Évaluation de la prise en charge de l'anémie ferriprive au CHU de Grenoble-Alpes : suivi d'un programme de traitement par carboxymaltose ferrique intraveineux pendant 12 mois dans une cohorte de patients atteints de maladie rénale chronique non dépendants d'une dialyse

Assessment of iron deficiency anemia management in the General Hospital of Grenoble: a 12-month follow-up of an intravenous ferric carboxymaltose treatment program in a cohort of patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease

Thierry Romanet^{a,b}, Pierrick Bedouch^b, Philippe Zaoui^{a,*}

^a Service de néphrologie, dialyses, aphérèses, transplantation rénale, CHU Grenoble-Alpes, CS 10 217, 38043 Grenoble cedex 9

^b Pôle pharmacie, pharmacie clinique, secteur soins pharmaceutiques, CHU Grenoble-Alpes, CS 10 217, 38043 Grenoble cedex 9

* Auteur correspondant
PZaoui@chu-grenoble.fr

Résumé

Rationnel : L'étude FIND-CKD a validé l'intérêt de l'injection de carboxymaltose ferrique (CMF) avec une cible de ferritinémie entre 400 et 600 ng/mL dans la prise en charge de l'anémie ferriprive du patient insuffisant rénal chronique non dialysé (IRC-ND). Afin d'estimer cette stratégie en pratique clinique, nous avons évalué en soins courants la cohorte de patients de l'hôpital de jour de néphrologie du CHU de Grenoble-Alpes.

Patients et méthodes : Les patients présentaient une IRC-ND de stades 3 à 5, une hémoglobinémie (Hb) < 13 g/dL (hommes) ou < 12 g/dL (femmes), avec une ferritinémie (F) < 100 ng/mL ou un coefficient de saturation de la transferrine (CST) < 20 %. Ils ne recevaient pas d'agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) depuis au moins un mois et un traitement par fer per os avait été mal toléré ou inefficace.

La première dose de CMF était ajustée en fonction du poids. Une nouvelle perfusion était possible, au moins un mois après, avec une dose diminuée de moitié si le coefficient de saturation de la transferrine (CST) était < 20 % mais que la ferritinémie (F) était ≥ 200 ng/mL ; aucune perfusion n'était réalisée si la F était ≥ 400 ng/mL.

Résultats : Cinquante-trois patients ont été inclus avec une Hb moyenne de 11,4 g/dL et un coefficient TSAT moyen de 16 %. Sur 1 an de suivi, seuls 12 patients (22,6 %) ont nécessité un autre traitement de l'anémie (transfusion ou ASE). Aucun patient n'a présenté une baisse significative de l'Hb. Soixante-deux pour cent des patients n'ont reçu qu'une seule perfusion de CMF.

Conclusion : L'administration de CMF IV s'est révélée efficace avec une ferritinémie dans les cibles recommandées pour corriger l'anémie de patients IRC-ND, en limitant le recours à une autre stratégie thérapeutique.

Mots clés

anémie ; carboxymaltose ferrique ; carence martiale ; insuffisance rénale non dialysée

Abstract

Introduction: The FIND-CKD study has validated the use of ferric carboxymaltose (FCM) injection with a target of ferritin level between 400 and 600 ng/mL to treat iron deficiency anemia in non-dialysis-dependent chronic kidney disease (ND-CKD) patients. In order to assess this strategy in clinical practice, we constituted a cohort of patients within our nephrology department.

Patients and methods: Patients had CKD stages 3 to 5, hemoglobin level (Hb) <13 g/dL (men) or <12 g/dL (women), and ferritin level (F) <100 ng/mL or transferrin saturation (TSAT) <20%. They were not treated by erythropoiesis-stimulating agent (ESA) for at least one month, and oral iron had been poorly tolerated or ineffective. FCM first dose was adjusted according to patient weight. A new infusion was possible, at least one month after the first, with a half-dose if TSAT <20% but F ≥ 200 ng/mL; no perfusion was performed if F ≥ 400 ng/mL.

