



Reçu le :
20 mai 2015
Accepté le :
3 juillet 2015
Disponible en ligne
28 août 2015

L'érythropoïétine humaine recombinante chez le nouveau-né : recommandations pour la pratique clinique de la Société française de néonatalogie

Recombinant human erythropoietin in neonates: Guidelines for clinical practice from the French Society of Neonatology

E. Lopez^{a,*}, A. Beuchée^b, P. Truffert^c, N. Pouvreau^d, J. Patkai^e, O. Baud^f, F. Boubred^g, C. Flamant^h, P.-H. Jarreau^e

^a Réanimation néonatale, hôpital Clocheville, CHU de Tours, 49, boulevard Béranger, 37044 Tours cedex 9, France

^b Réanimation néonatale, CHU de Rennes, hôpital Sud, 16, boulevard Bulgarie, 35203 Rennes cedex 2, France

^c Médecine néonatale, CHU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France

^d Réanimation néonatale, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

^e Médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, hôpitaux universitaires Paris Centre, AP-HP, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

^f Médecine et réanimation néonatales, hôpital Robert-Debré, AP-HP, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^g Médecine et réanimation néonatales, AP-HM, hôpital de la Conception, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

^h Médecine et réanimation néonatale, CHU de Nantes, 38, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex 1, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Objective. 1/To assess the effectiveness and safety of EPO in reducing red blood cell (RBC) transfusions in preterm infants. 2/ To provide guidelines for clinical practice in France.

Methods. 1/This systematic evidence review is based on PubMed search, Cochrane library. 2/Using French National Authority for Health methods concerning guidelines for clinical practice.

Results. Early EPO reduced the risk of RBC transfusions, donor exposure, and the number of transfusions in very preterm infants (LE2). Late EPO reduced the risk of RBC transfusions and the number of transfusions in very preterm infants (LE2). There is no difference between the effectiveness of early and late EPO (LE2). There is no difference between high-dose and low-dose EPO (LE2). The level of evidence is too low to recommend the intravenous route. EPO has no impact on the rate of bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis (LE3), and retinopathy of prematurity (LE2).

Résumé

Objectif. 1/Évaluer le bénéfice clinique de l'érythropoïétine recombinante humaine (EPO) en termes d'épargne transfusionnelle chez le nouveau-né prématuré et les effets bénéfiques ou délétères sur les autres organes. 2/Émettre des recommandations pour la pratique clinique.

Méthode. 1/Recherche bibliographique effectuée par consultation de la banque de données PubMed. 2/Application des principes méthodologiques de la Haute Autorité de santé (HAS) concernant les recommandations pour la pratique clinique avec niveaux de preuve (NP).

Résultats. Le traitement précoce par l'EPO diminue le nombre de nouveau-nés grands prématurés transfusés en concentré de globules rouges (CGR), l'exposition aux donneurs et le nombre de transfusions (NP2). Le traitement tardif par l'EPO diminue le nombre de nouveau-nés grands prématurés transfusés et le nombre de transfusions par

* Auteur correspondant.

e-mail : e.lopez@chu-tours.fr (E. Lopez).

The level of evidence is too low to recommend EPO for neuroprotection in very preterm or term infants.

Conclusions. EPO to reduce RBC transfusion in very preterm infants is recommended (Level A). The optimal time to start therapy is unknown (Level B). The recommended dose is 750 IU/kg/week via three subcutaneous injections for 6 weeks (Level B).

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les nouveau-nés prématurés sont à risque d'anémie et donc de transfusion en concentré de globules rouges (CGR) [1]. Les facteurs favorisant l'anémie du prématuré sont la spoliation sanguine par des prélèvements multiples, une durée de vie des globules rouges plus courte, une croissance staturo-pondérale rapide et une production inadéquate d'érythropoïétine (EPO) [2]. Les transfusions répétées exposent le nouveau-né prématuré à des risques d'infection virale [3]. Les transfusions pourraient également être responsables d'une augmentation de la morbidité néonatale (dysplasie bronchopulmonaire [DBP] [4], entérocolite ulcéro-nécrosante [ECUN]) [5,6] et de la mortalité néonatale [7]. La prévention de transfusion en CGR passe par une limitation des prélèvements, une politique transfusionnelle restrictive, le clampage retardé du cordon [8] et l'administration de fer [9]. Le traitement par EPO humaine recombinante a également prouvé son efficacité [10,11]. Cependant, le bénéfice clinique jugé insuffisant, le risque d'effets indésirables (rétinopathie) et la douleur secondaire aux injections sous-cutanées a conduit certaines équipes à abandonner ce traitement alors que d'autres le poursuivent. Le but de ces recommandations pour la pratique clinique est d'évaluer la balance bénéfique/risque, l'importance de l'efficacité clinique du traitement par EPO chez le nouveau-né et d'éventuels effets indésirables ou bénéfiques sur d'autres organes.

