



**HAL**  
open science

# Facteurs de risque de palais ogival et d'occlusion inversée postérieure chez les enfants nés grands prématurés

Sandra Herrera

## ► To cite this version:

Sandra Herrera. Facteurs de risque de palais ogival et d'occlusion inversée postérieure chez les enfants nés grands prématurés. Pédiatrie. Université Paris Cité, 2022. Français. NNT : 2022UNIP5119 . tel-04730767

**HAL Id: tel-04730767**

**<https://theses.hal.science/tel-04730767v1>**

Submitted on 10 Oct 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université  
Paris Cité



# Université Paris Cité

## **Ecole doctorale Pierre Louis de Santé Publique - ED 393**

UMR 1153 Centre de Recherche Epidémiologies et Statistiques de Sorbonne Paris  
Cité (CRESS)

Equipe de Recherche en Epidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique  
(EPOPé)

## **Facteurs de risque de palais ogival et d'occlusion inversée postérieure chez les enfants nés grands prématurés**

Par Sandra HERRERA

Thèse de doctorat en Santé Publique – Spécialité Epidémiologie

Dirigée par Pierre-Yves ANCEL et co-encadrée par Alice GERMA

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2022

Devant un jury composé de :

Laurence LUPI-PEGURIER	PU-PH, DDS	Université de Nice	Rapporteur
Damien OFFNER	PU-PH, DDS	Université de Strasbourg	Rapporteur
Sylvie AZOGUI-LEVY	PU-PH, DDS	Université Paris Cité	Examinatrice
Hugues PATURAL	PU-PH, MD	Université Jean Monnet Saint-Etienne	Examinateur
Pierre-Yves ANCEL	PU-PH, MD,	Université Paris Cité	Directeur de thèse
Alice GERMA	MCU-PH, DDS	Université Paris Cité	Co-encadrante de thèse

# **FACTEURS DE RISQUE DE PALAIS OGIVAL ET D'OCCLUSION INVERSEE POSTERIEURE CHEZ LES ENFANTS NES GRANDS PREMATURES**

## **RESUME**

Le palais ogival et l'occlusion inversée postérieure sont des anomalies de la croissance maxillo-faciale. La succion non nutritive (succion de la tétine et/ou du pouce) prolongée est le principal facteur de risque connu de survenue de ces deux anomalies en population générale. L'impact de cette pratique n'a pas été spécifiquement étudié chez les enfants nés prématurés. Or ces enfants, en particulier les grands prématurés (nés avant 32 semaines d'aménorrhée, SA), naissent avant maturation complète *in utero* de leur fonction de succion, et sont par ailleurs incités à sucer une tétine pour la développer. Cela pourrait les exposer davantage à la survenue d'un palais ogival et/ou d'une occlusion inversée postérieure.

La cohorte EPIPAGE-2 est une cohorte nationale en population qui suit des enfants nés grands prématurés en 2011 en France. Elle a collecté leurs données périnatales, recensé les soins qui leur ont été dispensés et évalué leur développement. La cohorte a pris en compte les habitudes de succion non nutritive des enfants nés prématurés, et a ainsi permis d'étudier l'association éventuelle de ces habitudes de succion avec la survenue d'anomalies de croissance maxillo-faciale. Ce sera l'objet de cette thèse.

Ce travail doctoral s'attache dans un premier temps à identifier les facteurs associés aux habitudes de succion non nutritive à 2 ans chez les enfants nés grands prématurés. Dans un deuxième temps, il évalue le rôle spécifique de ces habitudes et d'autres facteurs de risque dans la survenue d'un palais ogival et/ou d'une occlusion inversée postérieure à l'âge de 5 ans ½ au sein de cette même population.

Nos résultats montrent que les habitudes de succion non nutritive de ces enfants dépendent en partie de leur environnement socio-culturel, des soins de développement qui leur ont été délivrés en néonatalogie, et de leur allaitement au sein à la sortie de l'hôpital.

Par ailleurs, les enfants nés grands prématurés ont une fréquence élevée de pratique de la succion non nutritive, et présentent des facteurs de risque néonataux spécifiques pour le palais ogival et l'occlusion inversée postérieure. Les facteurs de risque du palais ogival identifiés sont : le petit âge gestationnel, la paralysie cérébrale, et la succion du pouce à l'âge de 2 ans ; les facteurs de risque de l'occlusion inversée postérieure sont : la succion de la tétine à l'âge de 2 ans. Notre travail permet d'éclairer en partie les mécanismes qui conduisent à la survenue de ces anomalies.

### **Mots-clés :**

« Etude de cohorte » ; « grande prématurité » ; « anomalies maxillo-faciales » ; « palais ogival » ; « occlusion inversée postérieure » ; « soins néonataux » ; « paralysie cérébrale » ; « habitudes de suctions non nutritive » ; « tétine ».

# **RISK FACTORS FOR HIGH-ARCHED PALATE AND POSTERIOR CROSSBITE IN CHILDREN BORN VERY PRETERM**

## **ABSTRACT**

High-arched palate and posterior crossbite are maxillofacial growth anomalies. Prolonged non-nutritive sucking habits (pacifier/thumb sucking) are the main known risk factor for these anomalies in the general population. The impact of these practices have not been specifically studied in children born prematurely. However, such children, in particular very preterm infants (born before 32 weeks gestation), are sometimes born before complete maturation of their sucking function *in utero* and are encouraged to suck on pacifiers in order to develop such function. However, such activity may increase the likelihood of developing high-arched palate and/or posterior crossbite.

The EPIPAGE-2 cohort is a national population-based cohort that follows up very preterm infants born in 2011 in France. Perinatal data and care provided were collected, and the development of children assessed. This cohort took into account the non-nutritive sucking habits at age 2 of children born preterm and thus made it possible to study the potential association of these practices with the occurrence of maxillofacial growth anomalies. This will be the subject of this thesis.

This doctoral work initially focuses on identifying the factors associated with non-nutritive sucking habits in very preterm infants and secondly, assesses the specific role of such habits and other risk factors in the occurrence of a high-arched palate and/or and posterior crossbite at the age of 5 ½ years in the subject population.

Results reveal that non-nutritive sucking habits in very preterm children partly depend on the socio-cultural environment, developmental care received in neonatology units, and breastfeeding at hospital discharge. Infants born very preterm have a high frequency of

non-nutritive sucking practices and have specific neonatal risk factors for high-arched palate and posterior crossbite. Risk factors for high-arched palate include: low gestational age, cerebral palsy and thumb sucking habit at age 2. Those for posterior crossbite include: pacifier sucking habit at age 2. Our work sheds some light on the mechanisms that lead to the occurrence of these anomalies.

**Keywords:**

“Cohort study”; “very preterm”; “maxillofacial anomalies”; “high-arched palate”; “posterior crossbite”; “neonatal care”; “cerebral palsy”; “non-nutritive sucking habits”; “pacifier”.

# Remerciements

Je remercie très sincèrement Madame Laurence Lupi-Pégurier, Monsieur Damien Offner, Madame Sylvie Azogui-Levy et Monsieur Hugues Patural de me faire l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie Pierre-Yves Ancel de m'avoir permis de réaliser mon doctorat au sein de l'équipe EPOPé. Je suis très privilégiée d'avoir été intégrée à ce groupe, qui brille par sa discipline et son excellence scientifique.

Ecrire cette thèse n'a été possible que grâce à l'aide de quatre femmes, qui chacune à leur manière, m'ont donné confiance et communiqué la force de mener ce travail à bien. Je leur témoigne mon admiration et mon profond respect :

Merci Monique Kaminski, vous avez été l'inspiration qui a rendu ce projet possible. Les mots me manquent pour exprimer votre rigueur et votre niveau d'excellence.

Merci Alice Germa d'avoir été si présente, de m'avoir accompagnée étape par étape, et de m'avoir aidée à surmonter mes difficultés.

Merci Véronique Pierrat de votre soutien inconditionnel tout au long de ce travail.

Merci Véronique Delormel de votre bienveillance dans les moments essentiels.

Un remerciement particulier à Laetitia Marchand, Valérie Benhamou, Jessica Rousseau, Amanda Garrison, Mathilde Letouzey et Andreï Morgan. Ce fut un plaisir de travailler à l'hôpital Tenon avec vous.

Je dédie cette thèse à mes parents Fernando, Magdalena et Gloria.

A mes frères Jorge, Luz Elena et Claudia, qui sont et seront toujours ma lumière.

A Gaël Brehon et Guillermo Calvo Mahe, mes mentors en français et en anglais.

Merci Gaël pour ton amour et ton aide inconditionnels, tu as été, tu es mon pilier et ma force en France.

Merci Guillermo d'être mon ami, et une source constante d'inspiration pour moi. Tu fais rayonner la Colombie dans le monde.

A mes très chers complices, Elk (paix à ton âme), Elisabeth et Donatella.

# TABLE DES MATIERES

<b>RESUME .....</b>	<b>2</b>
<b>Mots-clés :.....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>Keywords:.....</b>	<b>5</b>
<b>Remerciements .....</b>	<b>6</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>8</b>
<b>Financement et unité de recherche .....</b>	<b>11</b>
<b>Publications et communications.....</b>	<b>12</b>
<b>Liste des principales abréviations.....</b>	<b>14</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>16</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>18</b>
<b>Partie 1 : État des connaissances .....</b>	<b>20</b>
<b>1. La croissance maxillo-faciale.....</b>	<b>20</b>
1.1 Concepts généraux de la croissance et du développement.....	20
1.2 Mécanismes de la croissance crânio-faciale .....	21
<b>2. Occlusion dentaire idéale et anomalies de croissance maxillo-faciale .....</b>	<b>28</b>
2.1 Occlusion dentaire idéale.....	28
2.2 Anomalies de croissance maxillo-faciale et malocclusion .....	28
2.2.1 Classification des anomalies de croissance maxillo-faciales dans les 3 plans de l'espace .....	29
<b>3. Facteurs associés aux anomalies de croissance maxillo-faciale .....</b>	<b>31</b>
<b>4. Conséquences des anomalies de croissance maxillo-faciale.....</b>	<b>32</b>
<b>5. Traitement des anomalies de croissance maxillo-faciale.....</b>	<b>33</b>
5.1 Traitements en fonction de l'âge.....	33
5.2 Traitement de l'occlusion inversée postérieure.....	34
<b>6. Mécanique spécifique de la croissance maxillo-faciale chez les nouveau-nés et les nourrissons .....</b>	<b>35</b>
6.1 Le rôle de la succion .....	35
6.1.1 Prémices du réflexe de succion.....	36
6.1.2 Les structures cérébrales mobilisées lors de la succion.....	36

6.2 Développement de la succion et déficit d'autonomie liés à la prématurité.....	37
<b>7. Prématurité et risques spécifiques .....</b>	<b>37</b>
7.1 Fréquence de la prématurité.....	37
7.2 Principales conséquences de la prématurité .....	38
7.2.1 Morbidité néonatale .....	38
• Atteintes respiratoires.....	39
• Atteintes neurologiques.....	39
• Atteintes digestives .....	40
• Atteintes sensorielles.....	40
7.3 Prise en charge néonatale.....	41
7.3.1 Intubation.....	43
7.3.2 Sonde gastrique.....	43
7.3.3 Soins de développement du nouveau-né .....	44
• Les programmes NIDCAP et Bullinger.....	44
• La stimulation à l'oralité : bénéfique de la succion non nutritive – La tétine.....	45
7.3.4 L'allaitement au sein .....	45
<b>8. Objectifs.....</b>	<b>47</b>
8.1 Contexte précédant le projet de cette thèse .....	47
8.2 Objectifs de notre thèse.....	47
<b>Partie 2 : Méthodes.....</b>	<b>50</b>
<b>1. Source de données : la cohorte EPIPAGE-2.....</b>	<b>50</b>
1.1 Type d'étude.....	50
1.2 Objectifs.....	50
1.3 Constitution de la cohorte .....	51
1.4 Données recueillies.....	52
1.5 Organisation du suivi.....	53
1.6 Obligations éthiques et réglementaires.....	54
<b>2. Stratégie d'analyse et méthodologie statistique .....</b>	<b>54</b>
2.1 Outils statistiques utilisés pour étudier les associations entre variable à expliquer et variables explicatives.....	55
2.2.1 Choix des variables à inclure dans l'analyse : Diagramme acyclique orienté.....	55
2.2.2 Choix des modèles statistiques : la régression logistique .....	56
2.2.3 Prise en compte de données corrélées : Les modèles GEE .....	57
2.2 Pondération.....	57
2.3 Traitement des données manquantes : L'imputation multiple .....	58
<b>Partie 3 : Résultats.....</b>	<b>60</b>
<b>1. Facteurs associés aux habitudes de succion non nutritive à 2 ans chez les enfants nés grands prématurés.....</b>	<b>60</b>

<b>2. Facteurs associés à la succion de la tétine et du pouce à 2 ans chez les enfants nés grands prématurés.....</b>	<b>76</b>
<b>3. Facteurs de risque de palais ogival et d'occlusion inversée postérieure à 5 ans chez les enfants nés grands prématurés .....</b>	<b>83</b>
<b><i>Partie 4 : Discussion générale.....</i></b>	<b>101</b>
<b>1. Synthèse des résultats.....</b>	<b>101</b>
<b>2. Forces et limites .....</b>	<b>102</b>
2.1 EPIPAGE-2 : un outil de suivi des enfants nés prématurés .....	102
2.2 Biais de sélection .....	103
2.3 Erreurs de mesure.....	103
2.4 Choix des facteurs d'exposition aux habitudes de succion non nutritive, et complexité de leur représentation graphique sous forme de DAG.....	105
2.5 Validité externe.....	105
<b>3. Comparaison des résultats avec la littérature et commentaires .....</b>	<b>106</b>
3.1 Les fréquences .....	106
3.2 Facteurs associés aux habitudes de succion non nutritive.....	108
3.2.1 Le sexe de l'enfant .....	109
3.2.2 Le pays de naissance de la mère et les grandes fratries .....	109
3.2.3 La sonde gastrique .....	110
3.2.4 Les programmes NIDCAP et Bullinger, des soins de développement qui peuvent aussi avoir leur rôle.....	110
3.2.5 Allaitement maternel.....	111
3.3 Association entre le palais ogival et l'occlusion inversée postérieure .....	111
3.4 Facteurs de risque associés au palais ogival et/ou l'occlusion inversée postérieure .....	112
3.4.1 La paralysie cérébrale.....	112
3.4.2 L'âge gestationnel et l'intubation .....	113
3.4.5 Stimulation à l'oralité et allaitement.....	113
<b>4. Perspectives .....</b>	<b>114</b>
<b><i>Conclusion .....</i></b>	<b>117</b>
<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b>119</b>

# Financement et unité de recherche

Cette thèse a été réalisée pendant 5 ans en parallèle de mon activité clinique au Cabinet Dentaire du Château, à Vincennes, où je m'occupe du Pôle de Prévention et d'Hygiène Bucco-Dentaire depuis 2016. Elle a été financée en partie par COLCIENCIAS (Département Administratif de la Science, de la Technologie et de l'Innovation de Colombie), via l'attribution d'une bourse en 2019.

Cette thèse a été préparée au sein de l'unité INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) UMR 1153, Equipe de Recherche en Epidémiologie Périnatale, Obstétrique et Pédiatrique (EPOPé), dirigée par le Professeur Pierre-Yves ANCEL, au sein du Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques Université de Paris Cité (CRESS), dirigée par le Professeur Philippe RAVAUD.

Hôpital Tenon. 4 Rue de la Chine, Bâtiment de Recherche. 75970 Cedex 20 Paris.  
Tél. + 33 (0) 1 56 01 71 85

# Publications et communications

## Publications issues du travail doctoral

**Herrera S**, Pierrat V, Kaminski M, Benhammou V, Bonnet A-L, Ancel P-Y, Germa A. Factors associated with non-nutritive sucking habits at 2 years of age among very preterm children: EPIPAGE-2 cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2020; 00:1-10.  
<https://doi.org/10.1111/ppe.12725>

**Herrera S**, Pierrat V, Kaminski M, Benhammou V, Marchand-Martin L, Morgan AS, Le Norcy E, Ancel P-Y, Germa A. Risk Factors for High-arched Palate and Posterior Crossbite at the age of 5 in Children Born Very Preterm: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Frontiers General Pediatrics and Pediatric Emergency Care. Front. Pediatr.* 2022; 10:784911.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2022.784911>

## **Communications issues du travail doctoral**

### **Journées de Recherche de l'Université Autónoma de Manizales Colombie, 2019**

Déterminants de la succion non nutritive à 2 ans chez les enfants nés prématurés :  
Résultats EPIPAGE-2

### **Journées Nationales d'Investigation de la Fondation pour l'avenir de la Colombie (COLFUTURO), 2022**

Factors associated with non-nutritive sucking habits at 2 years of age among very preterm children: EPIPAGE-2 cohort study

# Liste des principales abréviations

AC : Age Corrigé

AG : Age Gestationnel

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

COLCIENCIAS : Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia

COLCIENCIAS : Département Administratif de la Science, de la Technologie et de l'Innovation de Colombie

CPP : Comité de Protection des Personnes participant à la recherche biomédicale

CRESS : Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques

DAG : Directed Acyclic Graph

DAG : Diagramme Acyclique Orienté

ELFE : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

EPIPAGE-2 : 2e Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels

EPOPé : Equipe de Recherche en Epidémiologie Périnatale, Obstétrique et Pédiatrique

GEE : Generalized Estimating Equations

GEE : Equations d'Estimation Généralisées

IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 %

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IPW : Inverse Probability Weighting

IPW : Pondération Inverse

MAR : Missing at Random

MAR : Manquantes de Façon Aléatoire

MI : Multiple Imputation

MI : Imputation Multiple

NIDCAP : Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program

NIDCAP : Programme d'Evaluation du Développement Néonatal et d'Accompagnement Individualisé du Nouveau-né

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

OR : Odds Ratio Ajusté

RR : Risque Relatif

RR : Risque Relatif Ajusté

SA : Semaine d'Aménorrhée

SNDS : Système National des Données de Santé

# Liste des tableaux

<i>Tableau 1.1. Stades de développement de la succion à la naissance.....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 1.2. Taux de survie de naissances prématurés en France.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 3.1. Description de la fréquence de succion de la tétine et du pouce.....</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 3.2. Facteurs associés à la succion de la tétine.....</i>	<i>79</i>
<i>Tableau 3.3. Facteurs associés à la succion du pouce.....</i>	<i>81</i>

# Liste des figures

<i>Figure 1.1. Modifications des proportions du crâne et du visage au cours de la croissance (naissance / âge adulte).....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 1.2. Les grands ensembles du crâne humain.....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 1.3. Massif facial, étage moyen et inférieur .....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 1.4. Croissance du maxillaire.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 1.5. Croissance du maxillaire, direction de la croissance .....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 1.6. Croissance du maxillaire, vue latérale et postérieure.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 1.7. Croissance du maxillaire, vue inférieure .....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 1.8. Croissance de la mandibule, vue supérieure et latérale.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 1.9. Occlusion dentaire idéale .....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 1.10. Anomalies de croissance de plan transversal.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 1.11. Effets de la succion d'une tétine .....</i>	<i>32</i>

# INTRODUCTION

Le développement d'un enfant est un long processus d'acquisition d'un ensemble de fonctions, qui lui permettent de survivre et de s'adapter durablement à son environnement. Une des fonctions primaires indispensables à sa survie est l'alimentation, qui nécessite notamment, outre une structure oro-faciale adéquate, une autre fonction primordiale : la succion [Miller, 2003 ; Delaney, 2008]. La succion implique la mobilisation des muscles et des parties osseuses de la région oro-faciale. Cette mobilisation stimule la croissance du complexe crânio-facial, notamment le développement harmonieux des maxillaires et des arcades dentaires de l'enfant [Wambach, 2016].

