



## La résistance à l'EPO est un puissant prédicteur de la mortalité chez les patients hémodialysés chronique : une étude de cohorte historique monocentrique

*EPO resistance is a strong independent predictor of mortality in chronic hemodialysis patients: a single-center retrospective cohort study*

Blondy Mvete Manson<sup>1,6</sup>, Assetou Diarrassouba<sup>2</sup>, Bill Musasa Sabwa<sup>3</sup>, Jacques Balowe Kanku<sup>4</sup>, Yannick Mompango Engole<sup>1</sup>, Yannick Mayamba Nlandu<sup>1</sup>, Vieux Momeme Mokoli<sup>1</sup>, François Musungayi Kajingulu<sup>1</sup>, Augustin Lusayamo Longo<sup>1</sup>, Deby Mahungu Ebengo<sup>4</sup>, Remy Kapenga Kabamba<sup>4</sup>, Clarysse Nsenga Nkondi<sup>1</sup>, Ernest Kiswaya Sumaili<sup>1</sup>

### Auteur correspondant

Blondy Mvete Manson, MD

Courriel : blondymanson@gmail.com

Service de Néphrologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa

B.P. 818 Kinshasa XI

République démocratique du Congo

### Summary

**Context and Objective.** Anemia is a very common complication of chronic kidney failure. Its causes are multiple, notably erythropoietin (EPO) deficiency. The objectives of this study were to determine the prevalence of EPO resistance, identify associated factors, and assess their impact on mortality.

**Methods.** This was a single-center retrospective cohort study including patients undergoing hemodialysis for at least three months and weekly treated with EPO. EPO resistance index (ERI) was defined according to KDIGO criteria as a requirement of  $\geq 300$  IU/kg/week of EPO. The Kaplan-Meier method was used to describe survival curves of patients. Multivariate logistic and Cox regression models were used to identify factors associated with ERI and predictors of mortality, respectively. **Results.** A total of 185 hemodialysis patient records (mean age:  $70.7 \pm 14$  years, male sex: 62.4%) were analyzed. The mean hemoglobin level was  $10.7 \pm 0.8$  g/dL, with normocytic values of  $92.8 \pm 6.4$  fL. The cumulative incidence of ERI was 30.3%. Independent factors associated with ERI included hypoalbuminemia, while male gender was found to be protective. ERI 3, age  $\geq 60$  years, and hypoalbuminemia emerged as independent predictors of mortality, increasing the risk by factors of 2.1, 3.1, and 2.2, respectively ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** EPO resistance is highly prevalent, particularly in cases of hypoalbuminemia, which negatively impacts the survival of chronic hemodialysis patients. Patients with ERI 3, female gender, and malnutrition require special attention.

### Résumé

**Contexte et objectif.** L'anémie est une complication très fréquente de la défaillance rénale chronique. Les causes sont multiples, notamment, la carence en érythropoïétine (EPO). Les objectifs de la présente étude étaient de déterminer l'ampleur, et rechercher les facteurs associés à la résistance en EPO ainsi que leur impact sur la mortalité. **Méthodes.** C'était une cohorte rétrospective monocentrique ayant inclus les hémodialysés depuis au moins 3 mois traités hebdomadairement par EPO. La résistance à l'EPO (ERI) a été définie selon KDIGO comme un besoin supérieur ou égal à 300 UI/kg/semaine d'EPO. La méthode de Kaplan Meier a décrit la courbe de survie des patients. Les modèles de régression logistique et de Cox multivarié ont recherché respectivement, les facteurs associés à l'ERI et les prédicteurs de la mortalité. **Résultats.** Au total, 185 dossiers des patients hémodialysés (âge moyen  $70,7 \pm 14$  ans, sexe masculin 62,4 %) ont été colligés. L'hémoglobine moyenne était de  $10,7 \pm 0,8$  g/dL, normocytaire à  $92,8 \pm 6,4$ . L'incidence cumulée de l'ERI était de 30,3 %. Les facteurs associés de manière indépendante à l'ERI étaient l'hypoalbuminémie tandis que le sexe masculin était plutôt protecteur. L'ERI 3, l'âge supérieur ou égal à 60 ans et l'hypoalbuminémie ont émergé comme prédicteurs indépendants de la mortalité, multipliant ce risque, respectivement de 2,1 ; 3,1 et 2,2 ( $p < 0,05$ ). **Conclusion.** La résistance à l'EPO est très fréquente, en particulier en cas d'hypoalbuminémie impactant négativement la survie des patients hémodialysés chroniques. Les patients avec ERI 3, de sexe féminin et dénutris méritent une attention particulière.



**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Erythropetin, Erythropoetin resistance index, Erythropoiesis-stimulating agent, hemodialysis, KDIGO

Received: February 6<sup>th</sup>, 2025

Accepted: April 25<sup>th</sup>, 2025

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i3.2>

1. Service de Néphrologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo
2. Service de Néphrologie, Centre Hospitalier de Verdun, France
3. MPH, Epidémiologie et Bio statistiques, Université Libre de Bruxelles, Belgique
4. Département de Médecine Interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo
5. Santé publique, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo
6. Faculté de Médecine, Université Protestante au Congo

**Mots-clés :** Agent stimulant l'érythropoïèse, Erythropoïétine, Hémodialyse, Index de résistance à l'érythropoïétine, KDIGO, Maladie rénale chronique

Reçu le 6 février 2025

Accepté le 25 avril 2025

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i3.2>

## Introduction

L'anémie est une complication très fréquente de la maladie rénale chronique, MRC (1). Elle est associée à l'altération de la qualité de vie et à un risque accru des maladies cardio-vasculaires et de mortalité (1-2). Sa prévalence augmente progressivement avec le stade de la MRC jusque'en dialyse (3). Le Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) définit l'anémie comme la concentration d'hémoglobine <13 g/dL chez l'homme et <12 g/dL chez la femme (4-5). Les étiologies de l'anémie dans le contexte de la MRC sont multiples (6). Elles sont dues d'une part, par la baisse de la production de l'érythropoïétine par les cellules interstitielles paratubulaires rénales et d'autre part, par une carence des cofacteurs intervenant dans l'érythropoïèse comme le fer, la vitamine B 12 et les folates (3-7). Le fer est un constituant majeur de l'hémoglobine dont la disponibilité est nettement réduite en cas d'insuffisance rénale chronique (7-8). Actuellement, la prise en charge de l'anémie est basée sur l'utilisation simultanée d'agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) et la supplémentation martiale, voire en acide folique ou vitamine B 12 avec parfois recours à la transfusion sanguine (9-10). La relation entre l'hémoglobine et la réponse à l'ASE est complexe, non linéaire ; dynamique et peut être affectée par plusieurs facteurs confondants comme une inflammation aiguë ou chronique, une carence

