

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>

MISE AU POINT

Point sur la grande prématurité en 2007

The very preterm newborn in 2007

J.-C. Rozé*, J.-B. Muller, L. Baraton, G. Cailleaux

Service de réanimation pédiatrique et de néonatalogie, hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

Disponible sur internet le 30 juillet 2007

MOTS CLÉS

Grande prématurité ;
Extrême prématurité ;
Mortalité néonatale ;
Devenir au long cours

Résumé Durant les dix dernières années, l'incidence de la grande et extrême prématurité a augmenté de 1,2 % (1,0-1,4) en 1995 à 2,0 % (1,8-2,2) en 2003. Dans la région des Pays de la Loire, la grande prématurité consentie, suite à une décision médicale, a augmenté significativement de 40 à 50 % durant la même période. Les progrès des soins néonataux ont permis d'augmenter année après année la survie des extrêmes prématurés (odds ratio ajusté = 1,1 [1,01-1,21], $p = 0,02$). En 2005, au CHU de Nantes, la mortalité hospitalière était de 44 % pour les 24-26 SA, 14 % pour les 27-28 SA et 2 % pour les 29-30 et 30-31 SA. À deux ans, 8 % étaient perdus de vue, 80 % avaient un examen et un développement neuropsychomoteur normal, 12 % avaient un examen pathologique ou suspect. L'enjeu des années à venir est d'améliorer les soins durant l'hospitalisation et la prise en charge posthospitalisation pour améliorer le devenir à long terme.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Very preterm infants;
Extremely preterm infants;
Long term outcome

Abstract During the 10 last years, incidence of very and extremely preterm newborns increased from 1.2% (1.0-1.4) in 1995 to 2,0 (1.8-2.2) in 2003. In region des Pays de la Loire, west region of France, prematurity after medical decision increased significantly from 40 to 50% during this same period of time. Advances in prenatal care have improved survival rates each year (adjusted OR = 1.1 [1.01-1.21], $P = 0.02$). In 2005, at Nantes university hospital, neonatal mortality was 44% for preterm less than 27 SA of gestation (24-26 SA), 14% for 27-28 SA, 2% for 29-30 SA and 31-32 SA. At two years, 8% were lost in follow-up, 80% had a normal examination and 12% an abnormal or suspect examination. The man goal for the coming years will be to improve the quality of neonatal and post discharge care in order to improve the long-term outcomes of very preterm infants.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

La grande prématurité est définie par un âge gestationnel (AG) inférieur strictement à 33 semaines d'aménorrhée

(SA), l'extrême prématurité par un AG inférieur strictement à 29 SA. Les progrès dans les soins périnataux observés dans les 30 dernières années permettent de sauver un grand nombre d'enfants très grands prématurés ou extrêmes prématurés autrefois condamnés. Cette survie se fait au prix

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jcroze@chu-nantes.fr (J.-C. Rozé).

d'investissements considérables tant humains qu'économiques. L'objectif de cet article est de faire le point sur l'évolution de la prise en charge des grands prématurés.

Incidence

Les trois enquêtes nationales périnatales de 1995, 1998 et 2003 indiquent une augmentation de la grande prématurité [1]. En 1995, la grande prématurité était estimée à 1,2 % (1,0-1,4) de l'ensemble des naissances, en 1998 à 1,6 % (1,4-1,8) et en 2003 à 2,0 % (1,8-2,2). Rapporté au nombre de naissances vivantes, le nombre de très grands prématurés a augmenté entre 1995 et 2008 de 0,9 à 1,2 %. Cela correspond à une augmentation en nombre absolu d'environ 7000 cas par an en 1995 à 10 000 cas en 2003, du fait de l'augmentation de l'ensemble des naissances de 750 000 à 800 000.

Cause-contexte de la prématurité

Le contexte dans lequel survient la grande prématurité ne s'est pas modifié au cours des dix dernières années. La grande prématurité survient dans un contexte de grossesse multiple dans un peu moins de 30 % des cas. Puis, dans 20 % des cas, hors grossesse multiple, la grande prématurité est observée dans un contexte d'hypertension artérielle maternelle associée ou non à un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Un très faible pourcentage survient dans un contexte de RCIU isolé, sans hypertension maternelle. Les 50 % autres surviennent dans un contexte de rupture prématurée de la poche des eaux pour 10 à 20 % selon la définition retenue, et un peu moins de 15 % dans un contexte de menace d'accouchement prématuré isolée. Cette répartition est très semblable entre la base de données EPIPAGE [2,3], étude de cohorte en population menée dans neuf régions françaises en 1997 par l'Inserm U149 et la base de données de notre service sur la période 1995-2005 (Fig. 1).