Results: 53 patients were included with a mean Hb of 11.4 g/dL and a mean TSAT of 16%. Over one year of follow-up, only 12 patients (22.6%) needed another treatment for anemia (blood transfusion or ESA). No patient showed a significant decrease in Hb. 62% of patients received only one infusion of FCM.

Conclusion: The administration of FCM IV with ferritin levels in the recommended target has proven effective in correcting anemia of ND-CKD patients while limiting the use of another therapeutic strategy.

Keywords

anemia; ferric carboxymaltose; iron deficiency; non-dialysis-dependent chronic kidney disease

Abréviations

ASE	agents stimulants l'érythropoïèse
CMF	carboxymaltose ferrique
CST	coefficient de saturation de la transferrine
DFG(e)	débit de filtration glomérulaire (estimé)
IRC-ND	insuffisants rénaux chroniques non dialysés
IV	intraveineux
MRC	maladie rénale chronique

Introduction

Le dépistage de la carence martiale et sa correction sont un élément central de la prise en charge de l'anémie des patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés (IRC-ND) et un préalable à tout traitement par agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) selon les recommandations des référentiels KDIGO [1] et ERBP [2]. La carence en fer est en effet la cause la plus courante d'anémie dans la population IRC-ND et l'on estime qu'elle touche 60 à 70 % d'entre eux dans l'étude NHANES [3] et 47 % dans l'étude française NEPHROTEST [4]. L'efficacité du fer seul pour corriger l'anémie de ces patients est désormais démontrée [5]. L'étude FIND-CKD, la plus importante et la plus longue réalisée à ce jour chez des patients IRC-ND, a comparé différents modes d'administration et dosages de traitements à base de fer. Les résultats publiés en 2014 ont montré que le traitement IV par carboxymaltose ferrique (CMF) avec une cible de ferritinémie haute (400 à 600 ng/mL) était plus efficace que les thérapies orales à base de fer pour retarder et/ou réduire le recours à d'autres traitements de l'anémie tels qu'ASE ou transfusions sanguines [6]. La prise en compte de ces données et la possibilité d'administrer jusqu'à 1000 mg de fer élément par perfusion ont contribué à l'utilisation préférentielle du CMF au CHU de Grenoble. Afin d'apprécier la reproductibilité de ces résultats en vie réelle, nous avons réalisé une étude de soins courants évaluant l'efficacité à 12 mois d'un protocole de traitement IV par CMF à doses fixes chez des patients atteints d'IRC stades 3 à 5 non dialysés.

Patients et méthodes

Cette étude de cohorte observationnelle, prospective, a été réalisée à partir du schéma thérapeutique standardisé mis en place dans l'hôpital de jour du service de néphrologie du CHU de Grenoble-Alpes, sur une période de suivi de 52 semaines.

Population de l'étude

La sélection des patients se faisait en consultation ou lors de la réception des résultats de leur suivi biologique ambulatoire. Les patients éligibles avaient une IRC-ND définie par un $DFG \leq 60 \text{ mL/mn}/1,73 \text{ m}^2$ estimé selon l'équation MDRD ou CKD-EPI.

Ils présentaient une anémie ferriprive (hémoglobinémie $< 13 \text{ g/dL}$ pour les hommes ou $< 12 \text{ g/dL}$ pour les femmes) et une ferritinémie $< 100 \text{ ng/mL}$ ou une ferritinémie $< 200 \text{ ng/mL}$ et un coefficient de saturation $< 20 \%$. Une perfusion initiale de CMF était réalisée dans les 4 semaines suivant l'obtention des valeurs biologiques. Les patients devaient avoir reçu un traitement antérieur de fer per os s'étant révélé mal toléré ou inefficace, conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament, ou présentaient une carence martiale absolue (ferritine $< 30 \text{ ng/mL}$), et ne devaient pas avoir reçu d'ASE depuis au moins un mois.