martiale et une hémorragie (11). Par conséquent, certains patients notamment en hémodialyse présentent une réponse insuffisante malgré les doses adéquates d'érythropoïétine ou nécessitent des fortes doses pour atteindre la cible (11-12). Les mécanismes de la résistance en érythropoïétine ne sont pas à ce jour clairement élucidés. Les hypothèses sont multiples : état nutritionnel, inflammation, carence en fer, urémie, taux élevés d'hormone parathyroïdienne (PTH) et certaines des comorbidités telles que les cancers. Des doses importantes en ASE associées à un rendement en hémoglobine insuffisant est associé à un risque de mortalité plus élevée (13-14). Le KDIGO et l'European Best Practice Guidelines définissent la résistance à l'érythropoïétine comme l'index de résistance supérieur à 300 IU/kg/semaine pour l'époetine et supérieur à 1,5 µg/kg/semaine pour la darbapoetine (4-15). Bien que la résistance à l'érythropoïétine soit clairement établie, l'ampleur de ce phénomène et son impact sur la survie des patients hémodialisés chroniques restent très peu documentés. Ainsi, la présente étude visait à déterminer l'incidence, les facteurs associés à la résistance à l'érythropoïétine et rechercher son impact sur la survie chez les patients dialysés dans le centre lourd d'hémodialyse du CH Verdun.

## Méthodes

*Ann. Afr. Med.*, vol. 18, n° 3, Juin 2025

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited



### *Nature, période et cadre de l'étude*

Il s'agissait d'une cohorte rétrospective monocentrique, ayant compilé les données des patients hémodialysés chroniques enregistrées dans le logiciel Hemodialyse et Hospital Manager, entre février 2021 et février 2024, au Centre Hospitalier de Verdun en France.

### *Critères de sélection*

Les sujets enrôlés dans l'étude étaient des patients MRC en hémodialyse minimum 3 mois et recevant hebdomadairement l'EPO. Les hémodialysés pour une atteinte rénale aiguë ou en dialyse depuis moins de 3 mois n'étaient pas

inclus. Les patients porteurs d'une pathologie aplasante ou dysplasante étaient exclus de l'étude en raison de polytransfusion. Les patients avec polykystose rénale étaient également exclus suite à une production relativement préservée d'érythropoéitine.

Au total, 377 patients avaient bénéficié de l'hémodialyse pendant la période de l'étude, dont 193 étaient exclus pour des raisons diverses (figure 1).

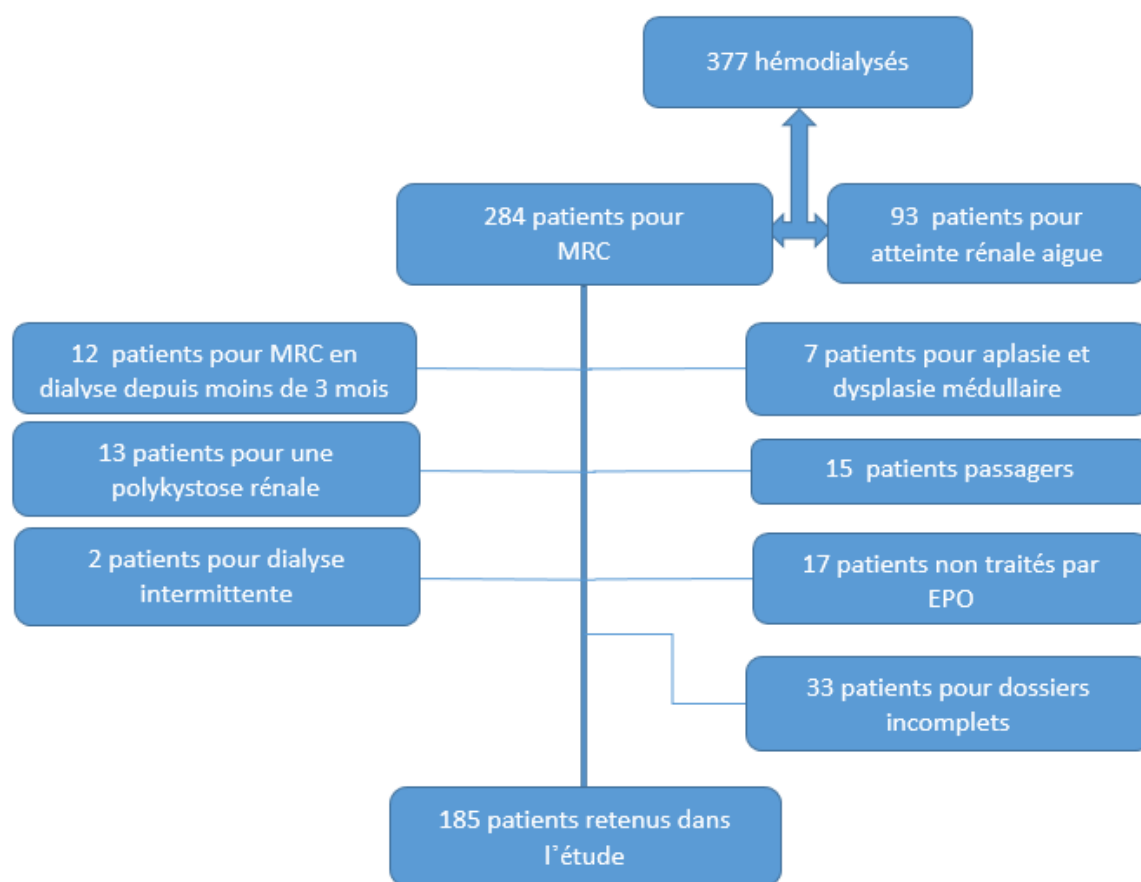


Figure 1. Diagramme de flux de la population d'étude

### *Collecte des données et paramètres d'intérêt*

Les données ont été recueillies à l'aide de deux logiciels : Hemodialyse pour le recueil de l'ensemble des données et Hospital Manager pour les antécédents médicaux des patients. Les logiciels ont permis de recueillir les données socio-démographiques (l'âge et sexe), le poids, les principaux antécédents, les étiologies, les paramètres biologiques (l'hémoglobine, les globules rouges, les plaquettes, la ferritine, le coefficient de saturation de la transferrine, l'albumine, la natrémie, la chlorémie, la kaliémie,

la phosphorémie, la créatinémie et l'urée plasmatique). Pour chaque patient, toutes les données biologiques nécessaires à l'étude conservées dans le logiciel Hemodialyse à la période correspondante à celle-ci ont été recueillies, puis rendues sous forme de moyenne. Certaines données ont été réparties en catégories. Le sexe masculin et féminin. Les patients dont l'âge était respectivement  $<60$  ans et  $\geq 60$  ans. Cette dernière répartition était dictée par un nombre conséquent des patients âgés retrouvés dans la population d'étude.



### *Critères de jugement*

Le critère de jugement primaire était la résistance à l'EPO. Le critère de jugement secondaire était la survie (durée de vie entre l'initiation de la dialyse et le décès).