Chaque année, 2,4 millions de nouveau-nés naissent grands prématurés dans le monde (c'est à dire avant 32 semaines d'aménorrhée, SA) [Blencowe, 2012]. En France, ils sont environ 12 000 [Blondel, 2012]. Ces enfants nés grands prématurés sont exposés à un large éventail de problèmes de santé dus à leur immaturité (immaturité pulmonaire, cérébrale, digestive, immunitaire, rénale et oculaire...) pouvant entraîner des déficiences majeures et mineures, parmi lesquelles les anomalies de la croissance maxillo-faciale [Seow, 1997 ; Paulsson, 2004]. Les enfants nés prématurés, et particulièrement les enfants nés grands prématurés, naissent souvent sans avoir acquis une fonction de succion mature [McGrath, 2004 ; Bertocelli, 2012]. Leur langue en particulier n'est pas suffisamment fonctionnelle. Or la langue joue un rôle majeur dans la croissance et le développement maxillo-facial, car en bougeant elle exerce une pression sur le palais, favorisant sa croissance transversale. Lorsque la langue n'est pas suffisamment mobile (par exemple en cas de troubles neuromoteurs) cette croissance peut être insuffisante [Germa, 2012]. Le même déficit de croissance peut survenir lorsque la langue est maintenue trop régulièrement en position basse par un élément extérieur, par exemple une tétine ou un doigt, dans le cadre d'une habitude de succion non nutritive.

Les habitudes de succion non nutritive sont le principal facteur de risque connu pour les anomalies de croissance maxillo-faciale du sens transversal en population générale (quel que soit le terme de naissance) [Zardetto, 2002 ; Warren, 2002 ; Duncan, 2008 ; Bueno, 2013]. Chez les enfants nés prématurés, la question a été peu étudiée. Or dans les services de néonatalogie, ces enfants sont souvent incités dès la naissance à la succion de la tétine, pour favoriser la maturation de leur motricité oro-faciale [Arvedson, 2010].

La première partie de ce travail expose l'état des connaissances sur la croissance maxillo-faciale, ses anomalies et les facteurs de risque qui l'influencent. Nous détaillerons ensuite les pathologies les plus fréquentes chez les enfants nés grands prématurés et les soins dispensés dans les services de néonatalogie afin de cerner les potentielles expositions du bébé né grand prématuré.

Ce travail de thèse doctorale s'attache dans un premier temps à étudier les facteurs associés aux habitudes de succion non nutritive à l'âge de 2 ans spécifiquement chez les enfants nés grands prématurés (avant 32 SA), en fonction notamment de leurs caractéristiques périnatales et sociales, mais aussi des soins reçus en service de néonatalogie. Dans un deuxième temps, ce travail a pour objectif d'étudier l'association entre les habitudes de succion non nutritive et la survenue de deux anomalies de croissance maxillo-faciale, le palais ogival et l'occlusion inversée postérieure à l'âge de 5 ans ½.

# Partie 1 : État des connaissances

Cette partie décrit les connaissances actuelles sur la croissance maxillo-faciale, ses anomalies, leurs facteurs de risque associés, leurs conséquences et leurs traitements éventuels. Nous traiterons spécifiquement du cas des enfants nés prématurés.

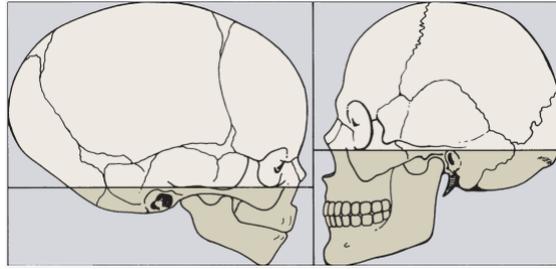
## 1. La croissance maxillo-faciale

### 1.1 Concepts généraux de la croissance et du développement

La croissance et le développement sont des processus simultanés, interdépendants et continus qui se produisent de la conception à l'âge adulte. La croissance correspond à un accroissement des dimensions alors que le développement désigne une maturation des fonctions. Tous les deux se déclenchent sous l'influence de facteurs génétiques, nutritionnels, hormonaux, et environnementaux. Ils sont particulièrement prononcés durant la petite enfance et l'adolescence [Sperber, 2001].

Par exemple, le crâne est proportionnellement plus grand que le visage à la naissance, mais avec le développement de la dentition, le visage va croître et acquérir ainsi ses proportions définitives à la puberté (Figure 1.1) [Proffit, 2019].

**Figure 1.1.** Modifications des proportions du crâne et du visage au cours de la croissance (naissance / âge adulte)



*Source : [D'après Proffit, 2019]*

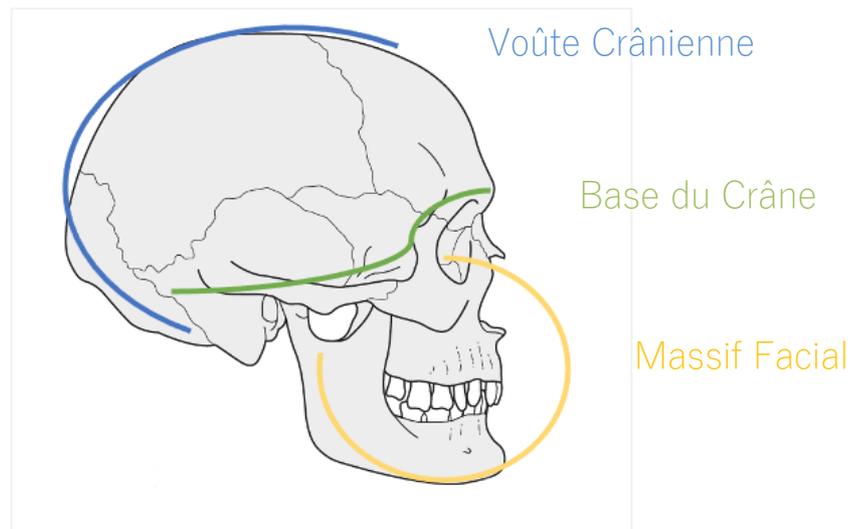
Notons que les dents ne subissent qu'un développement et pas de croissance. Les dents une fois formées, édifiées, font leur éruption. Il n'y a aucune croissance de l'organe dentaire.

## **1.2 Mécanismes de la croissance crânio-faciale**

La croissance crânio-faciale, qui inclut la croissance maxillo-faciale, correspond à un ensemble de phénomènes très complexes. Pour décrire la croissance crânio-faciale, on distingue généralement 3 ensembles [Proffit, 2019 ; Akinin, 2008] (Figure 1.2) :

- 1) La voûte crânienne, structure qui englobe le cerveau
- 2) La base du crâne, structure sur laquelle repose le cerveau
- 3) Le massif facial, situé devant le crâne, composé du maxillaire et de la mandibule.

Figure 1.2. Les grands ensembles du crâne humain



Source : [D'après Cobourne, 2010]

Ces différentes parties de la sphère crânio-faciale ont des croissances interdépendantes. Ce processus coordonné apporte à la structure composite du crâne un équilibre fonctionnel. Une partie de la croissance crânio-faciale est génétiquement programmée, l'autre est une adaptation aux facteurs environnementaux, c'est-à-dire aux pressions et forces liées à l'activité physiologique [Sperber, 2001 ; Roosenboom, 2016].

Les croissances maxillaire et mandibulaire, et plus précisément la croissance de l'os alvéolaire (qui entoure et supporte les dents) seraient directement influencées par la neuro-musculature [Moss, 1968 et 1969]. Les forces importantes développées lors de la mastication ont une influence sur la croissance de cet os alvéolaire et la position des dents, mais la pression légère et continue des lèvres, des joues et de la langue au repos jouent également un rôle [Proffit, 2019].

La croissance crânio-faciale repose sur trois mécanismes [Enlow, 1990] :

- Une croissance spontanée des structures
- Une croissance suturale induite, qui désigne la croissance par stimulation. Par exemple, l'augmentation du volume du cerveau stimule la croissance des zones de suture du crâne et des os du visage.
- Une croissance par remodelage, qui découle de phénomènes d'apposition superficielle et de résorption osseuse interne. Ces phénomènes sont liés au déplacement des os crânio-faciaux. Les os du visage déplacés par les os voisins s'adaptent à leur nouvelle position : c'est le remodelage.

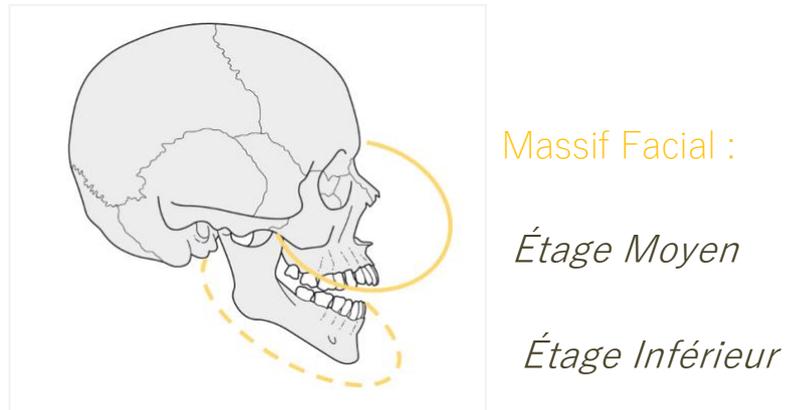
La croissance de la voûte crânienne résulte d'une croissance suturale, et d'une croissance par remodelage, sous l'influence de l'expansion du cerveau.

La croissance de la base du crâne est principalement une croissance spontanée des synchondroses (zones cartilagineuses).

La structure du massif facial est le résultat de la croissance complexe de différents composants.

La croissance de l'étage moyen du massif facial (**Figure 1.3**), qui concerne principalement la croissance du maxillaire, se produit via deux mécanismes : un déplacement passif, induit par la croissance de la base du crâne, et une croissance active des zones maxillaires, dont les tubérosités (parties arrière), les sutures, et les os alvéolaires. Sa croissance et son développement s'effectuent dans tous les plans de l'espace.

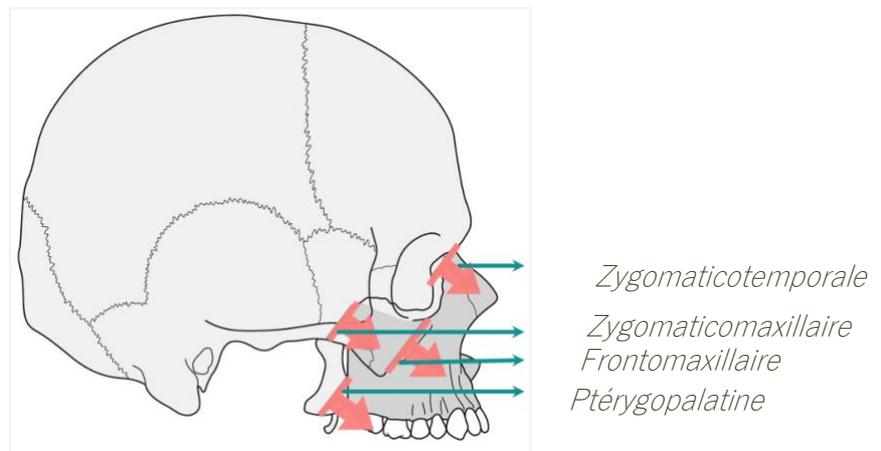
Figure 1.3. Massif facial, étage moyen et inférieur



Source : [D'après Cobourne, 2010]

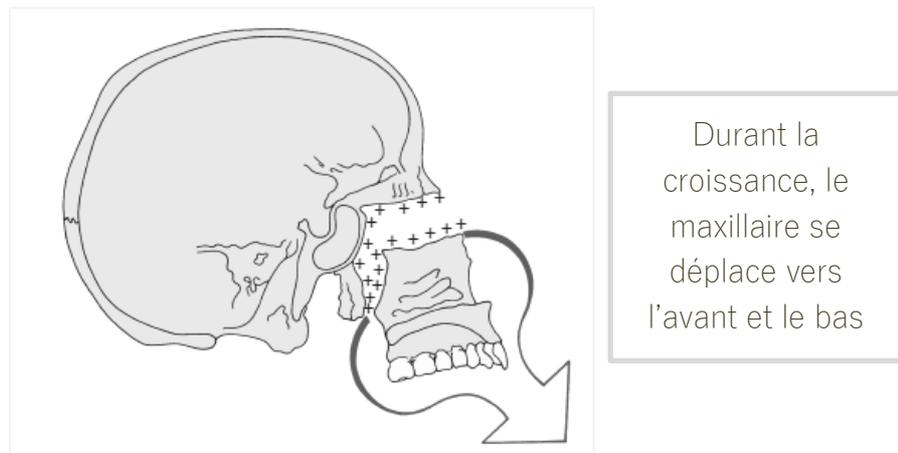
La croissance de la base du crâne et des sutures entraîne un déplacement du maxillaire vers l'avant et vers le bas (croissance dans le plan sagittal et vertical) [Enlow, 1979 ; Cobourne, 2010] (Figures 1.4 et 1.5).

Figure 1.4. Croissance du maxillaire



Source : [D'après Cobourne, 2010].

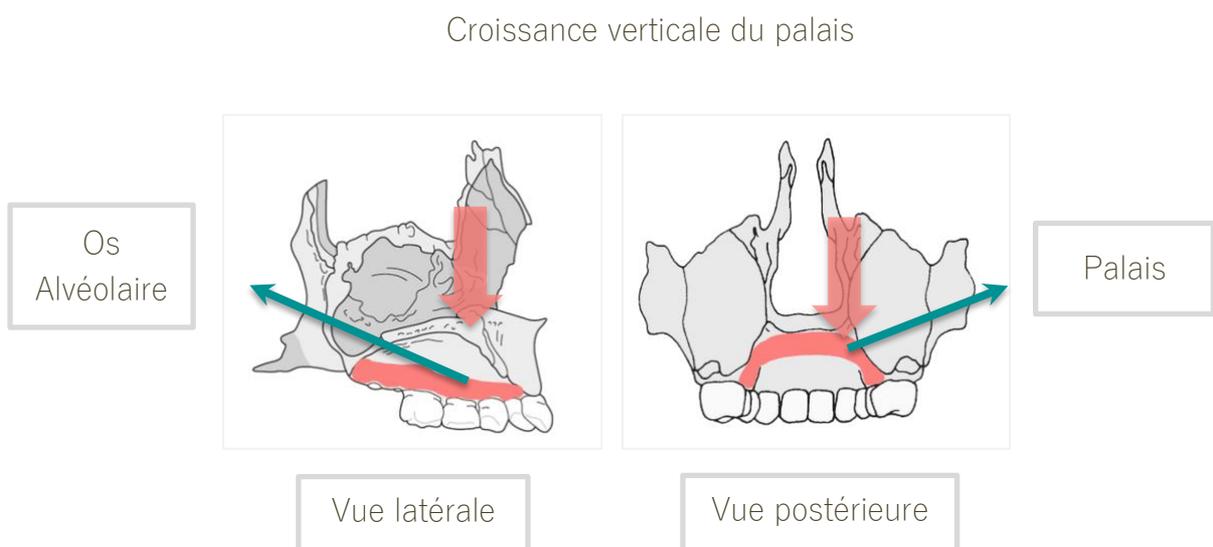
Figure 1.5. Croissance du maxillaire, direction de la croissance



Source : [D'après Proffit, 2019]

Figure 1.6. Le palais, faisant partie de l'os maxillaire, croît avec les dents, à la fois dans le sens vertical, sagittal et transversal. Sa croissance se produit par la croissance suturale ainsi que par remodelage, et accompagne l'éruption de la dentition. Elle suit la croissance de la mandibule, indépendante du crâne.

Figure 1.6. Croissance du maxillaire, vue latérale et postérieure

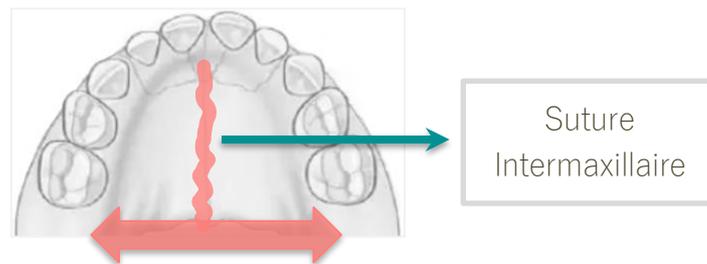


Source : [D'après Cobourne, 2010 ; Proffit, 2019]

La croissance de la suture intermaxillaire (la ligne médiane du palais, qui établit la jonction entre les os maxillaires droit et gauche) (**Figure 1.7**) participe à la croissance transversale du palais et des maxillaires. La fonction linguale, en ce qu'elle implique des pressions de la langue contre le palais, assure son élargissement en stimulant la suture intermaxillaire lors des mouvements de succion, de mastication et de déglutition [Aknin, 2008 ; Lautrou, 2018].