Traitement de l'étude

Au jour 0 (J0), les patients recevaient une perfusion IV initiale de 500 mg ou 1000 mg de CMF (Ferinject[®], Vifor Pharma), administrée sur 30 minutes en hôpital de jour. Le CMF

était prélevé à partir de flacons de 10 ou 20 mL contenant 50 mg/mL et dilué dans 250 mL de NaCl 0,9 %.

La posologie dépendait du poids corporel : la dose administrée était de 1000 mg pour un poids ≥ 70 kg et de 500 mg pour un poids < 70 kg.

À partir du premier mois (M1), de nouvelles perfusions de CMF étaient réalisables suivant le même schéma qu'à J0 afin d'atteindre et de maintenir un niveau de ferritinémie supérieur à 100 ng/mL, sans dépasser 500 ng/mL, et un CST > 20 % sans dépasser 30 %, conformément aux recommandations [1].

Si le niveau de ferritine était ≥ 200 ng/mL, la perfusion était faite à une demi-dose, soit 250 mg ou 500 mg en fonction du poids corporel. Aucune dose n'était administrée si le niveau de ferritinémie était supérieur à 400 ng/mL ou le CST supérieur à 30 %. Un intervalle minimum de 4 semaines était respecté entre 2 perfusions. L'indication de traitement tenait compte des contre-indications et autres précautions d'emploi relatives au RCP de Ferinject[®].

Au cours de l'étude, la cible d'Hb devait être maintenue au-dessus de 10 g/dL. Les ASE n'étaient pas recommandés tant que l'Hb était ≥ 10 g/dL [1]. Si le niveau d'Hb se maintenait en dessous de 10 g/dL sur 2 valeurs successives, les investigateurs étaient autorisés à instaurer un traitement par ASE ou à transfuser le patient.

Données collectées

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la proportion de patients nécessitant un autre traitement pour corriger l'anémie (ASE, transfusions sanguines). Les objectifs secondaires comprenaient le pourcentage de patients présentant une augmentation de l'hémoglobine de 1 g/dL ou plus, l'évolution du taux d'hémoglobine, de ferritine sanguine et du CST. Le suivi de la réponse hématologique et des paramètres martiaux était réalisé aux mois 1, 2, 4, 6, 8, 10 et 12, dans le laboratoire d'analyse médicale habituel du patient. La mesure du DFG a également été effectuée à J0 et M12.

Résultats

Caractéristiques des patients de l'étude

Au total, 53 patients ont été sélectionnés entre avril 2014 et avril 2015, et ont bénéficié d'une perfusion de CMF à J0. L'étude a été complétée par 52 patients (98,1 %), une patiente étant décédée avant la fin du suivi. L'âge moyen était de 69,8 ans et 77,8 % des patients étaient diabétiques. Vingt et un patients avaient reçu du fer oral dans l'année qui précédait, et 43 patients étaient à risque de spoliation. Les caractéristiques principales des patients sont résumées dans le *tableau 1*.

Recours à d'autres traitements

Sur 1 an de suivi, 12 patients (22,6 %) ont nécessité le recours à un autre moyen de prise en charge pour corriger l'anémie, le plus souvent lors d'un événement médical (chirurgie, initiation des dialyses). Un traitement par ASE a été initié chez 5 patients (9,4 %), 5 patients ont été transfusés (9,4 %) et 2 autres (2,8 %) ont bénéficié d'une combinaison thérapeutique (ASE + transfusion ou ASE + autre fer IV). Les événements sont détaillés dans le *tableau 2*.