### *Définitions opérationnelles*

Les définitions ci-après ont été utilisées dans la présente étude en tenant compte des recommandations de KDIGO (5) :

- L'hypoalbuminémie, si le taux est  $< 35$  g/L,
- L'hyperphosphorémie si le taux est  $> 1,45$  mmol/L,
- L'hypoferritinémie si taux  $< 100$   $\mu$ g/L,
- Le coefficient de saturation en transferrine bas si  $< 20$  % (4)

Le vintage dialysis était défini comme le temps écoulé entre l'initiation de la dialyse et le début de l'étude. Il a été réparti en deux catégories :  $\leq 1$  an et  $> 1$  an (16). Cette répartition était due à une mortalité élevée au cours de la première année suivant l'initiation de la dialyse chez les personnes âgées (17-18).

L'histoire cardio-vasculaire a été définie selon l'European Society of Cardiology (ESC), comme la présence des antécédents d'HTA, de cardiopathie ischémique stentée ou non, de valvulopathie et d'accident vasculaire cérébral (19).

Les patients avaient bénéficié d'un traitement à base d'EPO type Epoetin, 1 à 3 fois/semaine en intraveineuse, en fin de séance de dialyse.

La résistance à l'EPO a été définie selon KDIGO (5) et EBPG comme un besoin supérieur ou égal à 300 UI/kg/semaine d'érythropoïétine (4,15).

### *Analyses statistiques*

Les données ont été analysées l'aide du logiciel STATA/BE 18.5. Les graphiques ont été réalisés avec les logiciels STATA/SE 18.0 et MS Excel 2016. Les données socio-démographiques et les données biologiques ont été présentées sous forme de tableaux. Les variables quantitatives et catégorielles ont été exprimées sous forme respectivement, de la moyenne majorée de l'écart-type ; des effectifs et de proportions.

L'incidence de la résistance à l'EPO a été déterminée par le calcul des proportions. La population a été répartie en deux groupes : résistant à l'EPO et non- résistant à l'EPO.

L'Indice de résistance à l'EPO (ERI) a été ajusté à l'hémoglobine pour la survie à l'aide de la formule suivante :  $ERI = \text{Dose d'EPO} / \text{Poids idéal} / \text{Taux d'hémoglobine}$ . L'ERI a ensuite été catégorisé en fonction des tertiles. Le premier tiers des patients

était compris entre 3,4 UI/kg/semaine/g/dl et 17,7 UI/kg/semaine/g/dl, le second tiers était entre 17,7 UI/kg/semaine/g/dl et 26,5 UI/kg/semaine/g/dl, et le troisième tiers était entre 26,5 UI/kg/semaine/g/dl et 213,8 UI/kg/semaine/g/dl.

Les graphiques de nuage des points ont été utilisées pour évaluer la corrélation entre la ferritinémie et l'hémoglobine et celle entre la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine.

Un modèle de régression logistique bivariée et multivariée a été construit avec comme variable dépendante la résistance à l'EPO et comme variables indépendantes le sexe, l'âge, la ferritine, le coefficient de saturation de la transferrine, l'albuminémie, le diabète, la phosphorémie, l'histoire cardiovasculaire et le vintage dialysis.

La survie a été décrite par la méthode de Kaplan Meier. Les patients ayant survécu jusqu'à la fin de l'étude (29/02/2024) ou qui ont été transférés dans un autre centre ont été censurés. Les courbes de Kaplan-Meier ont été tracées afin de mesurer le temps de survie des patients en fonctions de l'ERI pour le groupe entier et en fonction des tertiles. Le log Rank test a été utilisé pour comparer les tertiles.

Un modèle de régression de Cox multivariable a été utilisé pour identifier les facteurs indépendants associés à la mortalité en général et l'association de l'ERI avec le décès en particulier. Le coefficient d'inflation de la variance été utilisé pour identifier la multicollinéarité entre les facteurs. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5 % ( $p < 0,05$ ).

### *Considérations éthiques*

La réalisation de la collecte était rendue possible après l'accord du Chef de Service de la Médecine A et de la Cellule de Coordination et d'Interface (CCI), rassemblant les représentants administratifs et médicaux, réunis derrière un guichet unique pour étudier, orienter et valider tous les projets de recherche hospitalier.

### *Résultats*

#### *Caractéristiques sociodémographiques de patients de l'étude*

Les caractéristiques générales de la population d'étude sont renseignées dans le tableau 1.

Au total, 185 dossiers numérisés de patients hémodialysés ont été colligés. Leur âge moyen des patients était de  $70,7 \pm 14$  ans, 62,4% étaient de sexe masculin ; 77,8 % étaient hypertendus. Le diabète était la principale étiologie de la MRC (35,7%). L'anémie était présente chez tous les patients. L'hémoglobine moyenne était de  $10,7 \pm$



0,8 g/dL à prédominance normocytaire avec une moyenne de VGM  $92,8 \pm 6,4$ . La ferritine moyenne était de  $248,0 \pm 163,7$  et le coefficient de saturation de la transferrine moyen était de  $20,0 \pm 6,7$ . Comparés aux patients résistants à l'EPO, seuls le sexe, le poids et la phosphorémie étaient

significativement différents à ceux non résistants à l'EPO ( $p < 0.05$ ).