2. Méthode

Le groupe de travail a appliqué les principes méthodologiques préconisés par la Haute autorité de santé (HAS) pour l'élaboration des recommandations pour la pratique clinique (RPC) et les outils d'évaluation européen AGREE (*agreement of guide-*

enfant (NP2). L'effet du traitement précoce par EPO est similaire à celui du traitement tardif (NP2). Il n'y a pas de différence entre un traitement par EPO à forte dose et à faible dose (NP2). Le faible NP des études sur la voie intraveineuse ne permet pas de recommander cette voie d'administration. Le traitement par EPO ne modifie pas l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire, de l'entérocolite ulcéro-nécrosante (NP3) et de la rétinopathie du prématuré (NP2). Les preuves cliniques pour promouvoir l'utilisation de l'EPO comme neuroprotecteur chez le nouveau-né prématuré et à terme sont trop faibles pour pouvoir la recommander (accord professionnel).

Conclusions. Il est recommandé d'utiliser l'EPO dans un but d'épargne transfusionnelle chez le nouveau-né grand prématuré (Grade A). L'âge postnatal de début d'administration optimal n'est pas connu (Grade B). La dose recommandée est de 750 UI/kg/semaine en 3 injections sous-cutanées pendant 6 semaines (Grade B).

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

lines for research and evaluation) concernant les RPC. Les niveaux de preuves (NP) des études et les grades de recommandations sont présentés dans le [tableau 1](#).

L'analyse de la littérature a été conduite selon la méthodologie des revues systématisées. La recherche bibliographique a été réalisée à partir des moteurs de recherche PubMed et de la Cochrane Library, depuis les entrées les plus anciennes jusqu'au 1^{er} septembre 2014. Seuls ont été retenus les articles pour lesquels les résumés étaient disponibles, dont les textes étaient rédigés en langue française ou anglaise et qui avaient été publiés dans une revue avec comité de lecture. Les résumés et textes complets des articles identifiés comme potentiellement d'intérêt au cours de la recherche bibliographique ont ensuite été analysés par le groupe de travail.

3. Le traitement précoce par EPO prévient-il le risque de transfusion en CGR chez le nouveau-né prématuré ?

Le traitement précoce (avant 8 jours) diminue significativement le nombre de nouveau-nés grands prématurés (< 32 semaines d'aménorrhée [SA] ou < 1500 g) transfusés par rapport au groupe témoin (51 % vs 68 % soit un risque relatif [RR] à 0,79 ; intervalle de confiance [IC] 95 % = 0,73–0,85). La différence de risque (RD) d'être transfusé au moins une fois est de 14 % entre le groupe EPO et le groupe témoin (RD = -0,14 ; IC 95 % = -0,18 ; -0,10). Le nombre d'enfants à traiter par EPO pour éviter toute transfusion de CGR est de 7. L'exposition aux donneurs diminue également significativement (différence moyenne de -0,54 ; IC 95 % = -0,89 ; -0,20), ainsi que le nombre de transfusion dans le groupe traité (différence moyenne = -0,27 ; IC 95 % = -0,42 ; -0,12) [11] (NP2).

Tableau I
Niveaux de preuves et grades des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<i>Niveau 1</i> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<i>Niveau 2</i> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
<i>Niveau 3</i> Études cas-témoins	C Faible niveau de preuve
<i>Niveau 4</i> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	
<i>Niveau d'experts</i>	Accord professionnel

4. Le traitement tardif par EPO prévient-il le risque de transfusion en CGR chez le nouveau-né prématuré ?

Le traitement tardif par EPO (au-delà de 8 jours) diminue de manière significative le nombre de nouveau-nés grands prématurés ayant reçu au moins une transfusion de CGR comparé au groupe témoin (42 % vs 60 %) avec un RR = 0,71 (95 % IC : 0,64 ; 0,79) et une RD de -0,17 (95 % IC : -0,22 ; -0,12). Le nombre de sujets devant être traités pour éviter au moins une transfusion est égal à 6. Le nombre de transfusions par enfant diminue également avec une différence moyenne de -0,22 (IC 95 % : -0,38 ; -0,06) [10] (NP2). La majorité des enfants a été transfusée avant l'inclusion ce qui limite l'effet du traitement tardif.