Suivi des paramètres biologiques

Le traitement par CMF a entraîné une augmentation statistiquement significative ($p < 0,02$) de l'hémoglobine moyenne de 11,4 à 12,2 g/dL. La réponse hématologique était observable dès M1, avec un gain moyen d'Hb de 0,8 g/dL par rapport à l'entrée dans l'étude, qui s'est maintenu à M6 et M12 (*figure 1*). En fonction du niveau de l'atteinte rénale (*figure 2*), le niveau moyen et le gain d'Hb étaient un peu plus importants chez les

patients avec une IRC stade 3 que chez les patients en stade 4 en début de traitement, d'un delta d'environ 0,2 g/dL. Cependant, à 1 an, le gain était identique dans les 2 groupes. Pour les 4 patients en IRC stade 5, l'augmentation moyenne a été d'environ 1 g/dL sur les 6 premiers mois, mais insuffisante car ils ont dû tous bénéficier de l'introduction des ASE. Au total, la proportion de patients présentant une augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 1 g/dL avant l'introduction de tout autre traitement était de 60,4 %. La ferritinémie et le CST ont également augmenté de manière statistiquement significative dès le premier mois de traitement et tout au long de l'étude, permettant d'atteindre les valeurs cibles dans la cohorte. À M1, M6 et M12, les concentrations moyennes de la ferritine atteignaient ainsi 467, 353 et 323 $\mu\text{g/mL}$ et celles du CST 28,8, 25,9 et 24,3 % respectivement.

Traitement martial

La dose cumulée moyenne de CMF administrée avant l'instauration de toute autre thérapeutique de l'anémie était de 1321 mg (dose médiane de 1000 mg). Une majorité de patients (62,3 %) n'a eu besoin que d'une seule perfusion de CMF au cours des 12 mois de suivi. Une deuxième ou une troisième perfusion a été nécessaire chez respectivement 28,3 % et 9,4 % des patients pour atteindre et maintenir les cibles thérapeutiques.

Discussion

Dans cette étude de soins courants, le protocole de traitement par CMF IV à doses fixes s'est révélé efficace pour augmenter le taux d'hémoglobine des patients atteints d'IRC-ND et a permis d'éviter l'utilisation d'autres traitements de l'anémie chez 3 patients sur 4 à 1 an. Ce taux d'échec est comparable à celui enregistré dans l'étude FIND-CKD pour le groupe de traitement par CMF à doses fixes avec cible de ferritine haute (22,6 % versus 23,5 %) [4]. Durant les 12 mois de suivi, l'administration d'ASE a été nécessaire pour 11,3 % des patients et concernait essentiellement des patients dont la MRC avait évolué vers le stade 5 ou la prise en charge en dialyse. Les transfusions ont été nécessaires selon la même fréquence (11,3 %), pour la moitié des cas dans les suites d'interventions chirurgicales. La faible incidence de recours aux ASE observée dans notre cohorte, majoritairement constituée de patients diabétiques, est d'autant plus intéressante au regard des résultats de l'étude TREAT, qui montraient que l'utilisation de ces agents était associée à un sur-risque de récurrence d'AVC dans cette population de patients [7].

Le suivi de notre cohorte apporte plusieurs enseignements. Avec une à deux perfusions annuelles de CMF à doses fixes de 500 ou 1000 mg, il est possible d'atteindre rapidement et durablement des niveaux de ferritine et de coefficient de saturation de la transferrine compatibles avec les recommandations applicables [1,2]. La réponse hématologique est précoce, avec une augmentation moyenne d'Hb de 0,8 g/dL dès le premier mois qui se maintient tout au long de l'étude. Cette augmentation est moins importante que dans l'étude FIND-CKD, mais la cible de ferritine est aussi plus basse (100-500 ng/mL versus 400-600 ng/mL). On peut noter une proportion élevée de patients (60,4 %) qui présentent une augmentation d'Hb ≥ 1 g/dL, habituellement considérée comme une réponse significative au traitement martial [8]. La réponse érythropoïétique reste suffisante pour éviter l'introduction d'ASE en maintenant l'Hb entre 11 et 12 g/dL. Ces résultats ont été enregistrés avec une dose moyenne annuelle de 1321 mg de fer élément, 50 % en dessous des 2400 mg rapportés par Mircescu et al. chez des patients naïfs d'ASE recevant 200 mg de fer IV par mois (soit 6 à 8 perfusions en moyenne), l'une des rares études ayant estimé le besoin annuel en fer en pré-dialyse [5].