**Figure 1.7.** Croissance du maxillaire, vue inférieure

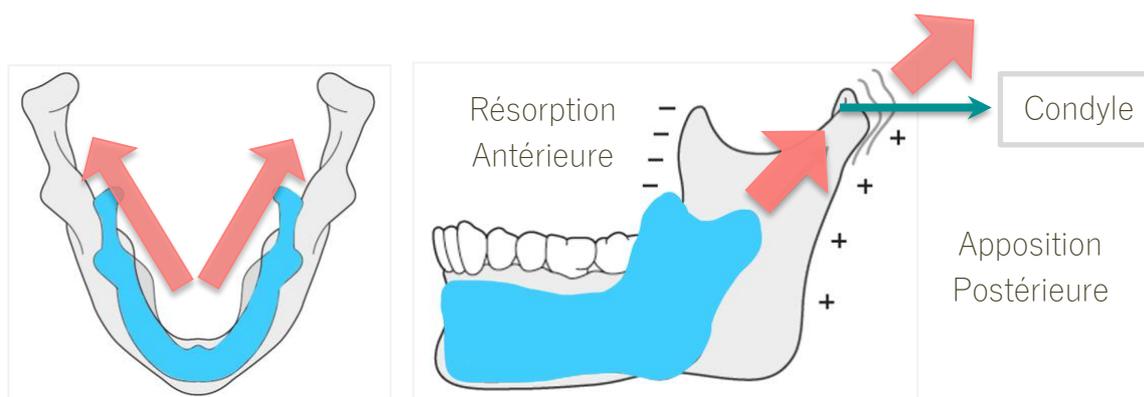
Croissance transversale du palais



Source : [D'après Lautrou, 2018]

La croissance de l'étage inférieur du massif facial correspond exclusivement à la croissance mandibulaire. Elle s'effectue en longueur (dans le sens antéropostérieur) ce qui induit un élargissement de la mandibule [Enlow, 1979] (**Figure 1.8**). La croissance de la mandibule s'effectue également au niveau du condyle (partie arrière de l'os insérée dans l'os du crâne), par adaptation aux structures environnantes selon certains auteurs, par croissance spontanée selon d'autres. Cette croissance verticale passe également par la croissance par remodelage des os alvéolaires. La mandibule s'étend ainsi vers le bas et vers l'avant. La croissance de la mandibule est essentiellement influencée par l'activité des muscles cervicaux et masticateurs.

Figure 1.8. Croissance de la mandibule, vue supérieure et latérale



Bleu : Petite Enfance / Gris : Age Adulte

Source : [D'après Cobourne, 2010]

La majeure partie de la croissance tridimensionnelle du maxillaire et de la mandibule est due au développement des os alvéolaires, qui dépend des éruptions et de l'établissement de la denture et de la mobilité de la langue. Lors du processus d'éruption, les dents des arcades maxillaire et mandibulaire entrent progressivement en contact et s'engrènent les unes dans les autres. Cet engrènement s'appelle l'occlusion dentaire.

## **2. Occlusion dentaire idéale et anomalies de croissance maxillo-faciale**

### **2.1 Occlusion dentaire idéale**

D'après Angle, l'occlusion dentaire idéale désigne le cas de figure où les dents mandibulaires (inférieures) s'engrènent légèrement dans les dents maxillaires (supérieures) [Proffit, 2019]. Les cuspides vestibulaires (pointes du côté joue) des molaires mandibulaires se retrouvent à l'intérieur des cuspides vestibulaires des molaires maxillaires [Cobourne, 2010]. Les incisives maxillaires recouvrent les incisives mandibulaires de 1 ou 2 mm [Brizuela, 2021] (Figure 1.9).

Figure 1.9. Occlusion dentaire idéale



*Source : [D'après Proffit, 2019]*

### **2.2 Anomalies de croissance maxillo-faciale et malocclusion**

Nous ne traiterons pas des anomalies de croissance maxillo-faciales liées à des malformations congénitales. Les anomalies maxillo-faciales concernent principalement la croissance des niveaux moyens et inférieurs du massif facial. Une anomalie de la croissance maxillo-faciale peut générer une malocclusion dentaire. La malocclusion

dentaire est définie comme une relation occlusale non-idéale entre les dents de l'arcade maxillaire et mandibulaire.

Dans la littérature, les anomalies de croissance maxillo-faciale sont généralement décrites au regard de différentes caractéristiques dentofaciales : symétrie faciale (proportions du visage, profil, harmonie de la ligne du sourire) ; forme des arcades maxillaire et mandibulaire (présence d'asymétries, d'encombrements ou d'espaces dentaires) ; relation entre les arcades maxillaire et mandibulaire dans les 3 plans de l'espace (antéropostérieur, vertical, transversal) [Proffit, 2019].

### ***2.2.1 Classification des anomalies de croissance maxillo-faciales dans les 3 plans de l'espace***

1. Anomalies du plan sagittal (direction antéropostérieure) [Angle, 1907] :

Les dents maxillaires sont trop en avant (Classe II) ou trop en arrière (classe III) des dents mandibulaires. La dent de référence est la 1<sup>ère</sup> molaire.

2. Anomalies de croissance de plan vertical [Proffit, 2019] :

Les incisives maxillaires recouvrent les incisives mandibulaires de façon insuffisante (infraclusion, voire béance antérieure) ou de façon excessive (supraclusion).

3. Anomalies de croissance de plan transversal :

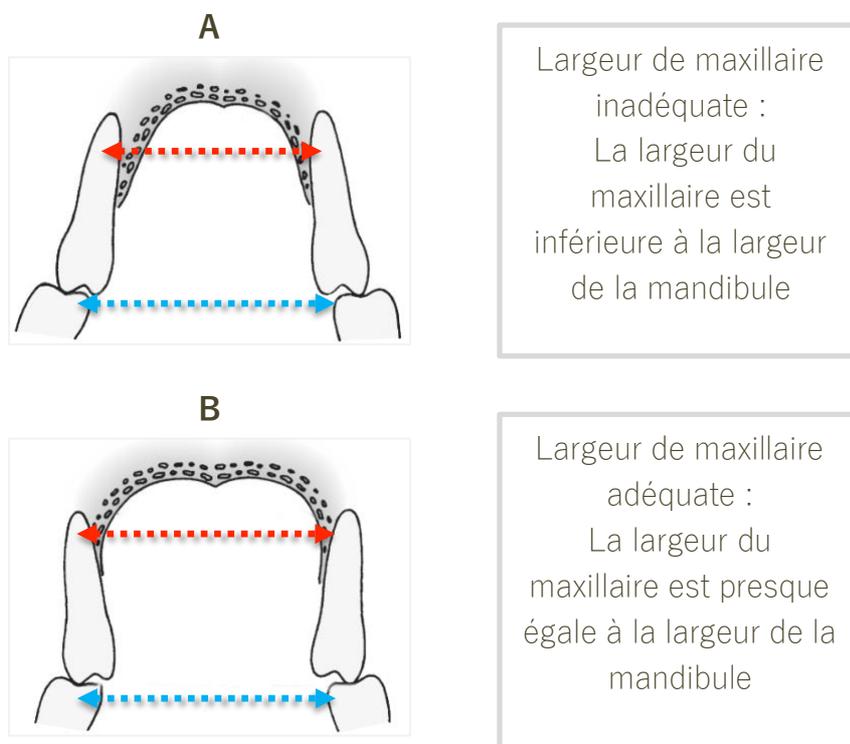
L'occlusion inversée postérieure décrit la situation où au moins une dent maxillaire s'engrène (s'insère) dans l'arcade mandibulaire. On distingue l'occlusion inversée postérieure bilatérale (les deux côtés sont concernés par l'anomalie) et l'occlusion postérieure inversée unilatérale (l'anomalie se trouve d'un seul côté) [Malandris, 2004].

L'occlusion inversée postérieure peut être d'origine squelettique ou dentaire (Figure 1.10) :

- L'occlusion inversée postérieure d'origine squelettique désigne une inadéquation transversale du maxillaire et de la mandibule, La base osseuse du maxillaire étant moins large que la mandibule.
- Dans l'occlusion inversée postérieure d'origine dentaire, il y a une situation d'occlusion inversée postérieure, alors que le maxillaire et la mandibule ont des proportions adéquates.

Une occlusion inversée postérieure d'origine squelettique est souvent associée à d'autres anomalies de croissance, notamment le palais ogival, qui désigne un palais plus étroit et profond.

Figure 1.10. Anomalies de croissance de plan transversal



- A) Occlusion inversée postérieure bilatérale d'origine squelettique ;
- B) Occlusion inversée postérieure bilatérale d'origine dentaire

Source : [D'après Proffit, 2019]

Le palais ogival est un palais profond et étroit, comme son nom l'indique (en anglais high-arched palate). Il correspond à un déficit de la croissance du palais dans le sens transversal. Cette anomalie, largement connue de la communauté médicale dans son ensemble car décrite dans nombreux syndromes, n'a pourtant pas de définition précise, universelle, qui permette de la mesurer. Dans la littérature, sa définition la plus communément admise est celle qui définit le palais ogival par opposition à un palais dit normal [McNamara, 1995]. Cette définition en négatif (« ce qui n'est pas un palais normal serait un palais ogival ») est imprécise, et ne permet pas d'établir des niveaux de sévérité.

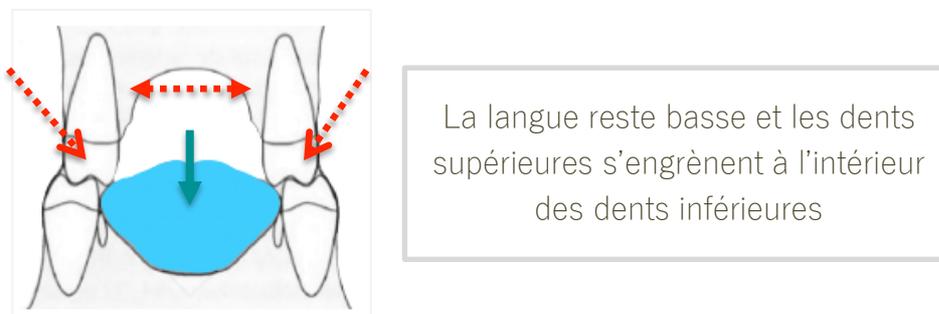
### **3. Facteurs associés aux anomalies de croissance maxillo-faciale**

La génétique détermine en grande partie le déroulement de la croissance et du développement. Les anomalies de croissance maxillo-faciales et les malocclusions sont le résultat d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et fonctionnels [Proffit, 2019]. Selon les théories de la croissance maxillo-faciale [van Limborgh, 1972 ; Stutzmann, 1990 ; Moss, 1997 ; Obwegeser, 2001], ce mécanisme est régulé en partie par des facteurs fonctionnels, par exemple la pression exercée par la langue ou les fonctions de succion et de respiration.

La croissance maxillo-faciale dépend en partie de l'influence de stimuli directs (succion, respiration, mastication, déglutition et phonation) par l'intermédiaire de pressions exercées par les muscles des lèvres, des joues et surtout de la langue. Les anomalies de croissance de plan transversal sont le plus souvent liées à un défaut (ou un excès) de ces pressions musculaires [Cassidy, 1998]. Les parafonctions, en particulier des habitudes de succion non nutritive, ont un rôle particulier. En influant directement sur la position et l'activité de la langue, ces habitudes de succion, selon leur fréquence et leur durée,

constituent le facteur de risque principal des anomalies maxillo-faciales du sens transversal (Figure 1.11).

Figure 1.11. Effets de la succion d'une tétine



Source : [D'après Proffit, 2019]

## 4. Conséquences des anomalies de croissance maxillo-faciale

Selon leur type et leur sévérité, les anomalies de croissance maxillo-faciale peuvent exposer les enfants à des troubles fonctionnels ou à des problèmes esthétiques. Sur le plan physiologique, ces éventuelles conséquences incluent d'éventuelles difficultés de mastication et des possibles troubles de la phonation. Les anomalies de croissance maxillo-faciales sont plus fréquentes lorsque la respiration est buccale, en particulier en cas d'obstruction nasale, pouvant impliquer des troubles du sommeil (apnées obstructives). En effet, dans ce cas, la langue est maintenue davantage en position basse pour faciliter la respiration [Löfstrand-Tideström, 1999 ; Vázquez-Casas, 2020 ; Fagundes, 2021 ; Hansen, 2022]. Les anomalies maxillo-faciales peuvent également être associées à une algie dysfonctionnelle de l'articulation temporo-mandibulaire dues aux interférences occlusales et au bruxisme avec potentiellement des douleurs quotidiennes [Magalhães, 2010]. Sur le plan esthétique, les conséquences d'une anomalie de croissance maxillo-faciale (dysharmonie faciale) peuvent se révéler difficiles à supporter

pour le patient devenu grand [Dimberg, 2015]. Ainsi, plusieurs études constatent que les adultes présentant des malocclusions se perçoivent comme « moins attirants, moins intelligents et moins agréables » [Olsen, 2011]. Un traitement précoce de ces anomalies permet de limiter l'ensemble de leurs conséquences indésirables [Lin, 2020].

## **5. Traitement des anomalies de croissance maxillo-faciale**

L'orthopédie dento-faciale a pour objectif d'établir un équilibre fonctionnel de l'occlusion, en plus d'améliorer l'esthétique dentaire et l'harmonie faciale [Cobourne, 2010]. Elle a pour but de corriger les anomalies de croissance maxillo-faciales et les malocclusions dentaires, soit en déplaçant les dents, soit en guidant la croissance osseuse.

### **5.1 Traitements en fonction de l'âge**

Il existe différents traitements orthodontiques et/ou orthopédiques selon l'âge de l'enfant [Fleming, 2017].

- Les traitements dits « interceptifs » visent à intercepter l'apparition d'anomalie de croissance maxillo-faciale en stimulant la croissance (au niveau des sutures ou des zones de remodelage) des plus jeunes (4 à 12 ans). Ils peuvent parfois simplifier les traitements orthodontiques à l'adolescence (notamment en évitant des extractions). Lorsqu'ils utilisent un appareil amovible, ces traitements voient leur efficacité conditionnée à la bonne coopération de l'enfant (bonne acceptation et bonne mise en place de l'appareil).
- Les traitements dits « actifs » interviennent généralement entre 9 et 16 ans. Ils servent le plus souvent à corriger les malocclusions, mais accompagnent également la croissance oro-faciale, forte à cet âge. Ils mobilisent donc les dents en utilisant le potentiel de croissance du pic pubertaire. Ils reposent davantage sur l'utilisation d'appareils fixes, mieux acceptés chez ces enfants plus âgés.

- Au-delà de 13 ans, l'adolescent a généralement ses dents permanentes, mais sa croissance se poursuit. Dès lors, les traitements orthodontiques se révèlent généralement plus longs et complexes que s'ils avaient été entrepris plus précocement.
- Au-delà de 18 ans, la croissance s'achève progressivement, la période optimale de traitement est passée, et l'orthodontie a une efficacité limitée. En cas de malocclusion sévère ou d'anomalie maxillo-faciale prononcée, on recourt alors davantage à la chirurgie orthognathique, qui consiste en une ostéotomie des bases osseuses pour les repositionner.

## **5.2 Traitement de l'occlusion inversée postérieure**

Comme évoqué précédemment, l'occlusion inversée postérieure peut être plutôt squelettique ou plutôt dentaire. Ces malocclusions sont plus faciles à traiter quand elles sont d'origine dentaire (le palais a des proportions normales, mais les dents sont mal orientées et s'engrènent de manière inversée). Les traitements interceptifs sont alors efficaces, en particulier s'ils sont initiés à un âge précoce [Malandris, 2004].

L'occlusion inversée postérieure d'origine squelettique, généralement liée à un déficit de croissance transversale du palais (palais ogival), se traite plus difficilement, le plus souvent à l'aide de plaques d'expansion, fixes ou amovibles [Lippold, 2013]. Au-delà de l'âge de 15 ou 17 ans, l'ossification de la suture intermaxillaire rend ces dispositifs quasi-inopérants.

# **6. Mécanique spécifique de la croissance maxillo-faciale chez les nouveau-nés et les nourrissons**

## **6.1 Le rôle de la succion**

Le développement d'un enfant est un processus au cours duquel il acquiert un certain nombre de fonctions, qui lui permettent de survivre et de s'adapter durablement à son environnement. L'une des fonctions primaires indispensables à sa survie est l'alimentation, qui implique outre une structure oro-faciale adéquate, la succion.

La succion se définit comme un acte réflexe, ici un mouvement automatique involontaire chez le nouveau-né, en réponse à certains stimuli, notamment le toucher des lèvres. Comme tout acte réflexe, la succion dépend du système nerveux. La succion implique la mobilisation des muscles et des parties osseuses de la région oro-faciale. Elle stimule de ce fait la croissance du complexe maxillo-facial, notamment le développement harmonieux du maxillaire, de la mandibule et des arcades dentaires du nouveau-né.

La succion nécessite l'action coordonnée du cycle succion-déglutition-respiration [Lau, 2015]. On distingue deux formes de succion : la succion non nutritive et la succion nutritive. La succion non nutritive peut impliquer un doigt : il s'agit alors d'une action propre de l'enfant, dans laquelle il introduit généralement son pouce dans sa bouche. Elle peut aussi impliquer une tétine : il s'agit ici d'un objet fourni par un adulte, imitant la forme d'un mamelon, dont la succion apaise le nouveau-né, et qui accroît ensuite l'efficacité de sa succion lors de l'alimentation. Le rythme de la succion non nutritive, variable selon les individus, s'établit généralement autour de deux suctions par seconde [Lau, 2016].

La succion nutritive a pour finalité l'alimentation. Son rythme, plus lent, s'établit généralement autour d'une succion par seconde, avec des pauses qui s'allongent vers la fin de la tétée [Lau, 2016].

### **6.1.1 Prémices du réflexe de succion**

Les prémices du réflexe de succion apparaissent *in utero* entre la 7<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> SA [Delaney, 2008]. Cette fonction devient ensuite plus complexe à partir de la 28<sup>ème</sup> SA, notamment avec le développement du cycle succion – déglutition, qui se coordonne de mieux en mieux jusqu'à la naissance [Lau, 2016]. Le mécanisme physiologique de la succion est induit par l'action du système nerveux central sur l'activité musculaire, via des mouvements de protrusion et de rétrusion mandibulaires. Les mouvements linguaux produisent la force nécessaire pour extraire le lait du sein ou du biberon, et le mécanisme se poursuit avec la déglutition [Woolridge, 1986 ; Tamura, 1996].

Le développement et la coordination de la succion se mesurent en cinq stades successifs, évalués à la naissance (**Tableau 1.1**) [Lau, 2000 ; 2016] :

**Tableau 1.1.** Stades de développement de la succion à la naissance

<i>Stade 1</i>	Pas de succion ou succion arythmique
<i>Stade 2</i>	Succion sporadique avec une expression (compression de la langue contre le palais) mieux rythmée
<i>Stade 3</i>	Succion et expression rythmée
<i>Stade 4</i>	Succion bien définie et coordonnée
<i>Stade 5</i>	Succion puissante sur un rythme régulier

*Source : [D'après Lau, 2000]*

### **6.1.2 Les structures cérébrales mobilisées lors de la succion**

Le processus rythmique des fonctions de succion, de déglutition et de respiration est très complexe. Ces fonctions motrices sont contrôlées par des générateurs centraux situés dans le tronc cérébral et le cortex cérébral. Au moins 10 autres régions cérébrales, 5 nerfs crâniens afférents et efférents (V ; VII ; IX ; X et XII), et un grand nombre de muscles du crâne, du visage et du cou y participent [Mistry, 2008 ; Barlow, 2009].