**Tableau 1. Caractéristiques générales de la population d'étude**

Variables	Groupe entier N=185	ERI- N=129 (%)	ERI + N=56 (%)	p
Age (ans)	70,7 $\pm$ 14,0	70,9 $\pm$ 12,4	70,7 $\pm$ 16,7	0,929
Sexe				
Féminin	70 (37,8)	41 (31,8)	29 (51,8)	<b>0,010</b>
Masculin	115 (62,2)	88 (68,2)	27 (8,2)	
Poids (kg)	73,4 $\pm$ 18,6	79,5 $\pm$ 17,1	60,5 $\pm$ 11,1	<b>&lt;0,001</b>
Taux d'Hb (g/dl)	10,7 $\pm$ 0,8	10,8 $\pm$ 0,8	10,6 $\pm$ 0,9	0,241
VGM (fl)	92,8 $\pm$ 6,4	92,8 $\pm$ 6,7	92,8 $\pm$ 5,8	0,973
Ferritine ( $\mu$ l)	248,0 $\pm$ 164,0	245,1 $\pm$ 166,5	252,4 $\pm$ 159,0	0,780
Coefficient de Saturation de la transferrine (%)	20,0 $\pm$ 6,7	20,1 $\pm$ 6,9	19,6 $\pm$ 6,2	0,614
Albuminémie (g/l)	33,6 $\pm$ 4,4	33,7 $\pm$ 4,6	33,3 $\pm$ 4,0	0,536
Natrémie (mmol/l)	137,0 $\pm$ 2,0	136,9 $\pm$ 2,3	136,8 $\pm$ 1,9	0,757
Kaliémie (mmol/l)	4,8 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 0,4	0,869
Phosphorémie (mmol/l)	1,5 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,3	<b>0,014</b>
Urée plasmatique (mmol/l)	18,4 $\pm$ 4,5	18,7 $\pm$ 4,5	17,4 $\pm$ 3,8	0,073
Créatininémie ( $\mu$ mol/l)	570,0 $\pm$ 171,0	581,1 $\pm$ 177,9	534,2 $\pm$ 134,3	0,079
Plaquettes (G/l)	230,0 $\pm$ 71,0	223,9 $\pm$ 62,0	244,9 $\pm$ 80,6	0,06
Antécédents				
Diabète	66 (35,7)	47 (36,4)	19 (33,9)	0,744
HTA	144 (77,8)	100 (77,5)	44 (78,6)	0,874
Cardiopathie ischémique	62 (33,5)	42 (32,6)	20 (35,7)	0,676
ACFA	33 (17,8)	19 (14,7)	14 (25,0)	0,094
Autres cardiopathies	87 (47,0)	62 (48,1)	25 (44,6)	0,669
AVC	25 (13,5)	16 (12,4)	9 (16,1)	0,503
Obésité	80 (43,2)	61 (47,3)	19 (33,9)	0,092
BPCO et autres atteintes pulmonaires	37 (20,0)	28 (21,7)	9 (16,1)	0,379
SAOS	37 (20,0)	26 (20,2)	11 (19,6)	0,936
Néoplasie	49 (26,5)	30 (23,3)	19 (33,9)	0,131
Goutte	19 (10,3)	15 (11,6)	4 (7,1)	0,356
Tabagisme	50 (27,0)	35 (27,1)	15 (26,8)	0,961
Exogénose	12 (6,5)	9 (6,9)	3 (5,4)	0,681
Retour en dialyse après greffe	12 (6,5)	8 (6,2)	4 (7,1)	0,811
Cirrhose	5 (2,7)	3 (2,3)	2 (3,6)	0,631
Switch DP vers HD	1 (0,5)	0	1 (1,8)	0,128
ETIOLOGIES				
Diabète	66 (35,7)	47(36,4)	19 (33,9)	0,744
Glomérulaire	47 (25,4)	29(22,5)	18 (32,1)	0,165
Inconnue	23 (12,4)	16(12,4)	7 (12,5)	0,985
HTA	22 (11,9)	18(13,9)	4 (7,1)	0,189
Rein unique	7 (3,8)	5 (3,9)	2 (3,6)	0,921
Urologique	5 (2,7)	2 (1,6)	3 (5,4)	0,142
Génétique et héréditaire	5 (2,7)	5(3,9)	0	0,135



Cardio-rénal	4 (2,2)	3(2,3)	1(1,8)	0,817
Vasculaire	3 (1,6)	1(0,8)	2(3,6)	0,167
Néphrotoxicité	2 (1,1)	2(1,6)	0	0,349
Néphrite interstitielle	25 (13,5)	16(12,4)	9(16,1)	0,503
Pédiatrie	2 (1,1)	2(1,6)	0	0,349
Atteinte rénale aiguë sans récupération	1 (0,5)	1(0,8)	0	0,509
Lupus	1 (0,5)	0	1(1,8)	0,128

ERI : Erythropoeitin resistance index, ACFA : arythmie complète par fibrillation artérielle, AVC : accident vasculaire cérébral, DP : dialyse péritonéal, BPCO : brochopneumopathie chronique obstructive, HTA : hypertension artérielle, HD : hémodialyse, SAOS : syndrome

d'apnée-obstructif du sommeil, VGM : volume globulaire moyen.

*Incidence cumulée de la résistance à l'EPO*

L'incidence cumulée de la résistance à l'EPO était de 30,3 %.

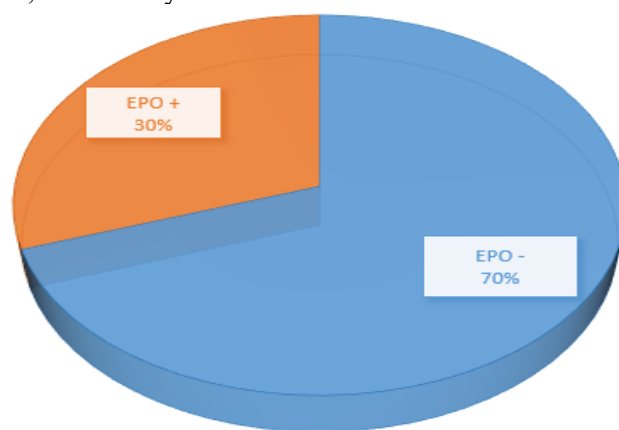
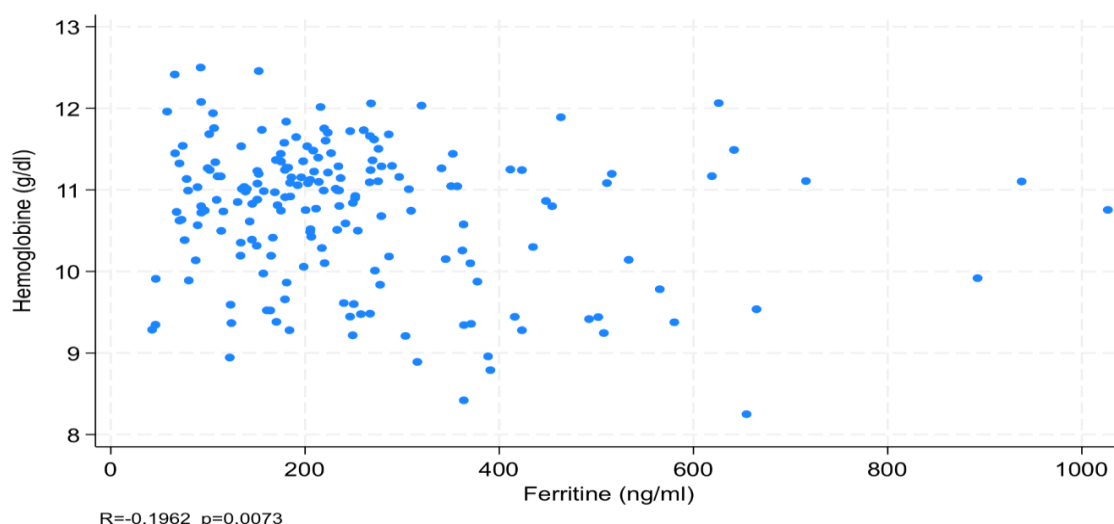


Figure 2. Diagramme de l'incidence de la résistance en EPO

*Corrélation entre l'anémie, la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine*