5. Le traitement précoce par EPO est-il plus efficace que le traitement tardif pour prévenir le risque de transfusion en CGR chez le nouveau-né prématuré ?

L'effet du traitement précoce (avant 8 jours) par EPO est similaire au traitement tardif (au-delà de 8 jours) en termes

d'utilisation d'au moins une transfusion en CGR (RR = 0,91 ; IC 95 % 0,78-1,06) et du nombre de transfusions par enfant (différence moyenne = -0,32 ; IC 95 % -0,92-0,29). Il n'y a pas de différence en termes d'exposition aux donneurs [12] (NP2). Il est à noter que le seuil de traitement précoce ou tardif défini à 8 jours est totalement arbitraire. Nous ne pouvons pas nous prononcer sur une date de début de traitement optimale (grade B).

6. Le traitement par EPO à forte dose est-il plus efficace que le traitement à faible dose pour prévenir le risque de transfusion en CGR chez le nouveau-né prématuré ?

Une seule étude a été réalisée chez 184 nouveau-nés prématurés de moins de 1000 g et a conclu qu'il n'y avait pas de différence en termes de transfusion entre le groupe forte dose (> 750 UI/kg/semaine) et le groupe faible dose (≤ 750 UI/kg/semaine) (29,5 % vs 27,6 %, respectivement, $p = 0,96$) [13] (NP2). Il semble donc que l'utilisation de doses élevées d'EPO ne permette pas de réduire de façon plus importante le nombre, le volume de transfusion, ni le nombre de donneurs. La dose recommandée est de 750 UI/kg/semaine en 3 injections pendant 6 semaines (Grade B).

7. Le traitement par EPO par voie sous-cutanée est-il plus efficace que le traitement par voie intraveineuse pour prévenir le risque de transfusion en CGR chez le nouveau-né prématuré ?

Deux études présentant soit un faible effectif [14] (NP3), soit un biais méthodologique [15] (NP4), ont conclu à la non-infériorité de la voie intraveineuse comparée à la voie sous-cutanée. Le faible niveau de preuve de ces études ne permet pas de recommander l'utilisation de l'EPO par voie intraveineuse continue dans les préparations de nutrition parentérale. Le mode d'administration recommandé reste la voie sous-cutanée (accord professionnel). Une prise en charge adaptée de la douleur doit être mise en œuvre (pommade anesthésiante, saccharose per os) (accord professionnel).

8. Le traitement par EPO a-t-il un effet sur le risque de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) ?

Le traitement précoce par EPO (avant 8 jours) pour prévenir les transfusions en CGR ne modifie pas de manière significative le taux de DBP à 36 SA (RR = 0,99 [95 % IC 0,81 à 1,21]) [11] (NP3).

Le traitement tardif par EPO (au-delà de 8 jours) pour prévenir les transfusions en CGR ne modifie pas de manière significative le taux de DBP à 36 SA (RR = 0,89 [95 % IC 0,59 à 1,35]) [10] (NP3). Les études portant sur les effets neuroprotecteurs de l'EPO à forte dose chez le nouveau-né prématuré n'ont pas montré de différence de l'incidence de la DBP à 36 SA dans les 2 groupes [16,17] (NP3). Il n'y a pas d'argument pour établir un effet du traitement par EPO à dose hématopoïétique précoce ou tardif ou à forte dose sur l'incidence de la DBP à 36 semaines d'âge post-menstruel chez le nouveau-né prématuré (NP3).

9. Le traitement par EPO a-t-il un effet sur le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) ?

Le traitement précoce par EPO ne modifie pas l'incidence de l'ECUN (RR : 1,07 (95 % IC 0,73 à 1,57)) [11] (NP3), ni le traitement tardif (stade ≥ 2 de la classification de Bell) (RR = 0,88 (95 % IC 0,46 à 1,69)) [10] (NP3). Les études utilisant l'EPO à dose neuroprotectrice ne rapportent pas de différence en termes d'incidence de l'ECUN dans les groupes EPO comparés aux groupes placebos [16,17] (NP3). Il n'y a donc pas d'argument pour établir un effet d'un traitement par EPO à dose hématopoïétique précoce ou tardif ou à forte dose chez le nouveau-né prématuré sur l'incidence d'ECUN (NP3).