La succion mobilise les nerfs crâniens V et VII pour les mouvements de la mandibule et des muscles faciaux, et XII pour les mouvements de la langue. La déglutition mobilise les nerfs crâniens V, IX et X pour le mouvement de l'épiglotte, l'expansion de la luette et l'élévation de l'os hyoïde et du larynx. Après la déglutition, le nerf crânien X permet les mouvements péristaltiques des muscles œsophagiens.

## **6.2 Développement de la succion et déficit d'autonomie liés à la prématurité**

La succion est donc une fonction en partie acquise *in utero*. De fait, les nouveau-nés prématurés ne la possèdent pas toujours pleinement à la naissance, en particulier les grands prématurés. Aux plus petits âges gestationnels, le cycle succion – déglutition – respiration est non ou mal coordonné. Par conséquent, ils ne sont pas toujours en mesure de se nourrir de manière autonome. Ce déficit d'autonomie est plus marqué chez les nouveau-nés très grands prématurés. Chez ces enfants, la fréquence de la succion, et le volume de liquide qu'elle permet d'extraire, sont inférieurs à ceux constatés chez les nouveau-nés nés à terme [McGrath, 2004 ; Bertocelli, 2012]. A partir de 34 SA, même si le cycle succion – déglutition – respiration n'est pas parfaitement coordonné, l'entraînement à l'alimentation orale permet généralement aux enfants d'établir les schémas neuronaux qui harmoniseront le processus.

## **7. Prématurité et risques spécifiques**

### **7.1 Fréquence de la prématurité**

La prévalence des naissances prématurées était d'environ 10 % des naissances dans le monde en 2010, soit près de 15 millions de nouveau-nés [Blencowe, 2012]. En 2010, environ 85 % des enfants nés prématurés relevaient de la prématurité modérée ou tardive

(32-36 SA), 10 % de la grande prématurité (28-31 SA) et 5 % de la très grande prématurité (< 28 SA) [Blencowe, 2012]. La prévalence de la prématurité a augmenté en France entre 1995 et 2016 passant de 5,9 % à 7,5 % [Blondel, 2017]. Chaque année, environ 66 000 enfants français naissent prématurément. Environ 12 000 sont des grands prématurés [Chawanpaiboon, 2019].

## **7.2 Principales conséquences de la prématurité**

La prématurité est un des principaux facteurs associés à la morbidité infantile, et à la survenue de problèmes de développement à court et long terme chez l'enfant [Goldenberg, 2008]. Ces risques sont plus importants si l'âge gestationnel à la naissance est plus faible [Saigal, 2008]. Parmi les problèmes de santé recensés, les troubles respiratoires, neurocognitifs et visuels sont plus fréquents chez ces enfants [Blencowe, 2013 ; Pierrat, 2017].

### **7.2.1 Morbidité néonatale**

Le principal facteur de risque de morbidité néonatale est le petit âge gestationnel. Plusieurs types de complications peuvent survenir lors de l'hospitalisation initiale des grands prématurés : (1) complications respiratoires (maladie des membranes hyalines, dysplasie bronchopulmonaire) ; (2) neurologiques (atteintes de la substance blanche, hémorragie intraventriculaire et/ou intraparenchymateuse) ; (3) digestives (perforation digestive précoce, entérocolite ulcéronécrosante) ; et (4) ophtalmologiques (rétinopathie du prématuré) [Torchin, 2015]. Ces complications sont dues à l'immaturation des organes. Chez les grands prématurés (< 32 SA), les complications respiratoires et cérébrales sont particulièrement fréquentes. Même s'ils restent moins élevés chez les prématurés plus tardifs, les taux de détresse respiratoire, d'apnée, d'hypoglycémie, de convulsions et de

difficultés d'alimentation sont plus élevés que ceux constatés chez les enfants nés à terme (40 SA) [Saigal, 2008].

- ***Atteintes respiratoires***

La naissance prématurée expose l'enfant à un risque important de détresse respiratoire néonatale. Sa cause la plus fréquente est la maladie des membranes hyalines [Soll, 2000]. D'autres pathologies peuvent être responsables d'une détresse respiratoire, dont le pneumothorax, l'hémorragie pulmonaire et la dysplasie bronchopulmonaire [Jobe, 2001 et 2016].

- ***Atteintes neurologiques***

Durant la période néonatale, le cerveau de l'enfant né prématuré demeure immature [Saigal, 2008], ce qui peut l'exposer à des troubles neurologiques, à moyen et long terme. Avant 32 SA, la zone la plus fragile du cerveau est la substance blanche, dont les lésions peuvent atteindre la région périventriculaire [Rees, 2005].

Les hémorragies intraventriculaires [Papile, 1978] surviennent le plus souvent durant les premières semaines de vie, dans la matrice germinale, une zone très vascularisée qui est le site de prolifération des neurones et des cellules gliales. Ces hémorragies sont notamment dues à la fragilité vasculaire et à des anomalies de flux sanguin cérébral. Les hémorragies intraventriculaires se classent en quatre grades selon leur gravité, les grades III et IV étant considérés comme des formes sévères, qui exposent à des troubles du neurodéveloppement.

Les leucomalacies périventriculaires touchent essentiellement les fibres motrices, ce qui explique le grand nombre de troubles moteurs chez les enfants nés grands prématurés. La survenue d'une leucomalacie périventriculaire durant la période néonatale peut avoir des conséquences sévères à long terme, puisqu'il s'agit d'un facteur de risque majeur de

paralysie cérébrale, de déficience sensorielle, de troubles cognitifs et de troubles du comportement [Volpe, 2009].

La paralysie cérébrale, dont le diagnostic survient après la période néonatale, est un déficit moteur permanent résultant d'une ou plusieurs lésions non-évolutives d'un cerveau immature [Graham, 2016; Patel, 2020]. Ces lésions, parfois détectées tardivement, peuvent entraîner des troubles de la motricité oro-faciale, et par conséquent des troubles de la croissance et du développement du massif facial [Parkes, 2010]. Les déficiences motrices associées à la prématurité sont notamment les diplégies, hémiplegies et quadriplégies spastiques, mais aussi des formes hypotoniques et des troubles de la coordination et des mouvements involontaires [Ancel, 2006]. Le diagnostic de ces différentes pathologies est généralement posé durant les premières années de vie, à partir d'examens cliniques répétés et d'une imagerie cérébrale [Ashwal, 2004]. La paralysie cérébrale est associée à une fréquence plus élevée de retard intellectuel, de déficience auditive et/ou visuelle et de troubles de la parole et du langage [Ashwal, 2004].

- ***Atteintes digestives***

Parmi les pathologies digestives, la plus fréquente est l'entérocolite ulcéronécrosante, qui se caractérise par une inflammation de la muqueuse intestinale favorisant l'apparition de lésions de nécrose et/ou d'ulcérations ou de péritonites [Neu, 2011]. Le traitement des atteintes digestives liées à la prématurité peut impliquer l'utilisation d'une sonde gastrique.

- ***Atteintes sensorielles***

La rétinopathie du prématuré est une anomalie du développement qui affecte la périphérie du nerf optique, et peut entraîner un décollement de la rétine, une baisse de l'acuité visuelle, et parfois une cécité [Fierson, 2018]. La prématurité et un petit poids à

la naissance sont également des facteurs de risque de déficit auditif et de surdité, pouvant nuire à l'acquisition de la parole [van Dommelen, 2015].

### **7.3 Prise en charge néonatale**

Le terme de naissance constitue le principal déterminant du pronostic vital de l'enfant prématuré [Stoll, 2010]. Le nombre de semaines passées par le fœtus *in utero* fait varier ses chances de survie (En France : 52 % entre 22-26 SA ; 94 % entre 27-31 SA et 99 % au-delà de 31 SA), et détermine la durée médiane de son séjour en service de néonatalogie (En France : 98 jours entre 22-26 SA ; 55 jours entre 27-31 SA et 23 jours au-delà de 31 SA) (**Tableau 1.2**) [Ancel, 2015].

Tableau 1.2. Taux de survie de naissances prématurés en France

Survie de naissances prématurés et durée de séjour en service de néonatalogie en France en 2011 : Cohorte EPIPAGE-2		
Semaines d'aménorrhée (SA)	Taux de survie (%)	Durée médiane du séjour chez les survivants (jours)
22 SA	0 %	0
23 SA	1/414 (1 %)	147
24 SA	58/186 (31 %)	119
25 SA	182/308 (59 %)	104
26 SA	311/413 (75 %)	92
<b>22-26 SA</b>	<b>552/1054 (52 %)</b>	<b>98</b>
27 SA	329/400 (82 %)	81
28 SA	411/457 (90 %)	70
29 SA	486/509 (95 %)	59
30 SA	660/681 (97 %)	50
31 SA	836/862 (97 %)	41
<b>27-31 SA</b>	<b>2722/2909 (94 %)</b>	<b>55</b>
<b>&gt; 31 SA</b>	<b>1193/1206 (99 %)</b>	<b>23</b>

Source : [D'après Ancel, 2015]

Les chances de survie des enfants nés grands prématurés ont considérablement augmenté au cours des dernières décennies, grâce à la mise en œuvre d'une série de soins adaptés [Patel, 2015]. Dans les pays développés, les enfants nés après 32 SA ont désormais un taux de survie presque équivalent à celui des enfants nés à terme (99,62 % contre 99,93 %) [Teune, 2011].

Parmi les soins délivrés en néonatalogie, l'intubation, l'alimentation par sonde gastrique et certains soins de développement (par exemple la stimulation orale), pourraient avoir une influence sur la position de la langue et son activité globale.

### **7.3.1 Intubation**

Les nouveau-nés grands prématurés (< 32 SA) ont souvent une fonction respiratoire immature. Dans ce cas, ils peuvent être ventilés avec de l'oxygène à travers un tube naso ou oro-trachéal, en complément d'une administration de surfactant [Jobe, 2016]. La nécessité d'une intubation peut également avoir une origine cérébrale. L'intubation en France est quasi-exclusivement nasale. Dans d'autres pays en revanche, par exemple aux États-Unis et au Royaume-Uni, elle est principalement orale [Fadavi, 1992 ; Macey-Dare, 1999]. Les soins néonataux, et l'intubation orale en particulier, sont suspectés d'influer sur le développement du palais, soit par pression directe, soit en maintenant la langue en position basse [Kopra, 1991 ; Fadavi, 1992 ; Seow, 1997 ; Procter, 1998 ; Macey-Dare, 1999 ; Alves, 2012]. L'intubation par voie nasale échappe probablement à cette problématique. Mais l'intubation prolongée peut aussi être rendue nécessaire par des troubles neurologiques, pouvant affecter à eux seuls le développement des fonctions motrices orales (suction, mastication, déglutition, phonation) et donc le développement oro-facial (notamment le développement du palais).

### **7.3.2 Sonde gastrique**

Chez les enfants nés grands prématurés, le système gastro-intestinal, trop immature, ne permet pas une alimentation orale complète. En conséquence, les nouveau-nés prématurés sont nourris par l'intermédiaire d'une sonde qui passe par le nez ou par la bouche pour aller dans l'estomac, et ce jusqu'à ce qu'ils parviennent à boire du lait directement au sein ou au biberon [Badran, 2021]. Pour accompagner leur progression, ces enfants sont généralement incités à la pratique de la suction non nutritive (à l'aide de tétines), pour aider notamment leur cerveau à associer suction, déglutition et satiété. D'après la littérature, l'utilisation de la tétine chez les enfants nés prématurés et nourris par sonde gastrique offre d'autres bénéfices : réduction du stress et la douleur ; amélioration de la fréquence cardiaque et de la saturation du sang en oxygène ; prise de

poids quotidienne et maturation du système gastro-intestinal. Elle permet *in fine* de diminuer significativement la durée d'hospitalisation du nouveau-né [Pinelli, 2005 ; Calik, 2019].

### **7.3.3 Soins de développement du nouveau-né**

A la naissance, le nouveau-né entame un processus d'adaptation à son environnement, en fonction des stimuli qu'il reçoit. Dans le cas d'une naissance prématurée, ces stimuli sont particulièrement nombreux, notamment à cause des soins reçus en service de néonatalogie [Martinet, 2013]. Les « soins de développement » désignent un ensemble de mesures environnementales et comportementales visant à limiter les stimuli nocifs dans ces services, et ainsi à favoriser le bien-être et le bon développement du nouveau-né [Westrup, 2014]. Ces approches thérapeutiques impliquent généralement la mise en place spécifique de stimulations sensorielles positives : tactiles, auditives, visuelles et sensorimotrices.

Cette stratégie associe les parents à l'équipe soignante, pour en faire les principaux dispensateurs de soins. En plus d'améliorer la qualité de vie des nouveau-nés hospitalisés, ces soins visent également à réduire les problèmes de neurodéveloppement à moyen et long terme [Pierrat, 2016].

Les soins de développement comprennent notamment les soins de développement formalisés NIDCAP et Bullinger et la stimulation orale.

- **Les programmes NIDCAP et Bullinger**

La méthode NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program) est un programme d'évaluation du développement néonatal et d'accompagnement individualisé du nouveau-né, basé sur les travaux de H. Als. Ce programme repose sur l'observation des capacités de l'enfant, et permet d'établir un

plan de soins spécifique pour accompagner son développement [Als, 1982 ; 1994 ; Ratynski, 2009].

La méthode Bullinger est une approche sensorimotrice qui vise à soutenir le développement néonatal. Cette méthode, basée sur l'observation des signes de stress chez le nouveau-né, propose une série de soins pour stabiliser son équilibre sensorimoteur [Bullinger, 2006 ; Kloeckner, 2008].

Lorsque les capacités de succion de l'enfant sont jugées insuffisantes, ces deux méthodes utilisent la stimulation orale, notamment à l'aide de tétines, pour les améliorer. D'autres techniques intra-orales passent par la stimulation des gencives et de la langue. Certaines techniques péri-orales passent par la stimulation des joues, des lèvres et du menton, ou le soutien de ces structures pendant l'alimentation.

- ***La stimulation à l'oralité : bénéfique de la succion non nutritive - La tétine***

Les services de néonatalogie ont souvent recours à des tétines pour réduire le stress des nouveau-nés. Cette technique connue depuis l'Antiquité permet également l'administration de sucre à faible dose, propice à calmer l'enfant [Levin, 1971 ; Castilho, 2009]. On sait aujourd'hui que ces tétines permettent au nouveau-né prématuré d'acquérir progressivement un réflexe de succion adéquat, et donc de connaître une transition plus rapide vers une alimentation orale indépendante [Pinelli, 2005 ; Foster, 2016].

### ***7.3.4 L'allaitement au sein***

L'allaitement maternel est aussi un des déterminants de la croissance et du développement postnataux, en particulier chez les enfants nés prématurés. L'allaitement au sein contribue à la synchronisation et à la maturation des fonctions de succion, de respiration et de déglutition, stimulant ainsi le développement maxillo-facial. Il favorise le

développement transversal optimal des maxillaires, des muscles oro-faciaux, et participe à la bonne disposition des dents dans les arcades dentaires [Sánchez-Molins, 2010].

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande d'alimenter le nouveau-né exclusivement au sein pendant au moins les 6 premiers mois [OMS, 2001]. Cette alimentation exclusive est particulièrement recommandée chez les nourrissons nés prématurés.

On constate une association entre un allaitement au sein interrompu avant l'âge de 6 mois et des habitudes de succion non nutritive ultérieures accrues chez l'enfant [Mauch, 2012 ; Buccini, 2014 ; Martins, 2018 ; Carcavalli, 2018]. Selon leur fréquence, leur durée et leur intensité, ces habitudes, comme celle de sucer son pouce ou une tétine, peuvent influencer sur le développement des maxillaires et générer des malocclusions. La succion non nutritive régulière est le principal facteur de risque d'anomalies de croissance maxillo-faciale en population générale, notamment le palais ogival et les occlusions inversées postérieures [Modéer, 1982 ; Adair, 1995 ; Zardetto, 2002 ; Warren, 2002 ; Viggiano, 2004 ; Duncan, 2008 ; Sexton, 2009].

## **8. Objectifs**

### **8.1 Contexte précédant le projet de cette thèse**

La première cohorte EPIPAGE (1997-2005) avait permis d'explorer les liens entre caractéristiques néonatales et déformation du palais chez les enfants nés grands prématurés. D'après les résultats de cette étude menée sur 1 711 enfants, à 5 ans, la déformation du palais était plus fréquente chez les garçons, chez les enfants avec un petit âge gestationnel ou avec un petit poids pour l'âge gestationnel, avec aussi une interrogation sur le rôle de l'intubation de longue durée. En outre, les enfants présentant des troubles neuro-moteurs semblaient particulièrement à risque de présenter une déformation du palais [Germa, 2012]. Cependant, les habitudes de succion non nutritive n'étaient pas renseignées dans cette enquête. Cette cohorte n'avait donc pas permis d'étudier le rôle de ce facteur dans les associations trouvées.

### **8.2 Objectifs de notre thèse**

La fonction de succion, du fait qu'elle implique différents mouvements de la langue, est déterminante dans le développement des arcades dentaires, et influe sur la future occlusion dentaire du nouveau-né. Les mécanismes précis conduisant à un palais ogival et/ou à une occlusion inversée postérieure et les facteurs de risque de ces anomalies de croissance sont mal connus. Ils semblent associés à des troubles fonctionnels (d'origine neurologique) [Germa, 2012], et/ou à des parafonctions, notamment la succion régulière d'une tétine ou du pouce [Bueno, 2013]. Le mécanisme explicatif principal de cette dernière association serait qu'une habitude de succion non nutritive maintient la langue en position basse et l'empêche d'exercer la pression nécessaire au développement harmonieux du palais.

Il existe très peu d'études sur le palais ogival. Les études concernant l'occlusion inversée postérieure sont plus nombreuses mais quasiment aucune ne concerne la population des enfants nés prématurés. Les travaux existants n'évaluent pas le rôle spécifique des habitudes de succion de la tétine ou du pouce dans la survenue de ces anomalies au sein de cette population, alors qu'elles constituent le principal facteur de risque connu en population générale.

Comme déjà évoqué, une spécificité de la population des enfants nés prématurés, et en particulier des grands prématurés, est que leur réflexe de succion n'est pas toujours totalement acquis à la naissance. Par ailleurs, les services de néonatalogie recourent à l'utilisation de tétines pour améliorer les capacités de succion de l'enfant [Fucile, 2002], et l'aider à supporter les gestes médicaux douloureux [Kristoffersen, 2011], ainsi que pour leur effet bénéfique sur le développement [Arvedson, 2010]. En outre, les grands-prématurés sont exposés, pour une partie d'entre eux, à des soins néonataux invasifs (intubation trachéale, alimentation par sonde gastrique...), qui pourraient influencer sur la position de leur langue et interférer avec son effet de stimulation de la croissance du palais. Les enfants nés grands prématurés présentent également davantage de troubles neuromoteurs que le reste de la population [Saigal, 2008], ce qui risque d'entraîner un déficit de tonicité de leur langue.