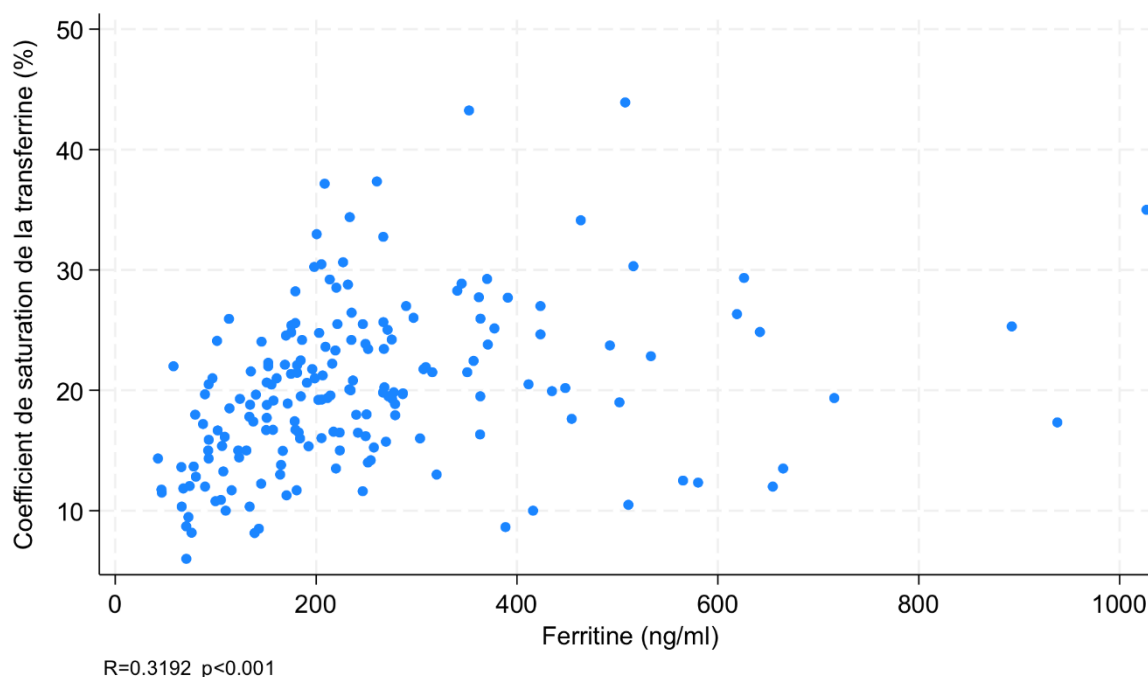
La corrélation entre l'hémoglobine et la ferritinémie est illustrée dans la figure 3.



L'hémoglobinémie est significativement corrélée à la ferritine (R=0,19, p = 0,0073).



La corrélation entre le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritinémie est illustrée dans la figure 4.



Le coefficient de saturation en fer est significativement corrélé à la ferritine ( $R=0,31$ ,  $p < 0,001$ ).

#### *Facteurs associés à la résistance de l'EPO*

Les facteurs associés à la résistance de l'EPO sont consignés dans le tableau 2.

En analyse bivariée, le sexe masculin et l'hypoalbuminémie ont émergé comme facteurs

associés à la résistance à l'EPO ( $p < 0,05$ ), l'hypoalbuminémie augmentant le risque tandis que le sexe masculin le réduisant. Après ajustement des facteurs précités, les deux facteurs ont persisté comme facteur de risque indépendant de l'ERI en réduisant le risque de 2,3 pour le sexe masculin de 2,3 tandis que l'hypo albuminémie multiplie ce risque de 4,2.

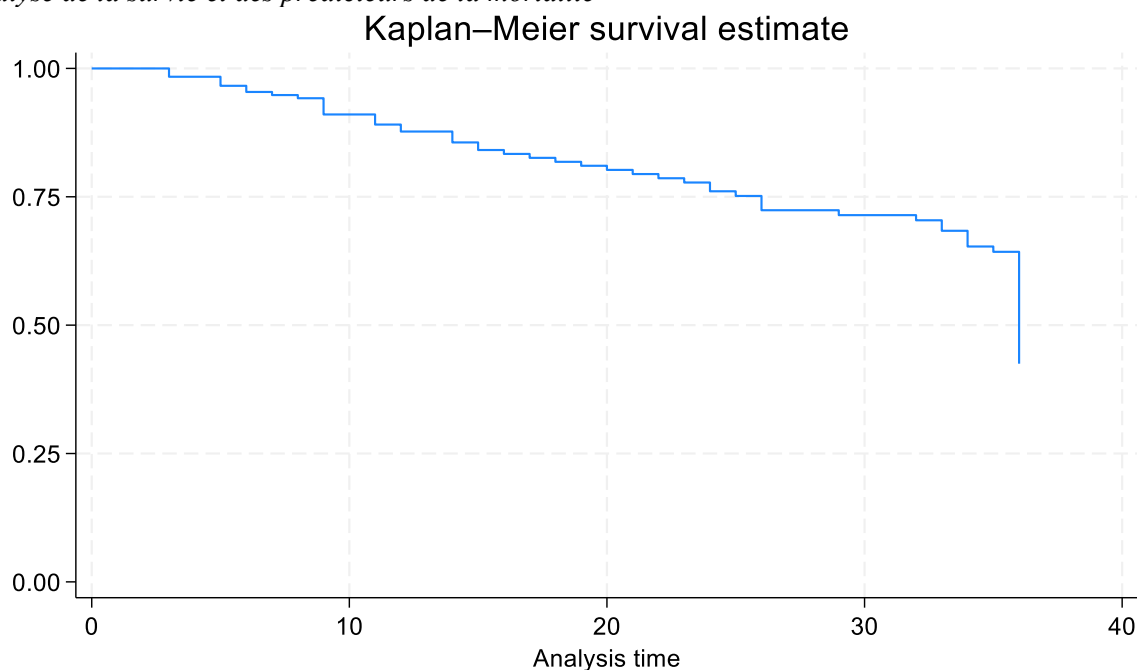
**Tableau 2. Facteurs associés à la résistance à l'EPO**

Variables (n=185)	OR brut	P	OR ajusté	p
Age (ans)				
< 60	1,00		1,00	
≥ 60	0,66 (0,29-1,52)	0,330	0,62 (0,25-1,56)	0,311
Sexe masculine				
Féminin	1,00		1,00	
Masculin	0,43 (0,23-0,82)	<b>0,011</b>	0,42 (0,21-0,82)	<b>0,012*</b>
Histoire cardio-vasculaire				
Non	1,00		1,00	
Oui	1,00 (0,52-1,92)	0,994	1,12 (0,55-2,29)	0,757
Vintage dialysis (mois)				
<12	1,00		1,00	
≥12	1,10 (0,59-2,06)	0,763	0,95 (0,48-1,86)	0,874
Diabète				
Non	1,00		1,00	
Oui	0,90 (0,46-1,73)	0,744	0,83 (0,40-1,71)	0,613
Hypoalbuminémie (< 35 g/L)				
Non	1,00		1,00	
Oui	4,16 (1,72-10,00)	<b>0,002**</b>	4,21 (1,64-10,85)	<b>0,003**</b>