Prise en charge anténatale et perinatale

L'attitude médicale vis-à-vis de cette grande prématurité se modifie. La prématurité est consentie dans un certain nombre de cas où la santé de la mère est en danger et/ou le risque pour le fœtus semble être moindre en situation extra-utero. Les médecins périnatologues considèrent dans ces cas que l'évolution de l'enfant sera de meilleure qualité extra- qu'intra-utérine. La Fig. 2 indique l'évolution de la prématurité dite consentie (césarienne avant début du travail, accouchement par voie basse déclenché). Le pourcentage de prématurité dite consentie était d'un peu moins de 40 % dans l'étude EPIPAGE en 1997 et au CHU de Nantes en 1995. En 2004-2005, la prématurité consentie représente 50 % de la très grande prématurité.

Depuis l'année 1998, date des décrets concernant la périnatalogie, les réseaux périnataux n'ont cessé de se développer et couvrent actuellement la grande majorité du territoire français. Des actions de formation et une meilleure coopération entre les établissements de naissance ont permis de développer le transfert in utero et d'étendre la maturation anténatale par corticothérapie. La corticothé-

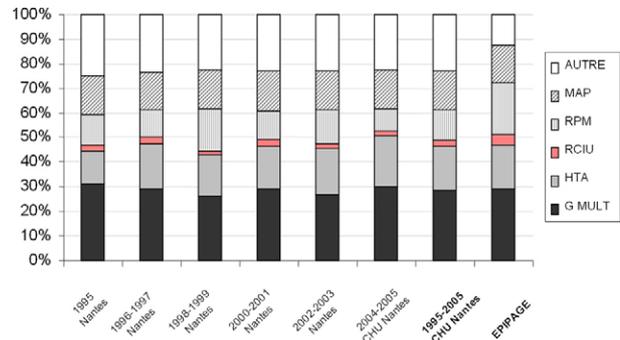


Figure 1 Contexte de prématurité. Le classement des patients est exclusif et hiérarchique, de bas en haut. Un prématuré issu d'une grossesse multiple (G MULT) et présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU) est classé dans le groupe grossesse multiple et non pas dans le groupe RCIU, et ainsi de suite. La répartition est extrêmement stable dans le temps au sein de la base de données du CHU de Nantes, et comparable à ce qui a été observé dans la cohorte EPIPAGE, au groupe près des ruptures prématurées des membranes (RPM), du fait d'une définition différente dans les deux bases de données. MAP : menace d'accouchement prématuré, HTA hypertension artérielle systémique maternelle.

rapie anténatale est actuellement réalisée par une cure de bétaméthasone, au mieux 48 heures avant l'accouchement et pas plus de sept jours avant cet accouchement. La dexaméthasone a été abandonnée car seule la bétaméthasone anténatale permet de réduire l'incidence des lésions cérébrales [4]. Un débat existe sur le nombre de cures, il est recommandé actuellement de ne pas dépasser deux cures pour ne pas entraver la croissance fœtale [5,6].

Le mode d'accouchement est très discuté. Il n'y a pas de gain en termes de pronostic à court et long terme à naître

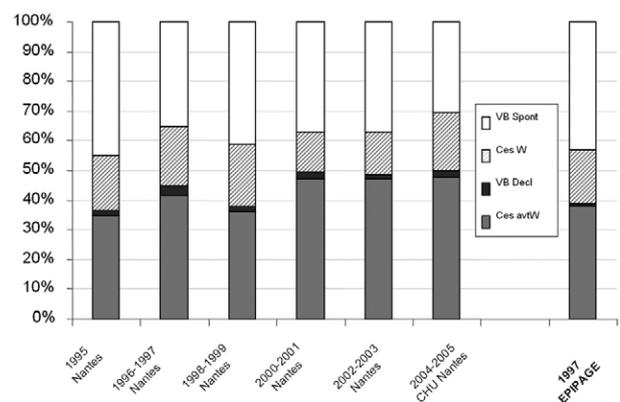


Figure 2 Évolution de la prématurité médicalement consentie, définie ici comme un accouchement avant mise en travail, soit par césarienne avant travail (Ces avt W), soit par voie basse après déclenchement (VB Decl). Ces W : césarienne en cours de travail, VB spont : voie basse spontanée. On observe une augmentation significative de la prématurité médicalement consentie qui représentait 40 % de la grande prématurité en 1995 à Nantes ou dans la cohorte EPIPAGE en 1997, pour atteindre plus de 50 % en 2005.

par césarienne. En cas de grossesse multiple, chez l'extrême prématuré, un accouchement par césarienne pourrait améliorer le pronostic (données personnelles non publiées).