Il paraît donc utile d'étudier les associations éventuelles entre les soins reçus en néonatalogie, la pratique de la succion non nutritive durant la petite enfance, et les anomalies de croissance maxillo-faciale constatées ultérieurement. La cohorte en population EPIPAGE-2, qui suit la quasi-totalité des enfants nés grands prématurés en France en 2011, a collecté des données depuis la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans ½ (les enfants sont toujours suivis en 2022), notamment leurs habitudes succion non nutritive.

L'objectif général de ce travail doctoral est d'étudier les liens entre ces habitudes de succion non nutritive (tétine et/ou pouce) et la survenue d'un palais ogival et/ou d'une occlusion inversée postérieure chez les enfants nés grands prématurés.

Notre premier article se consacre à l'étude des facteurs précoces associés aux habitudes de succion non nutritive à l'âge corrigé de 2 ans chez les enfants nés grands prématurés (avant 32 SA).

Notre deuxième article étudie les facteurs de risque spécifiques du palais ogival et de l'occlusion inversée postérieure à l'âge de 5 ans ½ chez les enfants nés grands prématurés, en tenant compte de leurs habitudes de succion non nutritive.

Ces deux articles seront présentés dans la partie « résultats » de cette thèse, chacun précédé d'un résumé. Une synthèse de ces travaux et une discussion générale feront l'objet d'une dernière partie.

# Partie 2 : Méthodes

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés à partir des données de la cohorte EPIPAGE-2 (Etude EPIdémiologique sur les Petits Ages GEstationnels), une étude de cohorte de population nationale française visant à évaluer la santé et le développement des prématurés nés en 2011 au cours de leurs 12 premières années de vie [Ancel, 2014 ; Lorthé, 2021].

Cette partie présente la cohorte, la stratégie d'analyse et les méthodes statistiques utilisées pour répondre aux objectifs de notre thèse.

## 1. Source de données : la cohorte EPIPAGE-2

### 1.1 Type d'étude

EPIPAGE-2 est une cohorte prospective en population qui a inclus toutes les naissances survenues entre 22<sup>+0</sup> et 34<sup>+6</sup> SA en 2011 en France. Cette cohorte s'inscrit dans la continuité de la première grande étude prospective de cohorte de prématurés réalisée en France en 1997 sous l'acronyme d'EPIPAGE [Larroque, 2000].

### 1.2 Objectifs

La cohorte EPIPAGE-2 a été constituée de manière à répondre à plusieurs objectifs, entre autres :

- 1) Décrire et examiner le devenir à court, moyen et long terme des enfants nés prématurés
- 2) Améliorer les connaissances sur les causes et les conséquences de la prématurité
- 3) Évaluer les effets de l'organisation des soins et des pratiques médicales sur la santé et le développement des enfants nés prématurés
- 4) Définir leurs besoins de prise en charge spécifique pendant l'enfance

### **1.3 Constitution de la cohorte**

La phase d'inclusion d'EPIPAGE-2 s'est déroulée du 28 mars au 31 décembre 2011, dans tous les services de maternité des 25 régions françaises participantes (21 des 22 régions métropolitaines et 4 régions d'outre-mer). Seule la région Poitou-Charentes, qui représentait 2 % des naissances, n'a pas participé [Ancel, 2014].

Toutes les naissances, quel que soit le type de grossesse (unique ou multiple) ou quel que soit le statut vital (les interruptions médicales de grossesse, les mort-nés et les naissances vivantes) survenues entre 22<sup>+0</sup> et 34<sup>+6</sup> SA étaient éligibles à l'inclusion et au recueil des données néonatales en cas de non-opposition des parents.

La durée de recrutement variait selon l'âge gestationnel :

- Enfants très grands prématurés (nés entre 22 et 26 SA), dont la durée de recrutement était de 8 mois.
- Enfants grands prématurés (nés entre 27 et 31 SA), dont la durée de recrutement était de 6 mois.
- Enfants modérément prématurés (nés entre 32 et 34 SA), dont la durée de recrutement était de 5 semaines. Nous ne les avons pas retenus pour notre étude.

Pour assurer un effectif suffisant, les enfants très grands prématurés (moins nombreux) ont été surreprésentés par rapport aux enfants grands prématurés. De même, les enfants prématurés modérés ont été recrutés sur une durée plus courte en raison de leur grand nombre.

Tous les enfants dont les parents ne se sont pas opposés à l'étude ont été inclus. Sur 8 400 enfants éligibles, 596 enfants (7 %) ont été exclus car les familles ont refusé de participer. Au final, 7 804 enfants ont été inclus dans cette cohorte, soit un taux de participation de 93 %. En cas de refus de participation, quelques données minimales issues du certificat de santé du 8<sup>e</sup> jour ont tout de même été collectées (âge gestationnel, poids de naissance, sexe, statut vital à la naissance, décès postnatal).

## **1.4 Données recueillies**

Le protocole de recueil des données prévoyait une collecte de l'information à travers des cahiers d'observation standardisés. Ces cahiers étaient remplis par les médecins responsables du secteur de soin et/ou par des techniciens de recherche clinique à l'aide du dossier médical. Le protocole de recueil des données était le même pour l'ensemble des régions.

Les données maternelles et néonatales ont été collectées à partir des dossiers médicaux des maternités et des services de néonatalogie. Les données maternelles comprenaient des informations démographiques et sociales, et la mention éventuelle de complications de grossesse et d'accouchement. Les données néonatales incluaient les caractéristiques de l'enfant à la naissance, les marqueurs de santé de l'enfant, le traitement et les soins reçus dans les services de néonatalogie.

## 1.5 Organisation du suivi

Les données de suivi ont été recueillies en trois étapes : à 1 an, à 2 ans et à 5 ans ½.

Tous les enfants sortis vivants de l'hôpital étaient éligibles au suivi. Parmi les 4 467 enfants nés entre 24 et 34 SA éligibles, 155 (4 %) des parents ont refusé le suivi et 22 enfants sont décédés avant la fin de la première année. Au total, 4 290 enfants ont été inclus dans le suivi.

Dans la première étape de suivi à 1 an d'âge corrigé (AC, c'est-à-dire l'âge rapporté au terme prévisionnel de 40 SA) un questionnaire portant sur la santé et le développement de l'enfant a été envoyé aux familles. Au total, 3 841 parents ont répondu à cet auto-questionnaire.

Dans la deuxième étape de suivi à 2 ans d'AC, deux questionnaires ont été envoyés aux familles, l'un destiné aux parents et l'autre au médecin chargé du suivi de l'enfant. Ces questionnaires recueillaient des informations relatives à la santé et au développement global de l'enfant ainsi qu'à la situation familiale. Le questionnaire rempli par les parents concernait des informations relatives à l'alimentation, au langage et au comportement, et à la différence des données recueillies par la première cohorte EPIPAGE de 1997, des informations sur les habitudes de succion non nutritive (tétine, pouce ou doigts). Ces données incluaient également la situation professionnelle des parents, ainsi que l'état de santé de la mère. Le questionnaire rempli par le médecin lors de la consultation avec l'enfant incluait des informations liées au développement psychomoteur. Au total, 3 689 questionnaires parentaux et 3 599 questionnaires médecin ont été recueillis.

Dans la troisième étape de suivi à 5 ans ½, un questionnaire a été rempli par les parents, et un bilan médical ainsi qu'une évaluation neuropsychologique ont été également réalisés. Le questionnaire rempli par les parents comprenait des informations sur la qualité de vie, l'état de santé et le développement général de l'enfant ainsi que le bien-être des parents. Le bilan médical était spécialement conçu pour l'étude et effectué par des médecins formés pour cet examen. En plus des mensurations de l'enfant, le médecin évaluait sa vision, son audition, son développement global et sa coordination.

Plus particulièrement, l'examen comprenait une évaluation des éventuels troubles neuro-moteurs et la présence d'une paralysie cérébrale, et également un examen clinique oral de détection d'un palais ogival et/ou d'une occlusion inversée postérieure. Au total, 3 018 questionnaires parentaux et 2 714 questionnaires médecin ont été recueillis.

Tous les questionnaires de suivi ont été envoyés par voie postale et par voie électronique via des serveurs sécurisés, pour être remplis par les familles, les médecins et les psychologues. En cas de non-réponse, les enquêteurs appelaient les familles et remplissaient une partie du questionnaire par téléphone.

## **1.6 Obligations éthiques et réglementaires**

La mise en place de la cohorte EPIPAGE-2 a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés n° 911 009 et les deux comités d'éthique compétents [le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), (n° 12 109) et le Comité de Protection des Personnes participant à la recherche biomédicale (CPP), (n° SC-2873)].

## **2. Stratégie d'analyse et méthodologie statistique**

La stratégie d'analyse statistique de ce travail s'articule autour de deux principaux objectifs chez les enfants nés grands prématurés :

1. Le premier objectif est d'identifier les facteurs associés à la succion non nutritive [Herrera, 2020].
2. Le deuxième objectif est d'étudier les facteurs de risque associés au palais ogival et à l'occlusion inversée postérieure en prenant en compte les habitudes succion non nutritive de l'enfant [Herrera, 2022].

Les paragraphes suivants permettront de décrire en détail les outils statistiques et autres procédures de gestion des données qui ont permis d'atteindre les objectifs cités.

## **2.1 Outils statistiques utilisés pour étudier les associations entre variable à expliquer et variables explicatives**

### **2.2.1 Choix des variables à inclure dans l'analyse : Diagramme acyclique orienté**

Une approche de sélection des variables à inclure dans les modèles statistiques consiste à construire un diagramme acyclique orienté (DAG, *directed acyclic graph*). Un DAG est un outil graphique qui permet de conceptualiser les relations causales présumées entre variables [Greenland, 1999], c'est-à-dire la relation entre une exposition principale et l'issue de santé (critère de jugement principal). Il indique les cofacteurs et les facteurs de confusion qui devraient être pris en compte lors de l'analyse statistique [Ananth, 2017]. Le choix de ces cofacteurs est généralement basé sur la littérature, la connaissance clinique et scientifique, ainsi que des hypothèses sur les mécanismes physiopathologiques, éventuellement étayées par les résultats de l'analyse bivariée des associations entre les cofacteurs et l'issue de santé. Le DAG est considéré comme une approche qui aide à choisir une stratégie d'ajustement appropriée.

Dans un DAG, les nœuds représentent les variables, et les flèches, les relations présumées causales entre 2 variables [Lederer, 2019]. Diverses applications de DAG sont disponibles en ligne, par exemple l'application DAGitty (<http://www.dagitty.net>) [Textor, 2011].

Un DAG a été réalisé pour identifier les facteurs associés aux habitudes de succion non nutritive des enfants nés prématurés. Une fois la stratégie d'ajustement choisie, les

variables sélectionnées pour le DAG sont incluses dans le modèle statistique retenu en vue « d'expliquer » l'issue de santé ou la variable dépendante (succion non nutritive dans notre cas).

### **2.2.2 Choix des modèles statistiques : la régression logistique**

Les modèles de régression logistique sont utilisés pour estimer les associations entre la survenue d'une issue de santé binaire et les facteurs susceptibles de l'influencer. La régression logistique estime l'association entre les différents facteurs d'exposition et l'issue de santé par un Odds Ratio (OR). Peuvent aussi être utilisés les modèles de régression binomiale avec une fonction log-linéaire. La mesure d'association est alors un Risque Relatif (RR) [McNutt, 2003 ; Spiegelman, 2005].

Le RR est un paramètre qui ne peut pas être estimé dans tous les types d'étude, bien que son interprétation soit facile. A l'opposé, l'OR peut être estimé dans tous les types d'études, mais il est moins intuitif à interpréter. Lorsque la fréquence d'un critère de santé est faible (c'est-à-dire  $< 10\%$ ), l'OR est proche du RR pour l'interprétation des résultats. En revanche, lorsque la fréquence de l'issue de santé est élevée, l'OR ne peut pas être assimilé à un RR car l'OR est fortement supérieur au RR (ou fortement inférieur dans le cas d'une association avec  $RR < 1$ ) [Zhang, 1998]. L'utilisation de l'un ou de l'autre dépendra donc de l'objectif et des caractéristiques de l'étude.

Dans ce travail de thèse, nous avons donc opté pour l'utilisation du RR lorsque nous avons à étudier des critères de santé à fréquence élevée, en particulier dans l'étude des « facteurs associés aux habitudes de succion non nutritive ». Lorsque nous avons à étudier des critères de jugement à fréquence faible, comme dans l'étude des facteurs de risque associés au palais ogival et à l'occlusion inversée postérieure, nous avons opté pour l'utilisation de l'OR.

### **2.2.3 Prise en compte de données corrélées : Les modèles GEE**

Les jumeaux, triplés, quadruplés ou quintuplés ont en partie des caractéristiques communes : caractéristiques maternelles, caractéristiques à la naissance (même âge gestationnel), environnement. Pour tenir compte des corrélations intra-familiales, des modèles d'équations d'estimation généralisées (GEE, *generalized estimating equations*) ont été utilisés [Zeger, 1986 ; Ziegler, 1998]. La construction du modèle GEE considère une équation mathématique en deux parties. La première estime les paramètres d'une régression : avec une fonction de lien (*logit*, pour une régression logistique) et avec une hypothèse sur la distribution de l'issue de santé (*binomial*, pour une régression logistique). La seconde partie estime les paramètres d'une corrélation : avec une hypothèse qui suppose la structure de la corrélation au sein des groupes [Hardin, 2002]. Ce type de modèle a été utilisé pour répondre aux deux objectifs de notre travail.

## **2.2 Pondération**

La durée de recrutement des enfants dans la cohorte EPIPAGE-2 différait selon leur terme de naissance, un coefficient de pondération était attribué à chacune des observations selon la strate d'âge de naissance. Aux enfants nés très grands prématurés (22-26 SA) recrutés pendant 8 mois, soit 35 semaines, a été attribué un poids de 1 ; aux enfants nés grands prématurés (27-31 SA) recrutés pendant 6 mois, soit 26 semaines, un poids de  $35/26 = 1,35$ .

Toutes les analyses statistiques présentées ici tiennent compte de cette variation des durées de recrutement. Ainsi, les analyses descriptives ont été présentées à l'aide de pourcentages pondérés, et les analyses non ajustées à l'aide de mesures d'association pondérées (OR et RR). Puisque l'âge gestationnel a été utilisé comme variable d'ajustement dans les analyses ajustées, aucune pondération n'a été nécessaire [Skinner, 2012].

## 2.3 Traitement des données manquantes : L'imputation multiple

Des données peuvent manquer lors de la phase initiale de collecte, ou lors des étapes de suivi. Ces données manquantes peuvent entraîner des biais de sélection si de leur fait, la population observée diffère de la population cible. Très souvent, dans les cohortes, les perdus de vue se distinguent par leur statut socio-économique bas [Wolke, 1995]. On parle alors de biais social de participation. Ces différents phénomènes peuvent affecter la validité interne de l'étude en fournissant des estimations biaisées, ou sa validité externe [Vandenbroucke, 2007].

Une perte d'information peut s'expliquer par des non-réponses partielles, ou une non-réponse totale. Une non-réponse partielle fait référence à la situation dans laquelle le répondant a omis un ou plusieurs items de l'enquête. Une non-réponse totale indique que les répondants non pas du tout rempli un questionnaire programmé au cours de leur suivi [Buuren, 2011 ; 2018]. Une non-réponse partielle est généralement traitée dans les études par la méthode d'imputation multiple (IM, *multiple imputation*) [Rubin, 1987 ; 1996]. Une non-réponse totale est souvent traitée par la méthode de pondération inverse (IPW, *inverse probability weighting*) [Seaman, 2013] (méthode non utilisée dans cette thèse). Nous avons opté pour l'imputation multiple pour traiter l'ensemble des données manquantes dans les travaux de cette thèse.

Le principe de cette méthode repose sur la « reconstruction » des données manquantes à partir des informations disponibles dans la base de données de la cohorte (par exemple, les caractéristiques individuelles relevées lors des étapes antérieures), en créant plusieurs jeux de données estimées, qui permettront par conséquent d'inclure tous les sujets dans l'analyse.

La méthode d'imputation est basée sur l'hypothèse que les données manquantes le sont de façon aléatoire (MAR, *missing at random*), c'est-à-dire, lorsque la valeur de la variable concernée et la probabilité qu'elle soit manquante sont indépendants, après prise en

compte d'une ou plusieurs caractéristiques du sujet jusqu'à sa non-participation [Rubin, 1976].

La première étape consiste à sélectionner les variables à inclure dans le modèle d'imputation. Il est recommandé d'inclure autant de variables pertinentes que possible [Buuren, 2018], notamment : tous les cofacteurs d'ajustement ; les critères de jugement principaux ; et toutes les variables prédictives des données manquantes (par exemple, les variables qui indiquent le statut socio-économique des familles). La deuxième étape consiste à indiquer le type de modèle à utiliser pour imputer les différentes catégories de variables incluses dans le modèle, notamment : une régression logistique ou log-linéaire pour les variables binaires, une régression linéaire pour les variables continues, etc...

La troisième étape consiste à définir le nombre d'imputations à effectuer. On considère généralement qu'il doit être supérieur à 5, mais quelques auteurs recommandent d'effectuer au moins autant d'imputations que la partie entière du pourcentage de données manquantes, par exemple, 20 imputations multiples si les données initiales comportent 20 % de données manquantes. Plus le nombre de jeux de données est important, meilleure est la précision des estimations des valeurs manquantes [White, 2011]. Une fois la spécification du modèle effectuée, les paramètres qui ont été inclus dans le modèle seront estimés séparément pour chaque jeu de données imputées, et les résultats seront combinés selon les règles de Rubin [Rubin, 1991]. Dans nos travaux, le nombre de bases imputées a été fixé à 50. Il est courant de comparer les estimations obtenues sur les données imputées avec celles obtenues sur cas complets [Seaman, 2011].

Toutes les analyses statistiques de cette thèse ont été réalisées à l'aide du logiciel R, versions 3.5.0 et 3.6.3 [Falissard, 2011].

# Partie 3 : Résultats

## 1. Facteurs associés aux habitudes de succion non nutritive à 2 ans chez les enfants nés grands prématurés

L'association entre des habitudes de succion non nutritive (principalement tétine ou pouce) et les anomalies de croissance maxillo-faciale a été largement étudiée en population générale. Les enfants nés grands prématurés (< 32 SA), n'ont pas toujours une succion mature et d'autre part, ils sont incités dans les services de néonatalogie à l'utilisation de tétines pour leurs bienfaits. L'objectif de cette étude est d'observer la fréquence des habitudes de succion non nutritive (tétine et/ou pouce et/ou d'un autre doigt) à l'âge de 2 ans chez les enfants nés grands prématurés, et d'identifier les facteurs qui leur sont associés. La population d'étude est constituée des 2 593 enfants nés entre 24 et 31 SA de la cohorte EPIPAGE-2, cohorte nationale française. Le critère de jugement principal est le constat de la présence ou de l'absence d'une habitude de succion-nutritive à l'âge de 2 ans.