10. Le traitement par EPO a-t-il un effet sur le risque de rétinopathie du prématuré ?

Une association entre le traitement par l'EPO et le risque de rétinopathie du prématuré (ROP) a été observée dans une étude randomisée contrôlée [18] (NP3) et deux études rétrospectives [19,20] (NP4). Cette association n'a pas été retrouvée dans une méta-analyse récente des études ayant utilisé des doses hebdomadaires élevées ou faibles (OR = 1,59 ; IC 95 % 0,90–2,80) [21] (NP2). La revue Cochrane, mise à jour en 2014, n'a pas retenu d'association entre le risque de ROP sévère et le traitement précoce (RR = 1,37 ; IC 95 % 0,87–2,17) [11] (NP2) ou le traitement tardif par EPO (RR = 1,73 ; IC 95 % 0,92–3,24) [10] (NP2). Il n'y a pas d'argument pour penser qu'il y ait une augmentation du risque de ROP, quel que soit le stade ou de haut grade, associée au traitement par EPO chez le nouveau-né en comparaison à l'absence de traitement (NP2).

11. Le traitement par EPO a-t-il un effet neuroprotecteur chez le nouveau-né prématuré ?

Concernant le traitement par EPO à dose hématopoïétique, plusieurs études ont montré l'absence d'effet bénéfique sur le

développement psychomoteur des nouveau-nés prématurés [22] (NP3), [23] (NP3), [24] (NP4). Deux études de faible niveau de preuve ont rapporté une amélioration des performances neurologiques des patients traités [25] (NP4), [26] (NP4). Concernant l'EPO à forte dose à visée neuroprotectrice, les études préliminaires montrent une innocuité et une faisabilité [16,17] et deux grands essais contrôlés randomisés sont en cours (Clinicaltrial.gov NCT00413946 et NCT01378273). Les premiers résultats concernant les données de l'imagerie par IRM faite à terme sur un sous-groupe d'enfants montrent une amélioration des scores radiologiques [27] (NP3). Les preuves cliniques pour promouvoir l'utilisation de l'EPO comme neuroprotecteur chez le nouveau-né prématuré sont actuellement trop faibles (accord professionnel).

12. Le traitement par EPO a-t-il un effet neuroprotecteur chez le nouveau-né à terme ?

Chez le nouveau-né à terme présentant une encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI), deux études cliniques ont montré une amélioration du devenir neurologique chez des enfants traités par EPO sans hypothermie contrôlée, mais avec un niveau de preuve insuffisant pour pouvoir recommander ce traitement dans cette indication [28] (NP4), [29] (NP3). L'administration de fortes doses d'EPO associée à l'hypothermie dans l'EAI paraît bien tolérée [30]. Son efficacité en termes de neuroprotection reste à démontrer. Un essai randomisé contrôlé est en cours [31]. L'administration de fortes doses d'EPO dans les suites d'un accident vasculaire cérébral paraît également bien tolérée [32]. Son efficacité en termes de neuroprotection reste à démontrer chez le nouveau-né. Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'effet démontré de l'EPO dans la neuroprotection et le niveau de preuve est insuffisant pour la recommander. Son utilisation reste du domaine de la recherche (accord professionnel).

13. Conclusions et recommandations

Compte tenu du bénéfice clinique prouvé en termes de diminution du nombre de transfusions en CGR et de diminution du nombre de nouveau-nés exposés à toute transfusion, de l'absence d'effet secondaire démontré (association EPO/ROP non démontrée), des taux de transfusions en France comparable à ceux publiés dans les études analysées, il est recommandé d'utiliser l'EPO dans un but d'épargne transfusionnelle chez le nouveau-né grand prématuré (Grade A). La dose et la voie d'administration recommandée est de 750 UI/kg/semaine en 3 injections pendant 6 semaines, par voie sous-cutanée (accord professionnel). L'âge postnatal optimal de début d'administration (précoce vs tardif) n'est pas connu (Grade B).

Il n'y a pas d'effet de l'EPO démontré sur d'autres morbidités néonatales comme la DBP ou l'ECUN. L'effet potentiellement neuroprotecteur de l'EPO est en cours d'évaluation. La généralisation d'autres moyens d'épargne transfusionnelle pourrait cependant modifier le bénéfice observé de l'EPO sur les besoins transfusionnels du nouveau-né prématuré.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Annexe 1

Groupe de travail

Responsable commission RPC SFN : Pr Pierre-Henri Jarreau (Paris).

Coordonnateur RPC EPO : Dr Emmanuel Lopez (Tours).

Méthodologiste : Pr Patrick Truffert (Lille).