Prise en charge en salle de naissance

Les techniques de réanimation en salle de naissance ont beaucoup évolué. L'utilisation d'un système d'assistance respiratoire manuelle permettant d'exercer une PEP et de contrôler parfaitement les pressions (Néopuff) permet de limiter le barotraumatisme [7]. L'utilisation de sacs dans lesquels les enfants sont glissés dès la naissance permet de limiter les pertes thermiques et hydriques en attendant que l'enfant soit placé dans un incubateur chaud dont l'air est saturé en humidité [8]. L'utilisation prophylactique de surfactant exogène améliore le pronostic chez l'extrême prématuré et est donc utilisée de principe [9]. Il s'agit de surfactant exogène, le plus souvent naturel, porcine ou bovine.

Prise en charge en réanimation

La prise en charge des extrêmes prématurés a également beaucoup évolué dans trois domaines : ventilatoire, nutritionnel et pour la prise en compte de la douleur et du stress.

Du point de vue ventilatoire, après l'administration de surfactant en salle de naissance, deux stratégies sont possibles : extubation et mise sous CPAP ou maintien en ventilation assistée. Les techniques d'assistance ventilatoire non invasive à type de CPAP avec un système d'orientation des flux utilisant un effet venturi permettent de limiter le travail ventilatoire. Les résultats récents de l'étude multicentrique internationale COIN montrent l'intérêt de placer sous CPAP ses enfants dès la naissance, permettant même d'éviter un traitement par surfactant prophylactique et l'intubation trachéale pour la moitié d'entre eux sans modifier l'évolution hospitalière. [10]. En cas de ventilation sur tube trachéal, la plupart des ventilateurs monitorent le débit ventilatoire au niveau du *cobb* et donc le volume courant reçu par le nouveau-né. En limitant ce *volume courant* à 4 ml/kg, on peut limiter le volotraumatisme. Le mode dit « volume garanti » est un mode en pression régulée cycle par cycle pour délivrer un volume cible [11]. Ce mode permet d'obtenir un contrôle des gaz du sang plus stable et permettrait de limiter le volotraumatisme [12]. Le monitoring du débit au *cobb* permet de synchroniser ventilateur et patient. Les modes synchronisés permettent de réduire la durée de ventilation [12]. L'administration de *monoxyde d'azote* peut être utile en cas d'hypertension artérielle parfois observée chez le grand prématuré, en particulier dans les situations de ruptures membranes extrêmement précoce avant 23 SA. Son utilisation de principe dans les premiers jours de vie, que l'enfant soit en ventilation sur tube trachéal ou en CPAP nasale permettrait non pas tant de réduire la fréquence de la dysplasie bronchopulmonaire que surtout d'améliorer le développement neuromoteur à deux ans [13]. Une étude multicentrique européenne est en cours pour confirmer ces résultats. Peut-être un jour, tous les extrêmes prématurés recevront-ils du monoxyde

d'azote inhalé de principe [14]. La corticothérapie postnatale utilisée pour limiter les conséquences de la dysplasie bronchopulmonaire a été abandonnée. En effet, ce traitement augmentait le risque de survenue de séquelles à type d'infirmité d'origine cérébrale [15]. De même, l'administration à titre prophylactique d'anti-inflammatoire non stéroïdien en vue de fermer le canal artériel dans les premières de vie a été abandonnée du fait des effets secondaires trop nombreux [16,17].

La nutrition est un des enjeux majeurs chez ces enfants qui naissent avec un poids inférieur à 1000 g et qui sortiront des unités de néonatalogie avec un poids qui aura doublé ou triplé. La nutrition parentérale est d'emblée plus « agressive » avec des apports protidiques qui essaient de se rapprocher des apports que reçoit le fœtus in utero au travers du placenta [18]. La nutrition entérale repose avant tout sur le lait maternel qui doit être enrichi tout au moins initialement. Des questions se posent encore sur le niveau d'apport protidique idéal en fin d'hospitalisation et lors du retour à domicile. En effet, ses enfants sont à risque de développer ultérieurement un syndrome métabolique [19] et une nutrition trop riche durant cette période pourrait y contribuer [20].