Pour en déterminer les facteurs associés, des modèles de régression log-linéaire multivariée avec équations d'estimation généralisées (GEE, *generalized estimating equations*) ont été utilisés, ainsi que des imputations multiples pour tenir compte des données manquantes.

Dans notre échantillon global, la fréquence des habitudes de succion non nutritive chez les enfants nés grands prématurés à l'âge de 2 ans est de 69 %. Elle est plus élevée chez les filles (Risque Relatif Ajusté [RRa] 1,12, Intervalle de Confiance à 95 % [IC à 95 %] = 1,05 - 1,17 ; modèle 1), les enfants nés de grossesses multiples (jumeaux/triplés) (RRa [IC à 95 %] = 1,07 [1,00 - 1,11] ; modèle 1), les enfants qui ont

été nourris par sonde gastrique en néonatalogie (RRa [IC à 95 %] = 1,07 [1,01 - 1,13] ; modèle 3), et ceux qui ont bénéficié de programmes de soins du développement (RRa [IC à 95 %] = 1,10 [1,02 - 1,19] ; modèle 3). La fréquence des habitudes de succion non nutritive est plus faible lorsque les mères ne sont pas nées en France (RRa [IC à 95 %] = 0,70 [0,64 - 0,77] ; modèle 1), lorsque les enfants ont au moins 2 frères et sœurs plus âgés (RRa [IC à 95 %] = 0,88 [0,82 - 0,96] ; modèle 1), et chez les enfants qui étaient allaités au sein à la sortie de l'hôpital (RRa [IC à 95 %] = 0,90 [0,85 - 0,95] ; modèle 3). La fréquence des habitudes de succion non nutritive n'est pas associée à la stimulation à l'oralité.

En résumé, les habitudes de succion non nutritive à 2 ans sont associées à l'environnement socioculturel de l'enfant, aux soins de développement qu'il a reçus en néonatalogie, et à son allaitement au sein à la sortie de l'hôpital.

Ce travail a fait l'objet de la publication suivante :

**Sandra Herrera**, Véronique Pierrat, Monique Kaminski, Valérie Benhammou, Anne-Laure Bonnet, Pierre-Yves Ancel, Alice Germa. Factors associated with non-nutritive sucking habits at 2 years of age among very preterm children: EPIPAGE-2 cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2020; 00:1-10. <https://doi.org/10.1111/ppe.12725>

## Factors associated with non-nutritive sucking habits at 2 years of age among very preterm children: EPIPAGE-2 cohort study

Sandra Herrera<sup>1</sup>  | Véronique Pierrat<sup>1,2</sup> | Monique Kaminski<sup>1</sup> | Valérie Benhammou<sup>1</sup> | Anne-Laure Bonnet<sup>3,4</sup> | Pierre-Yves Ancel<sup>1,5</sup> | Alice Germa<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Université de Paris, CRESS, INSERM, INRA, Paris, France

<sup>2</sup>Department of Neonatal Medicine, Jeanne de Flandre Hospital, CHU Lille, Lille, France

<sup>3</sup>Université de Paris, EA2496, Montrouge, France

<sup>4</sup>Department of Odontology, AP-HP, Charles Foix Hospital, Paris, France

<sup>5</sup>Clinical Research Unit, Centre for Clinical Investigation P1419, Cochin Broca Hôtel-Dieu Hospital, Paris, France

### Correspondence

Sandra Herrera, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Team, INSERM U1153, Hôpital Tenon, Bâtiment recherche, Paris, France.  
Email: sandra.herrera@inserm.fr

### Funding information

This project was funded by the following organizations: The French Institute of Public Health Research/Institute of Public Health and its partners: the French Health Ministry, the National Institute of Health and Medical Research (INSERM), the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy (CNSA); The National Research Agency through the French EQUIPEX program of investments in the future (reference ANR-11-EQPX-0038); the PREMUP Foundation; and the Foundation de France (reference 00050329). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript

### Abstract

**Background:** The association between prolonged non-nutritive sucking habits (NNSHs, ie, sucking pacifiers or fingers) and maxillofacial growth anomalies in the general population has been widely described. Because maturation of sucking abilities is not fully achieved in very preterm infants (<32 weeks' gestation), neonatal services worldwide rely on the use of pacifiers to promote the development of adequate sucking reflexes, possibly prolonging NNSHs during infancy.

**Objective:** We aimed to describe the frequency and to identify factors associated with NNSHs at age 2 years in very preterm children.

**Methods:** The study was based on data from EPIPAGE-2, a French national prospective cohort study of preterm births during 2011 that included 2593 children born between 24 and 31 weeks' gestation. The primary outcome was NNSHs at 2 years. Multivariable log-linear regression models with generalized estimation equations were used to study the association between the characteristics studied and NNSHs. Multiple imputations were used to take into account missing data.

**Results:** The frequency of NNSHs was 69% in the overall sample but higher among girls (adjusted risk ratio [RR] 1.12, 95% confidence interval [CI] 1.05, 1.17), children born from multiple pregnancies (eg, twins/triplets) (RR 1.07, 95% CI 1.00, 1.11), children who were fed by nasogastric tube (RR 1.07, 95% CI 1.01, 1.13), or those who benefitted from developmental care programmes (RR 1.10, 95% CI 1.02, 1.19). The NNSHs frequency was lower if mothers were not born in France (RR 0.70, 95% CI 0.64, 0.77), children had 2 or more older siblings (RR 0.88, 95% CI 0.82, 0.96), or children were breast-fed at discharge (RR 0.90, 95% CI 0.85, 0.95).

**Conclusions:** NNSHs at 2 years seemed associated with cultural background, development care programmes, and breast feeding. Whether NNSHs at 2 years among very preterm children are associated with future maxillofacial growth anomalies deserves further attention.

### KEYWORDS

cohort study, maxillofacial anomalies, neonatal care, non-nutritive sucking habits, pacifier, very preterm

**Social media quote:** This is a French study of non-nutritive sucking habits among very preterm children at age 2 years and their association with familial, social, cultural background, health condition during neonatal hospitalization and specified developmental care practices.

## 1 | BACKGROUND

Non-nutritive sucking habits (NNSHs) refer to the practice of sucking (eg, by using fingers or pacifiers) for purposes other than nutrition, especially as an auto-tranquilizing mechanism.<sup>1,2</sup> NNSHs practiced with a finger are classified as a newborn action in which the finger, usually the thumb, is inserted into the mouth on the middle part of the tongue, exerting pressure on the palate. NNSHs can be practiced with a pacifier<sup>3</sup> or any other object imitating the shape of a nipple.

Several studies of full-term children have revealed that prolonged NNSHs (longer than 3 years) are associated with a higher risk of maxillofacial anomalies including altered palatal morphology and posterior crossbite (maxillofacial growth anomalies).<sup>4-8</sup> Prolonged NNSHs are often set at 3 years. However, in a study from the United Kingdom, NNSHs at age 2 years were already found associated with a higher risk of subsequent maxillofacial anomalies.<sup>9</sup> Factors associated with a higher frequency of NNSHs among the general population have been described in studies from the United Kingdom, Australia, and Brazil<sup>10-19</sup> and included low maternal age, maternal country of birth, high maternal education, female sex, very low birthweight, and short periods of breast feeding.

The sucking reflex is acquired *in utero* between 8 and 18 weeks' gestation (WG).<sup>24</sup> After 28 WG, the sucking function becomes more complex, especially with the development of the essential sucking-swallowing cycle, which continues to evolve until birth.<sup>25,26</sup> Among preterm neonates, the harmonious integration of this cycle (together with the breathing cycle) remains immature and uncoordinated<sup>27</sup>; thus, preterm infants may not be able to feed independently. An immature pattern of this physiological function is more marked in extremely preterm children<sup>28</sup>; accordingly, the use of a pacifier in neonatal units is recommended to reinforce sucking reflexes and support the maturation of oral neuro-motor activities.<sup>29,20</sup> Pacifiers are also used for analgesic purposes because non-nutritive sucking (NNS) conditions infants for potentially painful medical procedures and reduces acute pain.<sup>21,22</sup> Whether this specific use of pacifiers in neonatal units has a role in further NNSHs is unknown.

Since their sucking function is still immature at birth and because NNSHs are widely encouraged in neonatal units, very preterm children are exposed to NNSHs in an uncharacteristic way. On the one hand, very preterm children are different with respect to NNSHs; on the other, prolonged NNSHs are a risk factor for later maxillofacial anomalies. Therefore, prior to studying the links between NNSHs and maxillofacial growth anomalies among very preterm children, it was relevant to study the factors associated with prolonged NNSHs among this population.

The objectives of this exploratory study were first to describe the frequency of NNSHs at 2 years' corrected age (CA) and second to identify associated factors, including maternal, social and perinatal characteristics and infant health conditions and care practices, with data collected from a large cohort of very preterm children.

### Synopsis

#### Study question

Very preterm children have not achieved maturation of sucking reflexes *in utero*, and pacifiers are widely used in neonatal units to enhance sucking abilities. Therefore, very preterm children are probably more prone to have non-nutritive sucking habits (NNSHs). This study aimed to identify factors associated with NNSHs among very preterm children.

#### What's already known

Prolonged NNSHs have been associated with maxillofacial growth anomalies in the general population; factors associated with NNSHs include maternal age, maternal country of birth, child sex and duration of breast feeding.

#### What this study adds

NNSHs in very preterm children at age 2 years were more frequent among girls, children born in multiple pregnancies (eg, twins/triplets), children fed by nasogastric tube and those who benefitted from development care programs.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Cohort selection

EPIPAGE-2 is a nationwide population-based cohort study in France designed to assess the health and development of preterm children born during 2011. In total, 21 of the 22 metropolitan regions and all 4 overseas regions participated; only one region, representing 2% of births in France in 2011, did not participate. The detailed protocol has been published elsewhere.<sup>23</sup> The recruitment period varied by gestational age: 8 months for children born at 22 to 26 WG and 6 months for those born at 27 to 31 WG. Survivors were enrolled for follow-up and were included in the study if their parents consented.

### 2.2 | Data collection

Perinatal, maternal, and neonatal data were collected from medical records by local obstetric and neonatal teams in both maternity and neonatology units. Maternal data included demographic and social information and delivery data. Neonatal data included the infant's condition at birth, neonatal complications, and care received in neonatal intensive care units. Information related to family circumstances as well as child health and development at 2 years' CA was collected by using a self-administered questionnaire completed

by the parents. The questionnaire was sent by post for completion manually or accessed online for completion through secure servers.

### 2.3 | Exposure

In this exploratory study, we investigated various factors including maternal, social, and perinatal characteristics as well as neonatal health conditions and care practices. The variables were selected *a priori*, first selecting factors associated with NNSHs among the general population in related literature and included maternal age; maternal country of birth; parity (0, 1 and  $\geq 2$ ); parents' socioeconomic status defined as the highest occupational status (eg, professional, intermediate, administrative or public service or self-employed or students, shop assistants or service workers, manual workers, and unknown occupation) of the parents or the mother alone if no father was present<sup>25</sup>; child sex; small for gestational age defined as birth-weight less than the 10th percentile according to gestational age and sex based on French EPOPE intrauterine growth curves<sup>24</sup>; and breast feeding at discharge. Second, we selected factors specific to pre-term infants susceptible to be associated with NNSHs: gestational age defined as the best obstetric estimate, combining the last menstrual period and the first-trimester ultrasonography assessment; type of pregnancy (single or multiple: twins/triplets); severe neonatal morbidities; feeding by nasogastric tube at 36 weeks' CA; care practices in neonatal intensive care units (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program [NIDCAP, Appendix, Note 1] or Sensory-motor Developmental Care Programs<sup>22-28</sup> and Oral Stimulation).

Severe neonatal morbidities<sup>25</sup> included severe bronchopulmonary dysplasia, severe necrotising enterocolitis, severe retinopathy, or severe cerebral abnormalities defined as cranial intraventricular haemorrhage grade III/IV or cystic periventricular leukomalacia (definitions in Note 2 of the Appendix).

### 2.4 | Outcome

The primary outcome was NNSHs (No/Yes) at 2 years' CA. Three questions relating to NNSHs were included in the questionnaire completed by the parents: Does the child suck his or her thumb; Does the child suck his or her fingers; and Does the child suck a pacifier? The possible answers to each question were "never," "sometimes," "often," and "all the time or almost." When the answer was "never" to all 3 questions, children were considered not to have NNSHs. When the answer was "sometimes," "often," or "all the time or almost" to one of the 3 questions, children were considered to have NNSHs.

### 2.5 | Statistical analysis

Perinatal and sociodemographic characteristics of the population studied, of those lost to follow-up and of those with missing

data on the outcome, were described. The distribution of NNSHs was described according to all studied factors. All percentages and crude risk ratios (RRs) were weighted to account for differences in the sampling process between gestational age groups. We drew a directed acyclic graph (DAG) that shows the factors selected for study as potential risk factors and as well as their interdependencies (Supplementary Figure 1). The adjusted analysis was performed in 3 steps to identify the factors associated with NNSHs using multi-variable log-linear regression models. First, model 1 aimed to identify antenatal factors (ie, maternal age, maternal country of birth, parity, type of pregnancy, parents' socioeconomic status, and child sex) related to NNSHs. Secondly, model 2 analysed characteristics at birth (ie, gestational age and small for gestational age) in relation with NNSHs, adjusting for the factors studied in model 1. Finally, the association of factors related to health status during hospitalization and developmental care practices (ie, feeding by nasogastric tube, NIDCAP or sensory-motor developmental care and oral stimulation), and the role of breast feeding at discharge with NNSHs were studied in model 3, adjusting for the factors studied in models 1 and 2. Because severe neonatal morbidities are too closely linked to feeding by nasogastric tube at 36 weeks' CA, they were not included in model 3. Also, because twins (or triplets) share family characteristics and environment and thus do not represent independent observations, generalized estimation equations were used to take into account intra-family correlations.<sup>29</sup> Results are reported as adjusted RRs (aRRs) with 95% confidence intervals (95% CIs).

#### 2.5.1 | Missing data

Multiple imputations by chained equations were used to correct for both loss to follow-up and missing data for the outcome (NNSHs) and others variables.<sup>29-31</sup> For the outcome variable, 20% of data were missing. For other co-variables, missing data were minimal (<1%) for perinatal factors (gestational age, small for gestational age and parity) and between 3% and 11% for neonatal care factors (NIDCAP, oral stimulation and feeding by nasogastric tube). In total, 50 independent imputed data sets were generated. Estimates were pooled according to Rubin's rule.<sup>32</sup> Imputation details are in Supplementary Table 1.

#### 2.5.2 | Sensitivity analyses

A sensitivity analysis was performed on complete cases. Data were analysed with R v3.5.0.<sup>34</sup>

### 2.6 | Ethics approval

Recruitment and data collection occurred only after families agreed to participate. The EPIPAGE-2 study was approved by the French Data Protection Authority (Commission Nationale de l'informatiques

et des Libertés no. 911009) and the two relevant ethics committees [the Consultative Committee on the Treatment of Information on Personal Health Data for Research Purposes [CCTIRS], no. 10.626 and the Committee for the Protection of People Participating in Biomedical Research [CPP], no. SC-2873].

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Study population

Of the 3253 children who survived to 2 years' CA, the parental questionnaire was completed for 2737, 2593 of whom had complete data regarding NNSHs questions. In total, 516 children were considered lost to follow-up, that is the parents refused to participate or did not complete the parental questionnaire at 2 years' CA (Figure 1).

As compared with the children included, those lost to follow-up were more often (1) born to younger mothers or who had 2 or more older children (parity  $\geq 2$ ); (2) born in single births (not twins/triplets); and (3) born to parents with low socioeconomic status. Children with

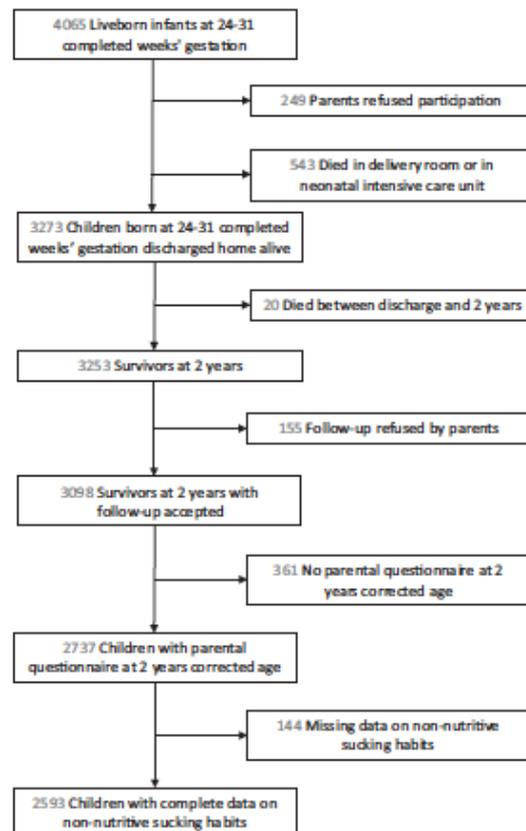


FIGURE 1 Flow chart of study population: EPIPAGE-2 cohort at 2 years' corrected age

missing data on NNSHs were more often (1) boys; (2) born to mothers born outside of France; or (3) to parents with low socioeconomic status. In both groups, children were less frequently fed by nasogastric tube at 36 weeks' CA (Supplementary Table 2).

#### 3.2 | Outcome

Among the 2593 children with available information, 1800 (69%, 95% CI 68-71) had NNSHs at 2 years' CA. After multiple imputation, the frequency of NNSHs was 69% (95% CI 67-70). Among children with NNSHs, 86% used a pacifier, 13% a thumb or fingers, and 1% a combination of pacifiers, thumb, and fingers. Among children using a pacifier, 78% of parents responded that their children sucked "often" and "all the time or almost." In cases involving those who use their thumbs and fingers, 38% of parents responded "often" and "all the time or almost." The frequency of NNSHs according to the studied factors is reported in Table 1.