Le suivi de cohortes est également l'occasion de porter une attention plus spécifique à la tolérance des patients au traitement, notamment en ce qui concerne les effets d'intérêt particulier, même si la probabilité d'observer ces événements, souvent rares, soit faible sur des effectifs de taille réduite. Dans notre étude, l'administration de CMF IV a été

globalement bien tolérée et il n'y a eu aucune réaction d'hypersensibilité ni de cas d'intolérance qui aurait nécessité l'arrêt prématuré d'une perfusion. L'hypophosphatémie constitue un autre risque associé au fer par voie injectable, suspecté d'être en lien avec l'activation des facteurs transcriptionnels du FGF-23 [9,10], mais aucun cas n'a été retrouvé chez nos patients. La question d'une possible néphrotoxicité du fer injectable, par un mécanisme faisant intervenir le stress oxydatif, est également régulièrement soulevée [11,12]. Dans notre expérience, la mesure du DFG moyen après 12 mois ne laisse cependant pas apparaître de dégradation de la fonction rénale (35,5 versus 34,7 mL/mn/1,73 m² à l'initiation de l'étude), ce qui rejoint les résultats obtenus dans FIND-CKD et supporte davantage ceux rapportés dans la sous-analyse de l'étude FAIR-HF dans une population de patients insuffisants cardiaques et rénaux chroniques, qui ont permis aux auteurs de conclure à l'opposé en faveur d'une néphroprotection [13].

Le choix de la voie d'administration pour la supplémentation en fer dans la prise en charge de l'anémie ferriprive chez les patients IRC-ND doit intégrer de nombreux paramètres [1,2] :

- la sévérité de la carence martiale ;
- la protection du capital veineux ;
- la réponse et la tolérance du patient à de précédents traitements ;
- la capacité d'observance du patient.

L'étude FIND-CKD avait comparé différents modes d'administration et dosages de traitements à base de fer chez plus de 600 patients et montré que le traitement IV par CMF était supérieur aux thérapies orales, en particulier par la réduction des arrêts de traitement, permettant de diminuer significativement le recours aux agents stimulant l'érythropoïèse ou aux transfusions sanguines [6]. Ces résultats, retrouvés dans notre étude, plaident ainsi en faveur de l'administration de fer IV puisqu'une injection a été suffisante chez la plupart des patients pour ramener les marqueurs biologiques à des valeurs cibles recommandées sur une durée couvrant plusieurs mois, ce qui est compatible avec une administration en hôpital de jour.

Enfin, une récente analyse de la littérature montre un bénéfice clinique à prendre en charge la carence martiale, qu'elle soit ou non associée à une anémie, chez des patients en insuffisance cardiaque, et discute des implications possibles chez l'insuffisant rénal [14]. Ces résultats, majoritairement obtenus avec Ferinject[®] qui est aujourd'hui le seul fer IV indiqué dès le stade de la carence martiale, viennent donc rappeler l'intérêt d'identifier et de prendre en charge précocement un déficit en fer chez les patients IRC-ND pour retarder l'apparition de l'anémie et diminuer d'autant le recours à d'autres traitements.

Conclusion

Cette étude montre qu'en pratique courante, chez des patients IRC-ND, un protocole de traitement de l'anémie ferriprive par carboxymaltose ferrique à posologies pré-programmables permet d'obtenir une restauration rapide des stocks martiaux suivie d'une augmentation rapide et durable de la production de globules rouges avec un nombre limité d'injections, et permet ainsi de limiter le recours aux ASE et aux transfusions.

Déclaration de liens d'intérêts

L'association grenobloise de recherches AGENDT a bénéficié du soutien des laboratoires Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France SAS.

Références

[1] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2012;2:292-8.