La prise en charge de la douleur et la prise en compte du stress ont suscité de nombreux travaux dans les dernières années. La prise en charge de la douleur peut être en partie médicamenteuse. Une étude multicentrique récente a montré l'intérêt sur les signes de douleurs mais également les limites du fait de l'augmentation observée des complications [21]. Les soins de développement sont aussi une nouvelle voie qui devrait diminuer douleur et stress, et redonner la place aux parents durant ces hospitalisations très longues. Ces soins sont en cours d'évaluation [22].

Résultats à court terme

La mortalité anténatale ou périnatale est importante aux très faibles âges gestationnels. Seule les études en population comme EPIPAGE ou EPICURE (étude du Royaume-Uni en 1995 de tous les prématurissimes, [23] permettent de quantifier cette mortalité. Dans EPIPAGE, la mortalité anté- ou périnatale est de 33 % pour les terminaisons de grossesses comprises entre 22 et 32 SA. La survie, rapportée aux naissances vivantes augmente avec l'âge gestationnel : 31 % à 24 SA, 78 % à 28 SA, 97 % à 32 SA. La survie diminue pour un même âge gestationnel en cas de RCIU, de grossesse multiple et de sexe masculin [2].

Ces résultats datent de dix ans et la mortalité hospitalière des grands et extrêmes prématurés a diminué au cours des dix dernières années. Dans la région parisienne, l'étude MOSAIC [24] a permis de comparer les résultats de 2003 à ceux de 1997 : en six ans le pronostic s'est amélioré d'une semaine d'âge gestationnel. Ainsi, une petite fille de 26 SA née en 2003 a le même pronostic qu'une petite fille de 27 SA née en 1997 ou qu'un petit garçon de 28 SA né en 1997. La Fig. 3 indique l'évolution de la survie hospitalière durant les dix dernières années au CHU de Nantes. La chance de survie augmente régulièrement ($p < 0,001$), l'odds ratio par an est de 1,11 (1,01-1,21).

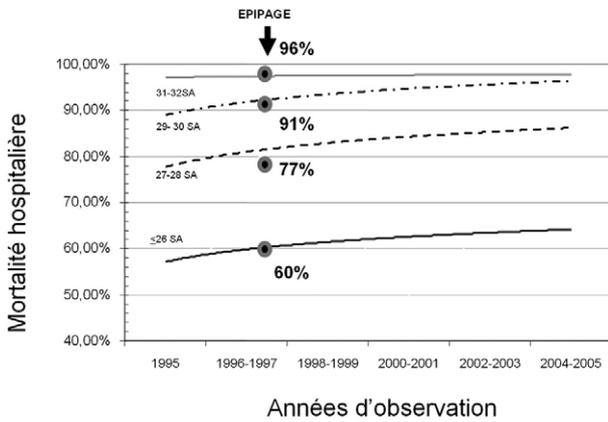


Figure 3 Évolution des chances de survie en fonction des années d'observation et de l'âge gestationnel. La survie augmente significativement d'année en année ($p < 0,001$), l'odds ratio par an est de 1,11 [1,01-1,21].

Résultats à moyen terme et long terme

Différentes études (EPICURE [23], EPIPAGE [2]) ont permis de préciser le pronostic à moyen terme (deux, cinq, six ans) des extrêmes et des grands prématurés. Les données à deux ans d'EPIPAGE ont montré que 8,9 % des grands prématurés présentent une infirmité motrice d'origine cérébrale [3]. La prévalence augmente avec le faible âge gestationnel. Elle passe de 20 % à 24-26 SA à 4 % à 32 SA. Le développement cognitif montre une différence de 12,7 points d'un score du K-ABC équivalent au quotient intellectuel en défaveur des grands prématurés [25]. Après ajustement sur l'âge de la mère à la naissance, la parité, le niveau d'études de la mère, le niveau social du ménage et le statut marital, une différence de 11 points persiste correspondant au résultat d'une méta-analyse de 15 études en population qui retrouvait une différence de QI de 10,9 points (IC 95 % : 9,2-12,5) en défaveur des grands prématurés. L'étude EPICURE a mis en évidence des difficultés de développement cognitif à l'âge scolaire chez les enfants nés à 25 SA et moins : 41 % présentent des difficultés lorsqu'on les compare à leurs camarades de classe. Le taux d'invalidité sévère, modérée et intermédiaire était à six ans dans cette population de respectivement : 22, 24 et 34 %.