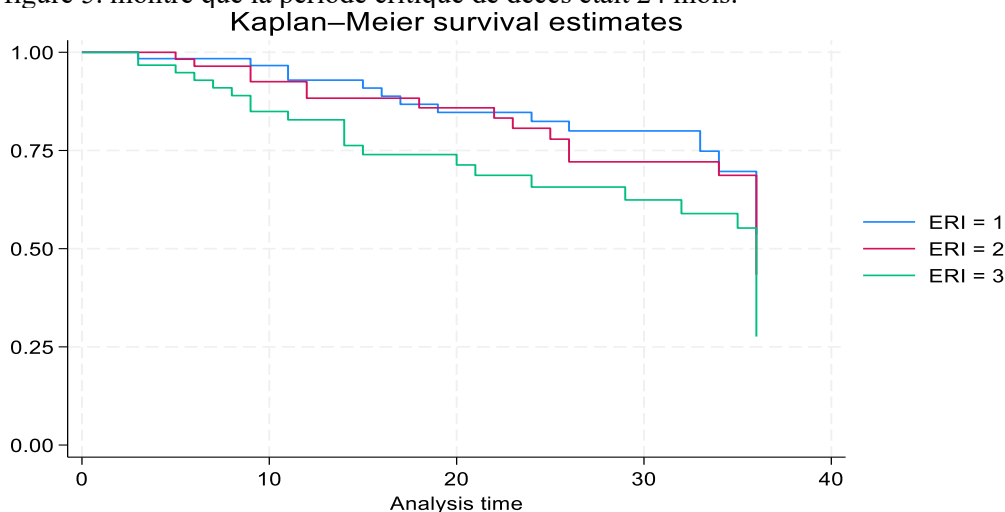
Hyperphosphorémie ( $\geq 1,46$ g/L)				
Non	1,00		1,00	
Oui	0,61 (0,34-1,08)	0,091	0,65 (0,35-1,20)	0,166
Hypoferritinémie ( $< 100$ $\mu$ g/L)				
Non	1,00		1,00	
Oui	0,57 (0,20-1,60)	0,286	0,47 (0,15-1,48)	0,200
Coefficient de saturation de la transferrine (%)				
$< 20$	1,00		1,00	
$\geq 20$	1,08 (0,57-2,03)	0,815	1,26 (0,62-2,58)	0,523

#### Analyse de la survie et des prédicteurs de la mortalité



**Figure 5. Courbe de survie du groupe entier**

La figure 5. montre que la période critique de décès était 24 mois.



**Figure 6. Courbe de survie des patients en fonction de l'ERI**  
1=1<sup>er</sup> tertile, 2=2<sup>ème</sup> tertile, 3=3<sup>ème</sup> tertile (log-rank,  $p=0,045^*$ )



Les courbes de survie de Kaplan Meier de la population d'étude en fonction des tertiles d'ERI présentent une différence statistiquement significative (figure 6).

Les patients dont les taux d'ERI sont situés au 3<sup>e</sup> tertile ont une faible survie par rapport aux patients du 2<sup>e</sup> tertile et du 1<sup>er</sup> tertile.

**Les prédictors de la mortalité selon le modèle de régression Cox**

Le tableau 3 décrit les prédictors selon le modèle de régression Cox. En analyse bivariée, l'ERI 3,

l'âge supérieur ou égal à 60 ans, l'hypoalbuminémie et le coefficient de saturation à la transferrine ont émergé comme prédictors de la mortalité ( $p < 0.05$ ). Après ajustement des facteurs précités en analyse multivariée, seuls l'ERI 3, l'âge supérieur ou égal à 60 ans et l'hypoalbuminémie ont persisté comme prédictors indépendants de la mortalité, multipliant ce risque, respectivement de 2,1 ; 3,1 et 2,2.

**Tableau 3. Prédictors de la mortalité selon le modèle de régression de Cox**

Variables (n=185)	HR brut	P	HR ajusté	p
ERI				
ERI1	1,00		1,00	
ERI2	1,24 (0,67-2,31)	0,495	1,00 (0,52-1,93)	0,997
ERI3	1,97 (1,10-3,54)	<b>0,023*</b>	2,15 (1,17-3,96)	<b>0,014**</b>
Age (ans)				
<60	1,00		1,00	
≥60	2,16 (0,93-5,00)	<b>0,072</b>	3,13 (1,21-8,12)	<b>0,019**</b>
Sexe masculine				
Féminin	1,00		1,00	
Masculin	0,89 (0,55-1,45)	0,652	0,85 (0,51-1,41)	0,534
Histoire cardiovasculaire				
Non	1,00		1,00	
Oui	1,17 (0,69-1,97)	0,561	0,89 (0,51-1,55)	0,675
Vintage dialysis (mois)				
<12	1,00		1,00	
≥12	1,29 (0,78-2,12)	0,318	1,10 (0,65-1,86)	0,727
Diabète				
Non	1,00		1,00	
Oui	0,84 (0,51-1,39)	0,497	0,67 (0,39-1,15)	0,145
Hypoalbuminémie (< 35 g/L)				
Non	1,00		1,00	
Oui	2,19 (1,25-3,84)	<b>0,006*</b>	2,29 (1,25-4,20)	<b>0,007**</b>
Hyperphosphorémie (≥ 1,46 g/L)				
Non	1,00		1,00	
Oui	1,00 (0,62-1,62)	0,989	1,36 (0,78-2,37)	0,273
Hypoferritinémie (< 100 µg/L)				
Non	1,00		1,00	
Oui	1,37 (0,74-2,51)	0,307	1,32 (0,65-2,67)	0,440
Coefficient de saturation de la transferrine (%)				
< 20	1,00		1,00	
≥ 20	1,78 (1,06-2,98)	<b>0,029*</b>	1,52 (0,85-2,71)	0,154



## Discussion

La présente étude a évalué l'ampleur, les déterminants et l'impact de la résistance à l'EPO sur la survie des patients en hémodialyse au Centre Hospitalier de Verdun.

L'incidence de la résistance à l'EPO a été de 30,3%. Il en ressort également que le sexe masculin était un facteur protecteur de la résistance en EPO alors que l'hypoalbuminémie facteur de risque associé à la résistance à l'EPO. Il existait une corrélation positive, entre la ferritinémie et le coefficient de saturation à la transferrine ainsi que la ferritinémie et l'hémoglobine. Par ailleurs, 36 % des patients étaient décédés pendant la période de l'étude. La mortalité était prépondérante chez les patients du groupe ERI3. Les prédictors indépendants du décès étaient l'ERI 3, l'âge supérieur ou égal à 60 ans et l'hypoalbuminémie.

