assembler pour la réponse aux appels à ces projets ; 3) Les éléments nécessaires.

Un catalogue des AAP sera disponible pour tous les membres de la filière en 2022.

MHEMO a également participé à plusieurs réunions concernant les programmes de recherche européens :

- « Comment se préparer à participer aux projets européens ? ».
- « Persévérer dans les projets européens. Comment optimiser vos chances de succès ? ».
- « Comment bien intégrer son projet dans les attentes Horizon Europe ? ».
- « Intégrer les nouveautés du programme Horizon Europe dans le montage des projets ».

FOCUS COVID-19

(Développer les actions de la FSMR en relation avec la COVID-19 sur l'année 2021)

I- MAINTIEN DE LA COMMUNICATION ET DES SOINS EN TEMPS DE COVID-19

1- Communications régulières à destination des patients et des aidants

3 Flash Info COVID/communiqués commun MHEMO - AFH ont été rédigés conjointement avec l'association de patients AFH entre janvier et septembre 2021. Ils ont été diffusés aux professionnels de santé par la filière et aux patients/aidants par l'AFH.

Ces flash info COVID ont communiqué sur différentes thématiques telles que :

- Conseils concernant la vaccination contre le SARS-COV2
- Conseils concernant la vaccination contre le SARS-COV2 des personnes vivant avec une maladie hémorragique constitutionnelle / rare
- Conseils concernant la vaccination contre le SARS-COV2 pour les 12-17 ans

- Recommandations concernant la vaccination contre le SARS-COV2 aux personnes vivant avec une maladie hémorragique constitutionnelle / rare – la dose de rappel
- Population éligible à une dose de rappel
- Recommandations du gouvernement

Ces communiqués tiennent compte des Conseils de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH), de l'Association européenne pour l'hémophilie et les troubles apparentés (EAHAD), du Consortium Européen de l'Hémophilie (EHC) et de la National Hemophilia Foundation (NHF) Ils ont permis d'alimenter le site d'Eurobloodnet.

2- Traitements et recherche

3- Parcours d'accompagnement des patients et des aidants

Organisation d'un Webinaire avec AFH le 28 janvier 2021 de 20 h à 21 h 30

Vaccination contre la COVID 19 pour les personnes concernées par une maladie hémorragique constitutionnelle, avec la participation du Pr Jean-Daniel Lelièvre, Chef de service du service d'immunologie clinique & maladies infectieuses du CHU Henri Mondor - du Pr Sophie Susen coordonnatrice du CRMW et du Pr Claude Négrier coordonnateur de la filière MHEMO et du CRH

II- FORMATION / INFORMATIONS AUPRES DES PROFESSIONNELS

1- Développement des outils en ligne

3 Flash Info COVID/communiqués commun MHEMO - AFH ont été rédigés conjointement avec l'association de patients, l'AFH entre janvier et septembre 2021. Ils ont été diffusés aux professionnels de santé par la filière et aux patients/aidants par l'AFH.

Ces flash info ont permis de mettre à disposition d'une ressource documentaire et des recommandations concernant la vaccination contre la COVID 19

III- AUTRES ACTIONS DE LA FSMR EN LIEN AVEC LA COVID-19

Collecte des données sur les registres FranceCoag et EUHASS

- La survenue d'une infection à SARS-Cov2 documentée chez une personne incluse dans le registre épidémiologique de la filière FranceCoag peut être enregistrée dans le formulaire de suivi, comme toute autre comorbidité, à l'occasion d'une visite FranceCoag.

Le recueil de cette donnée répond à l'une des missions du dispositif visant à décrire les événements de santé survenant chez des personnes vivant avec une maladie hémorragique constitutionnelle et incluses dans FranceCoag.

- EUHASS est un programme de pharmacovigilance permettant de surveiller la sécurité des traitements pour les personnes atteintes de maladies hémorragiques constitutionnelles en Europe.

Ce programme permet également de collecter chaque trimestre de manière prospective et anonyme, des événements indésirables graves : les événements allergiques ou autres événements aigus, les infections transmises par transfusion, les inhibiteurs, les thromboses, les nouveaux événements cardiovasculaires, les nouveaux diagnostics de cancer et les décès. Les 6 centres français participant à ce recueil de données ont la possibilité depuis janvier 2020 de reporter les cas de COVID-19 dans cette base de données.