#### 3.3 | Factors associated with NNSHs

Table 2 presents multivariable models estimated by generalised estimation equations with multiple imputations. The frequency of NNSHs was higher for girls (aRR 1.12, 95% CI 1.05, 1.17; model 1), children born from multiple pregnancies (aRR 1.07, 95% CI 1.00, 1.11; model 1), children who were fed by nasogastric tube at 36 weeks' CA (aRR 1.07, 95% CI 1.01, 1.13; model 3), and children who benefited from NIDCAP or Sensory-motor Development Care Programs (aRR 1.10, 95% CI 1.02, 1.19; model 3). NNSHs were less frequent if mothers were not born in France (aRR 0.70, 95% CI 0.64, 0.77; model 1), if the child had 2 or more older siblings (aRR 0.88, 95% CI 0.82, 0.96; model 1), and if the child was breast-fed at discharge (aRR 0.90, 95% CI 0.85, 0.95; model 3). Oral stimulation was not associated with NNSHs at 2 years' CA.

#### 3.4 | Sensitivity analyses

Results of the analysis with completed cases provided aRRs very similar to those of analyses based on imputed data (Supplementary Table 3).

## 4 | COMMENT

#### 4.1 | Principal findings

This study revealed a 69% frequency of NNSHs at 2 years' CA among very preterm children. The frequency was higher among girls, if mothers were born in France and if children were not breast-fed at discharge but was lower if there were older siblings, all in agreement with related literature involving the general population. This study also revealed

**TABLE 1** Sample description and non-nutritive sucking habits (NNSHs) at 2 years corrected age according to maternal and neonatal characteristics and care practices

	N	%*	NNSHs	
			n	%*
Total	2593	100	1800	69.4
<b>Maternal characteristics</b>				
<b>Maternal age (years)</b>				
<25	401	15.5	266	66.4
25-34	1603	61.7	1137	70.9
≥35	589	22.8	397	67.4
<b>Country of birth</b>				
France	2021	78.4	1502	74.4
Other	562	21.6	292	51.5
<b>Parity</b>				
0	1447	56.1	1038	71.8
1	600	23.5	433	72.1
≥2	524	20.4	314	59.7
<b>Type of pregnancy</b>				
Single	1731	66.7	1166	67.3
Multiple	862	33.3	634	73.6
<b>Parents' socioeconomic status<sup>b</sup></b>				
Professional	585	23.4	410	70.3
Intermediate	559	22.7	425	75.9
Administrative, public service, self-employed, students	665	27.0	464	69.8
Shop assistants, service workers	343	13.6	227	66.3
Manual workers	271	11.0	173	62.8
Unknown	60	2.3	31	52.2
<b>Neonatal characteristics</b>				
<b>Sex</b>				
Boys	1345	52.0	887	65.9
Girls	1248	48.0	913	73.2
<b>Gestational age (weeks)</b>				
24-26	422	12.6	294	69.7
27-31	2171	87.4	1506	69.4
<b>Small for gestational age<sup>c</sup></b>				
No	1684	64.3	1147	68.1
Yes	909	35.7	653	71.7
<b>Health status during hospitalization</b>				
<b>Severe neonatal morbidities<sup>d</sup></b>				
No	2070	84.8	1412	68.2
Yes	400	15.2	295	74.2
<b>Feeding by nasogastric tube at 36 weeks' corrected age</b>				
No	787	34.9	513	65.1
Yes	1529	65.1	1090	71.4
<b>Developmental care practices</b>				
NIDCAP <sup>e</sup> or Sensory-motor Developmental Care Programs				

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	N	% <sup>a</sup>	NNSHs	
			n	% <sup>a</sup>
No	2270	90.1	1559	68.7
Yes	253	9.9	194	76.6
Oral stimulation				
No	718	29.4	498	69.5
Yes	1736	70.6	1203	69.2
Breast feeding at discharge				
No	1503	60.6	1093	72.9
Yes	965	39.4	622	64.2

<sup>a</sup>Percentages weighted to account for differences in the sampling process between gestational age groups.

<sup>b</sup>Defined as the highest occupational status of the mother and father or occupation of mother only if living alone.

<sup>c</sup>Defined as birthweight less than the 10th centile for gestational age and sex based on the French EPOPE intrauterine growth curves (Ego<sup>24</sup>).

<sup>d</sup>Severe neonatal morbidity was defined as severe bronchopulmonary dysplasia or necrotising enterocolitis stage 2-3 or severe retinopathy of prematurity stage >3 or any of the following severe cerebral abnormalities on cranial ultrasonography: intraventricular haemorrhage grade III/IV or cystic periventricular leukomalacia.

\*NIDCAP, Newborn Individualized Developmental Care Program.

that NNSHs were more common among children from multiple pregnancies (twins/triplets), children who were fed by nasogastric tube at 36 weeks' CA, and those who benefitted from developmental care programmes (NIDCAP or Sensory-motor Development Care).

#### 4.2 | Strengths of the study

The EPIPAGE-2 cohort allowed for simultaneous analysis of maternal, social, and perinatal characteristics, infant health conditions and care practices specific to very preterm children. Neonatal data (including breast feeding at discharge) were collected prospectively, thus avoiding recall bias. The study's population-based design and large sample size provided reasonable precision in estimating frequencies and associations.

#### 4.3 | Limitations of the data

In total, 660 children were missing (lost to follow-up and with missing data on the outcome). Their characteristics differed from those of children included and were associated with a lower frequency of NNSHs; because children lost to follow-up were probably less prone to have NNSHs, the frequency may have been slightly over-estimated. However, the estimated frequency of NNSHs by imputations and in complete cases was the same. The associations found between the studied factors and NNSHs were also similar in the two analyses.

We used a binary outcome variable, NNSHs (No/Yes), based on three questions referring to sucking a thumb, finger, or pacifier. In our study, among children who were considered to have NNSHs,

86% used pacifiers and 13% thumbs and fingers. Among children who used a pacifier, 78% of parents responded to the modalities concerning frequency "often" or "all the time or almost," and in cases involving those who used the thumbs and fingers, 38% of parents responded "often" and "all the time or almost." While the difference between "often" and "all the time or almost" is probably very subjective since the concept "often" is vague, most children who practiced NNSHs were not occasionally suckers; therefore, we are confident in the binary nature of our outcome.

#### 4.4 | Interpretation

##### 4.4.1 | Frequency of NNSHs

The frequency of NNSHs observed in the limited existing literature was influenced by the age of the children involved and by cultural similarities and differences among the studied populations. Comparing studies with wide age differences (7 months to 6 years) is problematic given the natural changes in habits during childhood. Moreover, all studies except one were performed in the general population. Our study observed a NNSHs frequency of 69% at 2 years' CA among children born preterm, whereas in Australia, the frequency was 79% among full-term children aged 7 months (N=670)<sup>21</sup> and in the United Kingdom, 51% among full-term children aged 24 months (N=867).<sup>9</sup> In a study in Senegal, the frequency of NNSHs was 33% based on 443 children at age 5 to 6 years,<sup>25</sup> whereas in China, it was 12% based on 734 children at age 3 years.<sup>26</sup> Apart from differences in age, these figures imply cultural differences in the frequency of NNSHs. Although comparing populations as different as those in Senegal, China, and France



**TABLE 2** Non-nutritive sucking habits (NNSHs) at 2 years corrected age according to maternal and neonatal characteristics and care practices: unadjusted and adjusted Risk Ratios (RRs), multivariable log-linear regression models with generalized estimating equations (GEE) with multiple imputation (N=3253)

	Unadjusted	Model 1	Model 2	Model 3
	RR (95% CI) <sup>a</sup>	aRR (95% CI) <sup>b</sup>	aRR (95% CI) <sup>c</sup>	aRR (95% CI) <sup>d</sup>
<b>Maternal age (years)</b>				
<25	0.93 (0.87, 0.99)	0.96 (0.88, 1.03)		
25-34	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)		
≥35	0.96 (0.91, 1.02)	1.01 (0.94, 1.07)		
<b>Maternal country of birth</b>				
France	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)		
Other	0.67 (0.62, 0.72)	0.70 (0.64, 0.77)		
<b>Parity</b>				
0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)		
1	1.00 (0.96, 1.06)	1.02 (0.96, 1.08)		
≥2	0.89 (0.83, 0.94)	0.88 (0.82, 0.96)		
<b>Type of pregnancy</b>				
Single	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)		
Multiple	1.07 (1.01, 1.11)	1.07 (1.00, 1.11)		
<b>Parents' socioeconomic status<sup>e</sup></b>				
Professional	0.93 (0.87, 1.00)	0.93 (0.86, 1.00)		
Intermediate	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)		
Administrative, public service, self-employed, students	0.91 (0.86, 0.97)	0.96 (0.90, 1.03)		
Shop assistants, service workers	0.89 (0.82, 0.96)	0.94 (0.86, 1.02)		
Manual workers	0.87 (0.80, 0.95)	0.95 (0.86, 1.05)		
Unknown	0.66 (0.55, 0.79)	0.78 (0.63, 0.98)		
<b>Sex</b>				
Boys	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)		
Girls	1.10 (1.05, 1.16)	1.12 (1.05, 1.17)		
<b>Gestational age (weeks)</b>				
24-26	1.02 (0.95, 1.08)		1.02 (0.96, 1.09)	
27-31	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
<b>Small for gestational age<sup>f</sup></b>				
No	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
Yes	1.05 (0.92, 1.06)		1.06 (0.99, 1.12)	
<b>Feeding by nasogastric tube at 36 weeks' corrected age</b>				
No	1.00 (Reference)			1.00 (Reference)
Yes	1.10 (1.04, 1.15)			1.07 (1.01, 1.13)
<b>NIDCAP<sup>g</sup> or Sensory-motor Developmental Care Programs</b>				
No	1.00 (Reference)			1.00 (Reference)
Yes	1.17 (1.09, 1.23)			1.10 (1.02, 1.19)
<b>Oral stimulation</b>				
No	1.00 (Reference)			1.00 (Reference)
Yes	0.98 (0.96, 1.06)			0.98 (0.93, 1.04)
<b>Breast feeding at discharge</b>				
No	1.00 (Reference)			1.00 (Reference)

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

	Unadjusted	Model 1	Model 2	Model 3
	RR (95% CI) <sup>a</sup>	aRR (95% CI) <sup>b</sup>	aRR (95% CI) <sup>c</sup>	aRR (95% CI) <sup>d</sup>
Yes	0.90 (0.86, 0.95)			0.90 (0.85, 0.95)

<sup>a</sup>Unadjusted RRs weighted to account for differences in the sampling process between gestational age groups.

<sup>b</sup>aRR, adjusted RRs; 95% CI, 95% confidence interval; adjusted for maternal age, maternal country of birth, parity, type of pregnancy, parents' socioeconomic status and child sex, GEE multivariable log-linear regression model.

<sup>c</sup>aRRs; 95% CI; adjusted for maternal age, maternal country of birth, parity, type of pregnancy, parents' socioeconomic status, child sex, gestational age and small for gestational age, GEE multivariable log-linear regression model.

<sup>d</sup>aRRs; 95% CI; adjusted for all variables in the table, GEE multivariable log-linear regression model.

<sup>e</sup>Defined as the highest occupational status of the mother and father or occupation of mother only if living alone.

<sup>f</sup>Defined as birthweight less than the 10th centile for gestational age and sex based on French EPOPE intrauterine growth curves (Ego<sup>24</sup>).

<sup>g</sup>NIDCAP, Newborn Individualized Developmental Care Program.

regarding NNSHs is difficult, a recent, albeit limited, Brazilian study conducted in a single municipality (250 children age 3 to 5 years), compared full-term children and preterm children, finding a 54% frequency of NNSHs in full-term children but 80% in preterm children.<sup>57</sup> This result is consistent with ours even though the children in our study were somewhat younger (age 2). Although the Brazilian study was limited in sample size and geographical coverage, the findings suggest that the NNSHs frequency may be higher in preterm than full-term infants.

#### 4.4.2 | Family factors associated with NNSHs

In both France and Australia, countries geographically distant but in some ways more similar culturally than some other areas mentioned above, the NNSHs frequency was lower if the mother was born abroad.<sup>11</sup> Such results support the idea that sociocultural and family life customs affect NNSHs. Contrary to our initial hypothesis, we found no strong association between parental socioeconomic status and NNSHs. Maternal country of birth and socioeconomic status are usually closely linked. Our results suggest that there is no association between socioeconomic status and NNSHs, after adjustment on maternal country of birth.

We sought to study the impact of family size by exploring parity (number of older siblings) and multiple pregnancies (single vs twins/triplets). NNSHs were less frequent among children with 2 or more older siblings but more frequent among children born as a twin/triplet. Among twins, a higher frequency of NNSHs might be explained by a greater need for self-reassurance because, having to simultaneously care for two children of the same age, parents may have reduced time available to concentrate on each child. Furthermore, many multiple pregnancies are due to infertility treatment. Parenting attitudes are likely to differ among mothers with infertility treatment (often older and with higher education) and among those who are multiparous (often with a different cultural environment). These differences may explain why associations between NNSHs and older siblings or multiple pregnancies were in opposite directions.

#### 4.4.3 | Children characteristics associated with NNSHs

In our study, as in others, NNSHs were more frequent among girls than boys.<sup>10,12</sup> A Swedish study comparing NNS patterns in preterm children revealed a higher sucking rate and higher sucking amplitudes in girls than boys.<sup>58</sup> These observations agree with other studies suggesting that female children experience greater oral activity than boys, possibly because specific lingual structures and oral and lingual movements develop earlier in girls than boys.<sup>59,40</sup>

We also observed a higher frequency of NNSHs for children who were fed by nasogastric tube. Because the maturation of sucking abilities is not fully achieved in very preterm infants, neonatal units favour NNS for stimulating and developing the sucking reflex. This activity is essential to allow such children to feed normally and very important for the maturation of neuro-motor activity.<sup>18,20,41,42</sup> As expected, our study found higher NNSHs frequency at 2 years' CA among children who benefited from NIDCAP or Sensory-motor Developmental Care Programs; both include NNS to promote the development of oral function and alleviation of pain, although not always with pacifiers. Unexpectedly, we found no association between oral stimulation and NNSHs. Oral stimulation involves perioral and intraoral stimulation but not necessarily the use of a pacifier, which may explain the lack of association between oral stimulation and NNSHs.

Regarding breast feeding, NNSHs were less common among children who were breast-fed at the time of hospital discharge. This finding agrees with the literature: several authors observed an association between longer duration of breast feeding and less use of pacifiers.<sup>11,18,57,48</sup> In addition, we found no association between NNSHs and factors such as gestational age and small for gestational age.

#### 4.4.4 | Perspectives pertaining to maxillofacial growth anomalies

Several studies of full-term children have shown regular NNSHs for more than 3 years associated with maxillofacial growth

anomalies including altered palatal morphology and posterior crossbite. However, because development of the sucking reflex is different in preterm and full-term infants, especially very preterm children, the mechanisms that lead to anomalies of maxillofacial growth might differ.

According to the few available studies, preterm infants seem at higher risk of maxillofacial growth anomalies than full-term infants.<sup>44</sup> One study of very preterm children based on data from the EPIPAGE cohort study<sup>45</sup> observed that altered palatal morphology at 5 age years was more frequent in boys than girls, children with low gestational age or small for gestational age.<sup>46</sup> Although NNSHs might be an intermediate or confounding factor in some of these associations, information about NNSHs was not available in the first EPIPAGE study. Thus, our study may provide a basis for future studies investigating the mechanisms that link NNSHs to related maxillofacial growth anomalies among preterm children.

## 5 | CONCLUSIONS

This study has shown that in addition to factors associated with NNSHs among the general population (ie, child sex, family sociodemographic characteristics, and breast feeding), NNSHs in very preterm children were more frequent when children were fed by nasogastric at 36 weeks' CA and when children benefited from NIDCAP or Sensory-motor Development Care Programs in neonatal units. Although the practice of NNSHs largely depends on the maternal environment and family attitudes, more in-depth studies are needed to better understand the role of neonatal development care with respect to NNSHs and its possible impact on maxillofacial growth anomalies in preterm children.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the families of preterm infants for their participation in the EPIPAGE-2 cohort study and for the cooperation of all maternity and neonatal units in France. We thank the EPIPAGE-2 Study Group for its substantial contribution to the conception, design, and acquisition of data. We would also like to acknowledge Laetitia Marchand-Martin and Dr Andrei S Morgan for their collaborative help in statistical methods.

## ORCID

Sandra Herrera  <https://orcid.org/0000-0002-9947-6273>

## REFERENCES

- Adair SM. Pacifier use in children: a review of recent literature. *Pediatr Dent*. 2003;25:449-458.
- Castilho SD, Rocha MAM. Pacifier habit: history and multidisciplinary view. *J Pediatr*. 2009;85:480-489.
- Levin S. History of medicine: dummies. *S Af Med J*. 1971;45:237-240.
- Sexton S, Natale R. Risks and benefits of pacifiers. *Am Fam Physician*. 2009;79:681-685.
- del Zardetto CGC, Rodrigues CRMD, Stefani FM. Effects of different pacifiers on the primary dentition and oral myofunctional structures of preschool children. *Pediatr Dent*. 2002;24:552-560.
- Warren JJ, Bishara SE. Duration of nutritive and non-nutritive sucking behaviors and their effects on the dental arches in the primary dentition. *Am J Orthodont Dentofac Orthop*. 2002;121:347-356.
- Adair SM, Milano M, Lorenzo I, Russell C. Effects of current and former pacifier use on the dentition of 24- to 59-month-old children. *Pediatr Dent*. 1995;17:437-444.
- Modéer T, Odenrick L, Lindner A. Sucking habits and their relation to posterior cross-bite in 4-year-old children. *Scan J Dent Res*. 1982;90:323-328.
- Duncan K, Mcnamara C, Ireland AJ, Sandy JR. Sucking habits in childhood and the effects on the primary dentition: findings of the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Int J Paediatr Dent*. 2008;18:178-188.
- North Stone K, Fleming P, Golding J. Socio-demographic associations with digit and pacifier sucking at 15 months of age and possible associations with infant infection. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood*. *Early Hum Dev*. 2000;60:137-148.
- Mauch CE, Scott JA, Magarey AM, Daniels LA. Predictors of and reasons for pacifier use in first-time mothers: an observational study. *BMC Pediatr*. 2012;12:7.
- Maia-Nader M, de Araujo Silva, Figueiredo C, et al. Factors associated with prolonged non-nutritive sucking habits in two cohorts of Brazilian children. *BMC Public Health*. 2014;14:743.
- Martins RFM, Lima ASJ, Ribeiro CCC, Alves CMC, da Silva AM, Thomaz EBAF. Lower birthweight, shorter breastfeeding and lack of primary health care contributed to higher pacifier use in a birth cohort. *Acta Paediatr*. 2018;107:1650-1651.
- Delaney AL, Arvedson JC. Development of swallowing and feeding: prenatal through first year of life. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14:105-117.
- Miller JL, Sonies BC, Macedonia C. Emergence of oropharyngeal, laryngeal and swallowing activity in the developing fetal upper aerodigestive tract: an ultrasound evaluation. *Early Hum Dev*. 2003;71:61-87.
- Wambach K, Riordan J. Anatomy and physiology of lactation. In: *Breastfeeding and Human Lactation*. Burlington, VA: Jones & Bartlett Learning Inc; 2016:100-111.
- McGrath JM, Braescu AVB. State of the science: feeding readiness in the preterm infant. *J Perinat Neonat Nur*. 2004;18(353-368):369-370.
- Bertoncellini N, Cuomo G, Cattani S, et al. Oral feeding competences of healthy preterm infants: a review. *Int J Pediatr*. 2012;2012: 1-5.
- Nyqvist KH, Haggkvist A-P, Hansen MN, et al. Expansion of the baby-friendly hospital initiative ten steps to successful breastfeeding into neonatal intensive care: expert group recommendations. *J Hum Lact*. 2013;29:300-309.
- Pinelli J, Symington A. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:CD001071.
- Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ*. 1999;319:1393-1397.
- Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD006275.
- Ance P-Y, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 2014;14:97.
- Ego A, Prunet C, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. Customized and non-customized French intrauterine growth curves. II—comparison with existing curves and benefits of customization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2016;45:165-176.
- Pierrat V, Coquelin A, Cuttini M, et al. Translating neurodevelopmental care policies into practice: the experience of neonatal ICUs in France—the EPIPAGE-2 cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:957-967.
- Westrup B. Family-centered developmentally supportive care. *NeoReviews*. 2014;15:e325-e335.