Comparé au sexe féminin, le sexe masculin réduit le risque de la résistance à l'EPO. Cette constatation rejoint les travaux de Xinju Zhao *et al.* (20). En effet, le sexe féminin est considéré comme facteur de résistance à l'EPO (21). Coronado *et al* ont confirmé le sexe féminin comme facteur de résistance à l'EPO (22). Di Ioro *et al* ont trouvé que l'association entre le sexe féminin et la résistance à l'EPO était corrélée à un taux plus bas de ferritine et un coefficient de saturation de la transferrine plus bas qui s'expliquerait par les menstruations avec l'âge (23).

La dénutrition est un facteur associé à une mauvaise réponse au traitement par EPO (24). Comme Okazaki *et al.*, nous avons trouvé que l'hypoalbuminémie était associée de manière indépendante à la résistance à l'EPO (25). Cette dernière s'explique par le fait que l'hypoalbuminémie induit l'inflammation et expose à la résistance à l'EPO (25). Par ailleurs, l'hypoalbuminémie est connue comme un puissant facteur de mortalité chez les hémodialisés (26-27). Sridhar *et al* ont confirmé l'hypoalbuminémie comme facteur majeur de mortalité précoce en HD (28), alors que nous avons trouvé que cette dernière était un prédictor indépendant de mortalité chez les hémodialisés présentant une résistance en EPO.

En ce qui concerne les prédictors de mortalité de la résistance en EPO, Il existe un lien entre la mortalité et la faible réponse à l'EPO chez les hémodialisés chroniques (25). La résistance à l'EPO expose au risque de majorer les doses des

ASE augmentant ainsi le risque cardiovasculaire et la mortalité (29). La pathogénie entre la résistance en EPO et la mortalité n'est pas encore complètement élucidée. Le stress oxydatif est incriminé dans la survenue de l'anémie chez les hémodialisés et serait à la base de la résistance à l'EPO et la mortalité (30). L'inflammation via la surexpression de l'hepcidine diminue la mobilisation intestinale et des réserves tissulaires et serait impliquée à la fois dans la survenue de l'anémie et la mortalité chez les hémodialisés présentant une résistance à l'EPO (31-32). Xinju Zhao *et al.* ont démontré que la résistance en EPO est associée à toutes les causes de mortalité et à la mortalité cardio-vasculaire (20). Xiangxue Lu *et al* ont démontré comme dans notre étude que la mortalité augmente avec la faible réponse à l'EPO (34).

La plupart d'études n'ont pas montré une corrélation entre l'âge et la résistance à l'EPO (36). Cette étude n'a pas prouvé le contraire, mais a ressorti l'âge comme facteur indépendant de mortalité.

La carence martiale liée à des spoliations répétées et à l'inflammation est associée à l'anémie et à la résistance à l'EPO (35-37). Contrairement à Freitas Santos, *et al* (11) qui ont démontré clairement le lien entre la carence martiale et la résistance en EPO ; dans notre série, nous n'avons pu trouvé qu'une corrélation positive entre la ferritinémie et le coefficient de saturation à la transferrine et la ferritinémie et l'hémoglobine, d'une part. D'autre part, il ressort que le coefficient de la saturation à la transferrine était un facteur indépendant de la mortalité en analyse bivariable mais sans aucune signification statistique après ajustement.

La présente étude a des limites dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats. Elle a la particularité de concerner uniquement les patients dans "un centre lourd d'HD", accueillant majoritairement des personnes âgées et polypathologiques. De plus, le caractère rétrospectif de la présente cohorte n'a pas permis de recueillir un maximum des paramètres car certaines données étaient soit manquantes, soit partielles. Par ailleurs, la fragilité clinique des patients rendait difficile l'application de ses résultats sur l'ensemble des hémodialisés chroniques car l'échantillonnage ciblait une catégorie définie de la population. Nonobstant ces limites, la présente étude a des atouts, en fournissant à la fois les déterminants de la



résistance à l'EPO et l'impact de cette dernière sur la survie des patients hémodialisés chroniques. Toutefois, une large étude prospective multicentrique est à envisager pour mieux identifier les facteurs de risque de la résistance à l'EPO pouvant contribuer à réduire la mortalité en hémodialyse chronique.

### Conclusion

Près d'un patient sur trois présente une résistance à l'EPO, associée de manière indépendante à l'hypoalbuminémie d'une part, et d'autre part, un ERI élevé est un prédicteur indépendamment de décès, à côté de l'avancement en âge et l'hypoalbuminémie des hémodialisés chroniques, dans cet hôpital.

### Conflits d'intérêts

Il n'existe aucun conflit d'intérêt retrouvé chez les auteurs.

### Contribution des auteurs

Conception, interprétation des résultats et rédaction : Blondy Mvete Mansoni, Ernest Kiswaya Sumaili, Assetou Diarrassouba, Bill Musasa Sabwa.

Rédaction: Blondy Mvete Mansoni, Ernest Kiswaya Sumaili, Bill Musasa Sabwa, Assetou Diarrassouba, Jacques Balowe Kanku, Yannick Mompango Engole, Yannick Mayamba Nlandu, Vieux Momeme Mokoli, François Musungayi Kajingulu, Augustin Lusayamo Longo, Deby Mahungu Ebengo, Remy Kapenga Kabamba, Clarysse Nsenga Nkondi.

Collecte des données : Blondy Mvete Mansoni, Assetou Diarrassouba.

Analyse statistique : Blondy Mvete Mansoni, Ernest Kiswaya Sumaili, Bill Musasa Sabwa, Jacques Balowe Kanku

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale et révisée du manuscrit.

### References

1. Lamerato L, James G, Van Haalen H, Hedman K, Sloand JA, Tang A *et al.* Epidemiology and outcomes in patients with anemia of CKD not on dialysis from a large US healthcare system database: a retrospective observational study. *BMC Nephrology*. 2022; **23** (1):166. doi: 10.1186/s12882-022-02778-8.
2. Badura K, Janc J, Wąsik J, Gnitecki S, Skwira S, Młynarska E, Rysz J *et al.* Anemia of Chronic Kidney Disease-A Narrative Review of Its Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Biomedicines*.2024; **12** (6):1191. doi: 10.3390/biomedicines12061191.