À la lecture de ces résultats, ont été mises en place des organisations de suivi en aval des réseaux de santé périnatale [26]. En Pays de la Loire, actuellement plus de 4000 enfants sont suivis par un tel réseau. À deux ans, 92 % des 461 premiers grands prématurés nés en 2003 ayant atteint l'âge de deux ans ont été vus soit par un médecin, soit par un psychologue, soit par les deux. Les résultats du devenir neuropsychomoteur évalués à deux ans sont indiqués sur la Fig. 4. Ils sont encourageants : ces résultats devront être confirmés lors du bilan de cinq ans.

Conclusion, enjeux de demain et réflexion éthique

Les gains en mortalité seront probablement moindres dans les années futures en l'absence d'évolution notable des

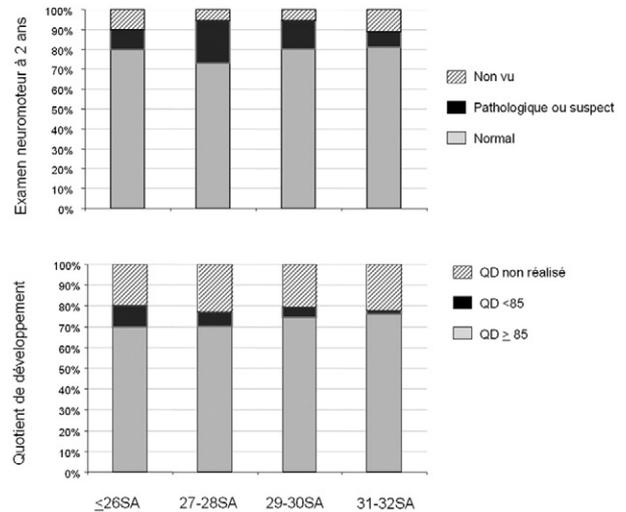


Figure 4 Devenir à deux ans des 461 grands prématurés inclus dans le Réseau régional de suivi des Pays de la Loire, ayant eu deux ans au 1^{er} septembre 2006.

techniques, en revanche des gains en qualité de prise en charge et en qualité de survie peuvent probablement être obtenus [27].

La réflexion éthique doit évoluer. Le concept de réanimation d'attente a été développé durant les 20 dernières années : la réanimation était débutée, et en fonction de l'évolution clinique et des données de la surveillance cérébrale, les médecins s'autorisaient au retrait des soins actifs après entretien avec la famille. Ainsi, dans l'étude EPIPAGE, 45 % des décès survenus en réanimation néonatale relèvent de cette démarche. Une évolution de cette réflexion a été nécessaire en regard de la loi de fin de vie dite loi Leonetti et à la lumière des résultats des grandes études épidémiologiques des années 1990. La principale difficulté est notre très grande difficulté à établir un pronostic individuel. Des études montrent une erreur de classement de l'ordre de 40 % [28]. La Fig. 5 indique une courbe ROC pour prédire à partir de l'âge gestationnel la chance de survie sans incapacité à cinq ans. Cette courbe a une aire

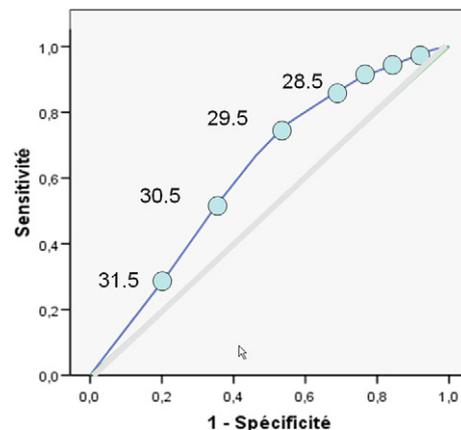


Figure 5 Courbe ROC. La variable testée est l'âge gestationnel, le critère de jugement est un examen normal à cinq ans (cohorte EPIPAGE). L'aire sous la courbe n'est pas significativement différente de 0,5.

proche de 0,5 et montre ainsi le caractère faiblement discriminant de l'âge gestationnel. Même si des progrès en imagerie cérébrale permettent de mieux comprendre les lésions en cause [29], la capacité de prédiction individuellement reste également mauvaise [30]. Aussi, les décisions de prise en charge ou de retrait de soins ne pourront être prises qu'après une information complète et honnête auprès des parents, mais également cette information doit être très humble. Un groupe de travail de la Société française de néonatalogie mène une réflexion en collaboration avec le Collège national de gynécologie obstétrique, réflexion devant déboucher sur un texte de recommandation.