- [2] Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al.; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney disease: Improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1346-59.
- [3] Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:57-61.
- [4] Mercadal L, Metzger M, Haymann JP, Thervet E, Boffa JJ, Flamant M, et al.; NephroTest Study Group. A 3-marker index improves the identification of iron disorders in CKD anaemia. *PLoS One*. 2014;9:e84144.
- [5] Mircescu G, Garneata L, Capusa C, Ursea N. Intravenous iron supplementation for the treatment of anemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:120-4.
- [6] Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:2075-84.
- [7] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-32.
- [8] Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, Bârsan L, Dumitru D, Lipan M, Mircescu G. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:639-47.
- [9] Prats M, Font R, García C, Cabré C, Jarrod M, Veà AM. Effect of ferric carboxymaltose on serum phosphate and C-terminal FGF23 levels in non-dialysis chronic kidney disease patients: post-hoc analysis of a prospective study. *BMC Nephrol*. 2013;14:167.
- [10] Schaefer B, Würtinger P, Finkenstedt A, Braithwaite V, Viveiros A, Effenberger M, et al. Choice of high-dose intravenous iron preparation determines hypophosphatemia risk. *PLoS One*. 2016;11:e0167146.
- [11] Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004;65:2279-89.
- [12] Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88:905-14.
- [13] Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:329-39.
- [14] Malyszko J, Anker SD. Iron therapy in heart failure patients without anaemia: possible implications for chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J*. 2017;10(Suppl 1):i25-i31.

Figure 1. Variation de l'hémoglobininémie moyenne entre J0 et M12.

Figure 2. Variation de l'hémoglobininémie moyenne en fonction du stade de la MRC.

Figure 1

	M0	M1	M2	M4	M6	M8	M10	M12
Hb moyenne (g/dL)	11,4	12,2	12,2	12,1	12,2	12,1	12,0	12,2
Écart type	± 0,96	± 1,19	± 1,41	± 1,26	± 1,38	± 1,45	± 1,53	± 1,53

Figure 2

Tableau 1
Caractéristiques des patients de l'étude^a

Paramètres	n = 53
Âge, années	69,8 (27-91)
Âge > 75 ans, n (%)	19 (35,8)
Femme, n (%)	26 (49,1)
IMC, kg/m ²	28,9
Poids ≥ 70 kg, n (%)	42 (79,2)
Antécédents de diabète, n (%)	41 (77,4)
DFG (mL/mn/1,73 m²)^b	
Moyenne (ET)	34,7 (15,6)
DFG ≥ 60, n (%)	2 (3,8)
30 < DFG < 60, n (%)	26 (49,1)
15 < DFG < 30, n (%)	21 (39,6)
DFG < 15, n (%)	4 (7,5)
Hémoglobine (g/dL)^c	
Moyenne (ET)	11,4 (1,0)
< 10, n (%)	2 (3,8)
≥ 10, n (%)	51 (96,2)
Ferritine (µg/L)^c	
Moyenne (ET)	114,1 (95,1)
< 100, n (%)	26 (51,0)
≥ 100, n (%)	25 (49,0)
Coefficient de saturation de la transferrine (%)^c	
Moyenne (ET)	16,0 (5,4)
< 20, n (%)	41 (77,4)
≥ 20, n (%)	12 (22,6)

^a Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne avec écart type, sauf indication contraire

^b Estimation réalisée au laboratoire local avec la formule CKD-EPI

^c Mesuré au laboratoire local

Tableau 2
Patients ayant nécessité un autre traitement de l'anémie sur la période de suivi

Type de prise en charge	Période / Cause	Nombre de patients
Transfusion	M4 / Chirurgie orthopédique (PTH) M5 / Hématomes post-chute + surdosage AVK M9 / Amputation (AOMI) M9 / Chirurgie orthopédique (PTG) M10 / Hématome sous dural + Hémorragie sous arachnoïdienne sous AVK	n=5
ASE	M4 / Chimiothérapie pour Adénocarcinome colique M7 / PEC en hémodialyse M8 / Hb < 10 g/dl (MRC stade 5) M8 / Hb < 10 g/dl (MRC stade 5) M10/ PEC en hémodialyse	n=5
ASE + transfusion	M11 / PEC en hémodialyse	n=1
ASE + 1 autre fer IV	M8 / PEC en hémodialyse	n=1
		n=12