3. Hashmi MF, Aeddula NR, Shaikh H, Rout P. Anemia of Chronic Kidney Disease. *StatPearls*.2024; **23** (1):1. PMID: 30969693. Bookshelf ID: [NBK539871](#)
4. Eknayan G, Lameire N, Winkelmayer WC, Jadoul M, Grams ME, Ashuntantang EG *et al.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*.2024; 105 (Suppl 4S), S117–S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
5. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar AV, Levin A, Locatelli F *et al.* Controversies in optimal anemia management: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int*. 2021; **99** (6):1280-1295. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.020.
6. Tounkara AA, Coulibaly AMS, Coulibaly N, Traoré B, Maïga MK. Management of chronic hemodialysis patients with anemia: case study conducted in the Department of Nephrology and Hemodialysis at the University Hospital Point G in Mali. *Pan Afr Med J* 2017; **26**:167. doi: 10.11604/pamj.2017.26.167.10861. eCollection 2017.
7. Hain D, Bednarski D, Cahill M, Dix A, Foote B, Haras MS *et al.* Iron-Deficiency Anemia in CKD: A Narrative Review for the Kidney Care Team. *Kidney Medecine*. 2023; **5** (8):100677. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100677.
8. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA *et al.* Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5 ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J*. 2019 Aug 3;**13** (4):613-624. doi: 10.1093/ckj/sfz091. eCollection 2020 Aug.
9. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, Solomon S, Jha V, Johansen KL *et al.* Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2021; **385** (25):2325-2335. doi: 10.1056/NEJMoa2113379.
10. Hung SC, Kuo KL, Tarng DC, Hsu CC, Wu MS, Huang TP. Anaemia



- management in patients with chronic kidney disease: Taiwan practice guidelines. *Nephrology*. 2014; **19** (12):735-739. doi: 10.1111/nep.12332.
11. Santos EJF, Dias RSC, Lima JFB, Salgado Filho N, Dos Santos AM. Erythropoietin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2020 Oct 8;**13**:231-237. doi: 10.2147/IJNRD.S239151.
  12. Schneider A., Schneider MP, Scharnagl H, Jardine AG, Wanner C, Drechsler C. Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *BMC Nephrol* .2013; **14**: 67. doi: 10.1186/1471-2369-14-67.
  13. Lee HY, Suh SW, Hwang JH, Shin J. Responsiveness to an erythropoiesis-stimulating agent is correlated with body composition in patients undergoing chronic hemodialysis. *Front Nutr*. 2022 Dec 2;**9**:1044895. doi: 10.3389/fnut.2022.1044895. eCollection 2022.
  14. Pan S, Zhao DL, Li P, Sun XF, Zhou JH, Song KK *et al*. Relationships among the Dosage of Erythropoiesis-Stimulating Agents, Erythropoietin Resistance Index, and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Blood Purification*. 2022; **51** (2):171-181.
  15. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU *et al*. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004; **19** (Suppl 2):ii1-47.
  16. Zhu L, Li XL, Shi R, Wang DG. Dialysis vintage is associated with a high prevalence and severity of unpleasant symptoms in patients on hemodialysis. *Renal Failure*. 2023;**45**(1):2201361.
  17. Wachterman MW, O'Hare AM, Rahman O, Lorenz KA, Marcantonio ER, Alicante GK *et al*. One-Year Mortality After Dialysis Initiation Among Older Adults. *JAMA Internal Medicine*. 2019; **179** (7):987–990.
  18. Heaf, J, Heiro M, Petersons A, Venere B, Polvsen JV, Sørensen AB *et al*. First-year mortality in incident dialysis patients: results of the Peridialysis study. *BMC Nephrology*. 2022; **23**:229.
  19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, *et al*. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;**42** (34):3227-3337.
  20. Zhao X, Gan L, Hou FF, Liang X, Chen X, Chen Y *et al*. The influencing factors of the erythropoietin resistance index and its association with all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. *Renal Failure*. 2024 Dec;**46** (1):2290922.
  21. Richardson D. Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; **17** Suppl 1:53-59.
  22. Coronado Daza JA, Cuchi GU. Gender Differences in Dose of Erythropoietin to Maintain Hemoglobin Target in Hemodialysis Patients. *Indian Journal of Nephrology*. 2019; **29** (3):160-165.
  23. Di Iorio BR, Stellato D, De Santo NG, Cirillo M; Campanian Dialysis Registry Research Group. Association of gender and age with erythropoietin resistance in hemodialysis patients: role of menstrual status. *Blood Purification*. 2004; **22** (5):423-427.
  24. Feret W, Safranow K, Kwiatkowska E, Daniel A, Ciechanowski K. Malnutrition and Erythropoietin Resistance among Patients with End-Stage Kidney Disease: Where Is the Perpetrator of Disaster? *Nutrients*. 2022; **14** (24):5318.
  25. Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, Tsuchiya K, Nitta K. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purification*. 2014; **37** (2):106-12.
  26. Kaysen GA, Don BR. Factors that affect albumin concentration in dialysis patients and their relationship to vascular disease. *Kidney International Supplements*. 2003; **(84)**:S94-S97.
  27. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1995; **48** (2):510-516.



28. Sridhar NR, Josyula S. Hypoalbuminemia in hemodialyzed end stage renal disease patients: risk factors and relationships--a 2 years single center study. *BMC Nephrology*. 2013; **14**:242.
29. Nishio A, Chhatkuli BP, Ma JZ, Kalantari K. Higher doses of erythropoietin-stimulating agents and hyporesponsiveness to their effects are associated with increased mortality among prevalent hemodialysis patients. *Blood Purification*. 2013;**36** (1):29-36. Vol
30. Joksimovic JJ, Antic S, Nikolic T, Andric K , Petrović D., Bolevitch S, *et al.* Érythropoïétin résistance développement in hémodialyse patients: the role of oxydative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:9598210–9598211.
31. Guerrero-Riscos AM, Montes-Delgado R, Seda-Guzmán M, Praena-Fernández JM, Erythropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney disease and heart disease, *Nefrologia* 2012;**32** (3):343-352.
32. Petruilienė K, Žiginskienė E, Kuzminskis V, Nedzelskienė I, Bumblytė IA. Hepcidin serum levels and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Medicina (Kaunas)*. 2017;**53** (2):90-100. S1-S210olume 63Supplement 84S1-S
33. Luo J, Jensen DE, Maroni BJ, Brunelli SM. Spectrum and Burden of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness Among Contemporary Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;**68** (5):763-771.
34. Lu X, Zhang J, Wang S, Yu Q, Li H. High Erythropoiesis Resistance Index Is a Significant Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Chinese Maintenance Hemodialysis Patients. *Mediators of Inflammation*. 2020;**2020**:1027230.
35. Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology*. 2007; **12** (4):321-330. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00810.x.
36. Bamgbola OF, Kaskel FJ, Coco M. Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatric Nephrology*. 2009;**24** 3):571-579. doi: 10.1007/s00467-008-0954-3. Epub 2008 Sep 18.
37. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J *et al.* Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol* 2017 Nov 30; **18** (1):345. doi: 10.1186/s12882-017-0688-1.

Comment citer cet article : Mansoni BM, Diarrasouba A, Sabwa BM, Kanku JB, Engole YM, Nlandu YM, *et al.* La résistance à l'EPO est un puissant prédicteur de la mortalité chez les patients hémodialisés chronique: une étude de cohorte historique monocentrique. *Ann Afr Med* 2025; **18** (3): e6096-e6108. <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i3.2>