Références

- [1] <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/sommaire.htm>.
- [2] Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, et al., EPIPAGE study group. Survival cohort study of very preterm infants: EPIPAGE, a population based. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(2):F139-F144.
- [3] Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al., EPIPAGE study group. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006;117(3):828-35.
- [4] Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341(16):1190-6.
- [5] Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1913-9.
- [6] Baud O, Sola A. Corticosteroids in perinatal medicine: How to improve outcomes without affecting the developing brain? *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(4):273-9.
- [7] O'Donnell CP, Davis PG, Lau R, Dargaville PA, Doyle LW, Morley CJ. Neonatal resuscitation 2: an evaluation of manual ventilation devices and face masks. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(5):F392-F396.
- [8] Knobel RB, Wimmer JE, Holbert D. Heat loss prevention for preterm infants in the delivery room. *J Perinatol* 2005;25(5):304-8.
- [9] Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. [Systematic Review] *Cochrane Neonatal Group. Cochrane Database Syst Rev* 2007;2.
- [10] Colin J, Morley, COIN Trial Collaborators Nasal CPAP or Ventilation for Very Preterm Infants at Birth. A Randomised Controlled Trial The COIN Trial. *E-PAS2007*;61: 6090.1.
- [11] Keszler M. Volume-targeted ventilation. *Early Hum Dev* 2006;82(12):811-8.
- [12] Greenough A, Sharma A. What is new in ventilation strategies for the neonate? *Eur J Pediatr* 2007 (disponible sur Internet).
- [13] Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al., NOCLD study group. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006;355(4):343-53.
- [14] Stark AR. Inhaled NO for preterm infants – getting to yes? *N Engl J Med* 2006;355(4):404-6.
- [15] Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ, Lin CH, Lin HC, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 1998;101(5):E7.
- [16] Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9449):1939-44.
- [17] Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359(9316):1486-8.
- [18] Thureen PJ, Hay Jr. WW. Early aggressive nutrition in preterm infants. *Semin Neonatol* 2001;6(5):403-15.
- [19] Yeung MY. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth – from a clinical nutrition perspective. *Acta Paediatr* 2006;95(8):909-17.
- [20] Camelo Jr. JS, Martinez FE. Nutritional dilemmas in extremely low birth weight infants and their effects on childhood, adolescence and adulthood. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(1 Suppl):S33-42.
- [21] Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al., NEOPAIN trial investigators group. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet* 2004;363(9422):1673-82.
- [22] Westrup B, Sizun J, Lagercrantz H. Family-centered developmental supportive care: a holistic and humane approach to reduce stress and pain in neonates. *J Perinatol* 2007;27(Suppl 1):S12-8.
- [23] Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, EPICURE study group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352(1):9-19.
- [24] Zeitlin J, Papiernik E, Breart G, Draper E, Kollee L, MOSAIC research group. Presentation of the European project models of organising access to intensive care for very preterm births in Europe (MOSAIC) using European diversity to explore models for the care of very preterm babies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118(2):272-4.
- [25] Larroque B, Kaminski M, Burguet A, Marret S, Marchand L, Zupan V, et al. Devenir cognitif des grands prématurés : l'enquête EPIPAGE. 35^{es} Journées nationales de la SFMP 1939-1947 disponible à www.sfmp.net.
- [26] Rozé JC, Bureau-Rouger V, Beucher A, Branger B, Boudierlique C, Flurin V, et al., Réseau de suivi des nouveau-nés à risque de développer un handicap. L'expérience du réseau de suivi régional « grandir ensemble en Pays de la Loire ». *Arch. Pediatr.*
- [27] Roze JC, Breart G. Care of very premature infants: looking to the future. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117(Suppl 1):S29-32.
- [28] Ambalavanan N, Baibergenova A, Carlo WA, Saigal S, Schmidt B, Thorpe KE, Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) Investigators. Early prediction of poor outcome in extremely low birth weight infants by classification tree analysis. *Pediatrics* 2006;118(4):438-44.
- [29] Srinivasan L, Dutta R, Counsell SJ, Allsop JM, Boardman JP, Rutherford MA, et al. Quantification of deep gray matter in preterm infants at term-equivalent age using manual volumetry of 3-tesla magnetic resonance images. *Pediatrics* 2007;119(4):759-65.
- [30] Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006;355(7):685-94.