Experts : Pr Olivier Baud (Paris), Pr Alain Beuchée (Rennes), Dr Farid Boubred (Marseille), Dr Cyril Flamant (Nantes), Dr Juliana Patkai (Paris).

Groupe de lecture

Pr Elie Saliba (néonatalogiste, Tours), Pr Thierry Debillon (néonatalogiste, Grenoble), Pr Jean-Christophe Rozé (néonatalogiste, Nantes), Dr Isabelle Hamon (néonatalogiste, Nancy), Pr Guy Moriette (néonatalogiste, Paris), Pr Petra Huppi (néonatalogiste, Genève), Dr Pierre Gressens (Directeur de recherche Inserm, Paris), Dr Géraldine Bourreille (hématologiste EFS, Nantes), Aurore Allen (puéricultrice, Paris), Pr Catherine Lacombe (hématologiste Cochin).

Références

- [1] Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149:301-7.
- [2] Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin Perinatol* 2009;33:29-34.
- [3] Pillonel J, Laperche S. Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro Surveill* 2005;10:5-8.
- [4] Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, et al. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr* 2009;155:331-70.
- [5] Blau J, Calo JM, Dozor D, et al. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr* 2011;158:403-9.
- [6] Paul DA, Mackley A, Novitsky A, et al. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics* 2011;127:635-41.
- [7] dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, et al. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2011;159:371-460.
- [8] Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD003248.
- [9] Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 2009;36:27-42.
- [10] Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD004868.
- [11] Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD004863.
- [12] Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD004865.
- [13] Maier RF, Obladen M, Kattner E, et al. High-versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. The European Multicenter rhEPO Study Group. *J Pediatr* 1998;132:866-70.
- [14] Ohls RK, Veerman MW, Christensen RD. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution. *J Pediatr* 1996;128:518-23.
- [15] Costa S, Romagnoli C, Zuppa AA, et al. How to administrate erythropoietin, intravenous or subcutaneous? *Acta Paediatr* 2013;102:579-83.
- [16] Fauchere JC, Dame C, Vonthein R, et al. An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants. *Pediatrics* 2008;122:375-82.
- [17] Juul SE, McPherson RJ, Bauer LA, et al. A phase I/II trial of high-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants: pharmacokinetics and safety. *Pediatrics* 2008;122:383-91.
- [18] Romagnoli C, Zecca E, Gallini F, et al. Do recombinant human erythropoietin and iron supplementation increase the risk of retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr* 2000;159:627-8.
- [19] Brown MS, et al. Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity. *J Aapos* 2006;10:143-9.
- [20] Suk KK, Barón AE, France EK, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS* 2008;12:233-8.
- [21] Xu XJ, Huang HY, Chen HL. Erythropoietin and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2014;173:1355-64.
- [22] Newton NR, Leonard CH, Piecuch RE, et al. Neurodevelopmental outcome of prematurely born children treated with recombinant human erythropoietin in infancy. *J Perinatol* 1999;19:403-6.
- [23] Ohls RK, Ehrenkranz RA, Das A, et al. Neurodevelopmental outcome and growth at 18 to 22 months' corrected age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron. *Pediatrics* 2004;114:1287-91.
- [24] Bierer R, Peceny MC, Hartenberger CH, et al. Erythropoietin concentrations and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatrics* 2006;118:e635-40.
- [25] Brown MS, Eichorst D, Lala-Black B, et al. Higher cumulative doses of erythropoietin and developmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics* 2009;124:e681-7.
- [26] Neubauer AP, Voss W, Wachtendorf M, et al. Erythropoietin improves neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants. *Ann Neurol* 2010;67:657-66.

-
- [27] Leuchter RH, Gui L, Poncet A, et al. Association between early administration of high-dose erythropoietin in preterm infants and brain MRI abnormality at term-equivalent age. *JAMA* 2014;312:817–24.
- [28] Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, et al. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics* 2010;125:e1135–42.
- [29] Zhu C, Kang W, Xu F, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2009;124:e218–26.
- [30] Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics* 2012;130:683–91.
- [31] Patkai J. Efficacy of erythropoietin to improve survival and neurological outcome in hypoxic ischemic encephalopathy (Neurepo). *ClinicalTrials.gov*; 2014 [NCT01732146]<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01732146>.
- [32] Benders MJ, van der Aa NE, Roks M, et al. Feasibility and safety of erythropoietin for neuroprotection after perinatal arterial ischemic stroke. *J Pediatr* 2014;164:481–560.