27. Ratynski N, Jouquan J, Sizun J. Strategies for the NIDCAP implementation. *Arch Pédiatr*. 2009;16:830-832.
28. Als H, Lawhon G, Duffy FH, et al. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant: medical and neuro-functional effects. *JAMA*. 1994;272:853-858.
29. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30:377-399.
30. Grund S, Robitzsch A, Luedtke O, Grund MS. Package 'mitml'. 2018. [cran.r-project.org/web/packages/mitml/website](https://cran.r-project.org/web/packages/mitml/website). Accessed July 10, 2019.
31. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45:1-67.
32. Rubin DB. *Frontmatter*. In: *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc; 1987:i-xix.
33. Halekoh U, Hojsgaard S, Yan J. The R package geepack for generalized estimating equations. *J Stat Softw*. 2006;15:1-11.
34. Falissard B. Introduction to data manipulation using R. In: *Analysis of Questionnaire Data with R*. New York, NY: Taylor & Francis group, LLC. 2012:223-247.
35. Ngom PI, Diagne F, Samba Diouf J, Ndiaye A, Hennequin M. Prevalence and factors associated with non-nutritive sucking behavior. Cross sectional study among 5- to 6-year-old Senegalese children. *Orthod Fr*. 2008;79:99-106.
36. Chen X, Xia B, Ge L. Effects of breast-feeding duration, bottle-feeding duration and non-nutritive sucking habits on the occlusal characteristics of primary dentition. *BMC Pediatr*. 2015;15:46.
37. Carcavalli L, Martins CC, Rocha IA, Parlato EM, Serra-Negra JM. Preterm birth, pacifier use and breastfeeding: is there a relationship? *Braz Dent J*. 2018;29(4):388-394.
38. Lundqvist C, Hafström M. Non-nutritive sucking in full-term and preterm infants studied at term conceptional age. *Acta Paediatr*. 1999;88:1287-1289.
39. Hepper PG, Shannon EA, Dorman JC. Sex differences in fetal mouth movements. *Lancet*. 1997;350:1820.
40. Miller JL, Macedonia C, Sonies B. Sex differences in prenatal oral-motor function and development. *Dev Med Child Neurol*. 2007;48:465-470.
41. Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD001071.
42. Lubbe W, ten Ham-Baloyi W. When is the use of pacifiers justifiable in the baby-friendly hospital initiative context? A clinician's guide. *BMC Pregnancy Childb*. 2017;17:130.\*\*\*\*
43. dos Buccini GS, Benício MHD, Venancio SI. Determinants of using pacifier and bottle feeding. *Rev Saúde Pública*. 2014;48:571-582.
44. Paulsson L, Bondemark L, Söderfeldt B. A systematic review of the consequences of premature birth on palatal morphology, dental occlusion, tooth-crown dimensions, and tooth maturity and eruption. *Angle Orthod*. 2004;74:269-279.
45. Larroque B. EPIPAGE: epidemiologic study of very premature infants. Protocol of the survey. Protocol of the survey. *Arch Pédiatr*. 2000;7(Suppl)2:S339-S342.
46. Germa A, Marret S, Thiriez G, et al. Neonatal factors associated with alteration of palatal morphology in very preterm children: the EPIPAGE cohort study. *Early Hum Dev*. 2012;88:413-420.
47. Martinet M, Borradori Tolsa C, Rossi Jelidi M, Bullinger A, Perneger T, Pfister RE. Development and assessment of a sensory-motor scale for the neonate: a clinical tool at the bedside. *Arch Pediatr*. 2013;20:137-145.
48. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-1729.
49. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187:1-7.
50. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:991-999.
51. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8:110-124.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** Herrera S, Pierrat V, Kaminski M, et al. Factors associated with non-nutritive sucking habits at 2 years of age among very preterm children: EPIPAGE-2 cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35:217-226. <https://doi.org/10.1111/ppe.12725>

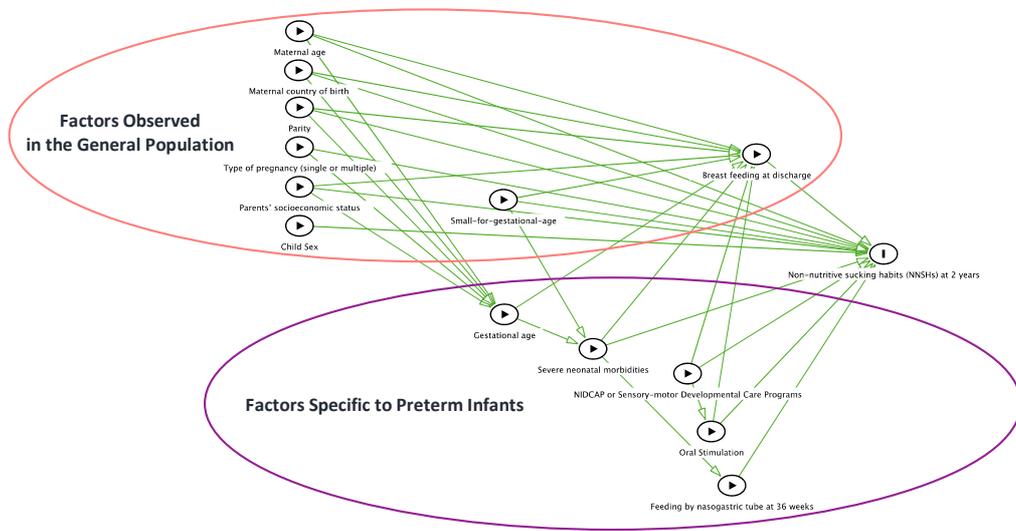
#### APPENDIX

**Note 1. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) and Sensory-motor Development Care Programs.** NIDCAP involves the observation of signs of stress during and after child caregiving procedures and proposes methods for adjusting care or the environment in an appropriate and supportive parental manner.<sup>24</sup>

The sensory-motor approach to development, which aims to stabilize the infant's sensoritonic balance by improving the environment and the quality of care, proposes sensorimotor experiences that assist in the maturation of the central nervous system, for example, by stimulating perioral and oral areas before meals with a cotton swab in a progressive manner based on a precise protocol so as to stimulate movement of the lips and the initiation of sucking activity.<sup>47</sup>

**Note 2. Severe neonatal morbidities.** The morbidities included any of the following conditions: (1) severe bronchopulmonary dysplasia (defined as administration of oxygen for at least 28 days plus the need for  $\geq 30\%$  oxygen and/or mechanical ventilatory support or continuous positive airway pressure at 36 weeks' postmenstrual age<sup>48</sup>); (2) necrotizing enterocolitis stage 2-3 according to Bell et al<sup>49</sup>; (3) severe retinopathy of prematurity stage  $>3$  according to the international classification<sup>50</sup> and/or laser treatment; (4) any of the following severe cerebral abnormalities at cranial ultrasonography: intraventricular haemorrhage grade III or IV and intraparenchymal haemorrhage (ie, large unilateral parenchymal hyperdensity or a large unilateral porencephalic cyst)<sup>51</sup> or cystic periventricular leukomalacia (ie, periventricular white matter echolucency).

**eFigure 1 Directed Acyclic Graph (DAG) of factors associated with non-nutritive sucking habits at 2 years of age**



DAG created with the web-based application: [www.dagitty.net](http://www.dagitty.net)

**eTable 1** Type of variable, model used to predict missing data, and percentages of values missing for each variable included in the imputation model (N=3253 survivors at 2 years' corrected age)

Variable	Type of variable	Model used to predict missing data	Percentages of values missing
Non-nutritive sucking habits (NNSHs)	Binary	Logistic regression	20%
Maternal age (years)	Categorical (3 categories)	Multinomial regression	<1%
Maternal country of birth	Binary	Logistic regression	17%
Parity	Categorical (3 categories)	Multinomial regression	1%
Type of pregnancy	Binary	No missing data	0%
Parents' socioeconomic status <sup>a</sup>	Categorical (6 categories)	Multinomial regression	5%
Sex	Binary	No missing data	0%
Gestational age (weeks)	Binary	No missing data	0%
Small-for-gestational-age <sup>b</sup>	Binary	No missing data	0%
Feeding by nasogastric tube at 36 weeks' corrected age	Binary	Logistic regression	11%
NIDCAP <sup>c</sup> or Sensory-motor Developmental Care Programs	Binary	Logistic regression	3%
Oral stimulation	Binary	Logistic regression	6%
Breast feeding at discharge	Binary	Logistic regression	5%

<sup>a</sup>Defined as the highest occupational status of the mother and father or occupation of mother only if living alone.

<sup>b</sup>Defined as birth weight less than the 10th centile for gestational age and sex based on the French EPOPE intrauterine growth curves (Ego 2016).

<sup>c</sup>NIDCAP, Newborn Individualized Developmental Care Program.

**eTable 2** Maternal, social and neonatal characteristics of the study population, children lost to follow-up and those with missing data on the outcome

	Study Population		Lost to follow-up		Missing data	
	N	% <sup>a</sup>	n	% <sup>a</sup>	n	% <sup>a</sup>
Total	2593	100	516	100	144	100
<i>Maternal characteristics</i>						
Maternal age (years)						
< 25	401	15.5	177	34.1	34	23.5
25-34	1603	61.7	248	48.2	70	49.5
≥ 35	589	22.8	91	17.7	39	27.0
Maternal country of birth						
France	2021	78.4	364	73.6	70	49.2
Other	562	21.6	129	26.4	71	50.8
Parity						
0	1447	56.1	224	44.6	75	53.1
1	600	23.5	121	23.8	39	26.8
≥ 2	524	20.4	158	31.6	29	20.1
Type of pregnancy						
Single	1731	66.7	376	73.2	92	63.2
Multiple	862	33.3	140	26.8	52	36.8
Parents' socioeconomic status <sup>b</sup>						
Professional	585	23.4	41	9.1	30	21.5
Intermediate	559	22.7	58	13.0	14	10.3
Administrative, public service, self-employed, students	665	27.0	134	29.8	40	28.7
Shop assistants, service workers	343	13.6	83	18.5	23	16.8
Manual workers	271	11.0	91	19.5	28	20.5
Unknown	60	2.3	46	10.1	3	2.2
<i>Neonatal characteristics</i>						
Sex						
Boys	1345	52.0	270	52.3	83	57.4
Girls	1248	48.0	246	47.7	61	42.6
Gestational age (weeks)						
24-26	422	12.6	98	14.8	24	12.9
27-31	2171	87.4	418	85.2	120	87.1
Small-for-gestational-age <sup>c</sup>						
No	1684	64.3	342	65.4	93	63.7
Yes	909	35.7	174	34.6	51	36.3
<i>Health status during hospitalization</i>						
Severe neonatal morbidities <sup>d</sup>						
No	2070	84.8	393	82.9	117	85.3
Yes	400	15.2	88	17.1	21	14.7
Feeding by nasogastric tube at 36 weeks' corrected age						
No	787	34.9	178	42.7	54	41.5
Yes	1529	65.1	251	57.3	79	58.5

**eTable 3** Non-nutritive sucking habits (NNSHs) at 2 years corrected age according to maternal and neonatal characteristics and care practices: multivariable log-linear regression models with generalized estimating equations (GEE)

		Multiple Imputation	Complete Cases
		N=3253	N=1863
		aRR (95% CI) <sup>a</sup>	aRR (95% CI) <sup>a</sup>
Maternal age (years)	< 25	0.95 (0.89, 1.02)	0.98 (0.89, 1.08)
	25-34	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	≥ 35	1.00 (0.94, 1.07)	1.01 (0.93, 1.09)
Maternal country of birth	France	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Other	0.72 (0.65, 0.78)	0.75 (0.68, 0.82)
Parity	0	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	1	1.03 (0.97, 1.09)	1.08 (1.01, 1.16)
	≥ 2	0.88 (0.82, 0.96)	0.90 (0.81, 0.99)
Type of pregnancy	Single	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Multiple	1.06 (1.00, 1.11)	1.09 (1.02, 1.17)
Parents' socioeconomic status <sup>b</sup>	Professional	0.94 (0.88, 1.01)	0.94 (0.87, 1.03)
	Intermediate	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Administrative, public service, self-employed, students	0.95 (0.89, 1.02)	0.93 (0.85, 1.01)
	Shop assistants, service workers	0.92 (0.85, 1.01)	0.94 (0.85, 1.05)
	Manual workers	0.94 (0.85, 1.03)	0.89 (0.79, 1.01)
	Unknown	0.78 (0.62, 0.97)	0.74 (0.53, 1.03)
Sex	Boys	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Girls	1.11 (1.06, 1.17)	1.08 (1.02, 1.15)
Gestational age (weeks)	24-26	0.99 (0.93, 1.06)	1.00 (0.92, 1.09)
	27-31	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Small-for-gestational-age <sup>c</sup>	No	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Yes	1.04 (0.99, 1.10)	1.04 (0.97, 1.10)
Feeding by nasogastric tube at 36 weeks' corrected age	No	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Yes	1.07 (1.01, 1.13)	1.06 (0.99, 1.13)
NIDCAP <sup>d</sup> or Sensory-motor Developmental Care Programs	No	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Yes	1.10 (1.02, 1.19)	1.10 (1.02, 1.20)
Oral stimulation	No	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)

## 2. Facteurs associés à la succion de la tétine et du pouce à 2 ans chez les enfants nés grands prématurés

Des analyses complémentaires non présentées dans le premier article permettent de distinguer les facteurs associés à la succion de la tétine de ceux associés à la succion du pouce seul, ces différentes pratiques pouvant avoir une influence différente sur la croissance maxillo-faciale. D'après les résultats de ces analyses :

- 1) La fréquence de succion de la tétine au sein de la population étudiée est de 56 % (IC à 95 % = [54,0 - 58,0]) et la fréquence de succion du pouce ou d'un autre doigt est de 14 % (IC à 95 % = [12,0 - 15,0]) (Tableau 3.1).
- 2) Les facteurs associés à la succion de la tétine sont presque identiques à ceux des habitudes de succion en général (tétine et pouce), à l'exception du petit poids pour l'âge gestationnel. Cela résulte du fait que la succion de la tétine représente 80 % des habitudes de succion non nutritive. La fréquence de succion de la tétine est ainsi plus élevée chez les filles (RRa [IC à 95 %] = 1,06 [1,05 - 1,19] ; modèle 1) et chez les enfants avec un petit poids pour l'âge gestationnel (RRa [IC à 95 %] = 1,07 [1,00 - 1,14] ; modèle 2). La fréquence de succion de la tétine est plus faible si la mère n'est pas née en France (RRa [IC à 95 %] = 0,64 [0,57 - 0,71] ; modèle 1) ; si les enfants ont 2 frères et sœurs plus âgés ou plus (RRa [IC à 95 %] = 0,82 [0,75 - 0,90] ; modèle 1) ; si les enfants sont allaités au sein à la sortie de l'hôpital (RRa [IC à 95 %] = 0,86 [0,80 - 0,93] ; modèle 3) (Tableau 3.2).
- 3) En ce qui concerne la succion du pouce, elle est également plus élevée chez les filles que chez les garçons (RRa [IC à 95 %] = 1,33 [1,04 - 1,71] ; modèle 1) (Tableau 3.3).

4) Les fréquences de succion de la tétine ainsi que celle du pouce sont un peu plus élevées chez les enfants qui présentent des données complètes [cas complets N=2 593] que chez les enfants présentant des données incomplètes, pour lesquels des imputations multiples ont été réalisées [N=3 253] (**Tableau 3.1**). Cette différence est attendue, du fait que les enfants perdus de vue présentent davantage de caractéristiques sociales associées à une succion non nutritive moins fréquente.

Tableau 3.1. Description de la fréquence de succion de la tétine et du pouce

Tableau 3.1 | Fréquences de succion de la tétine, du pouce ou doigts en cas complets et après imputations multiples

	N	n	%	Fréquence Succion Tétine		Fréquence Succion Pouce ou Doigts	
				(IC 95 %) <sup>a</sup>	n	%	(IC 95 %) <sup>a</sup>
Cas complets	2593	1444	55.6	53.7 - 57.5	356	13.7	12.4 - 15.1
Imputations multiples	3253	1588	50.0	49.0 - 53.0	333	10.0	9.0 - 11.0

<sup>a</sup> IC 95 %, Intervalle de Confiance à 95 %.

Tableau 3.2. Facteurs associés à la succion de la tétine

**Tableau 3.2 |** Facteurs associés à la succion de la tétine à 2 ans d'âge corrigé en fonction des caractéristiques maternelles, néonatales, et des pratiques de soins : risque relatifs (RR) non ajustés et ajustés, modèles de régression log-linéaire multivariés par équations d'estimation généralisées (GEE) avec imputation multiple (N=3 253)

		Non ajusté	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3
		RR (IC 95 %) <sup>a</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>b</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>c</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>d</sup>
Age de la mère					
	< 25 ans	0.75 (0.55, 1.02)	0.99 (0.90, 1.08)		
	25-34 ans	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	≥ 35 ans	0.85 (0.65, 1.10)	1.01 (0.93, 1.10)		
Pays de naissance de la mère					
	France	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	Autres	0.63 (0.56, 0.70)	0.64 (0.57, 0.71)		
Parité					
	0	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	1	0.91 (0.83, 0.99)	0.93 (0.85, 1.01)		
	≥ 2	0.78 (0.71, 0.86)	0.82 (0.75, 0.90)		
Type de grossesse					
	Simple	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	Multiple	1.07 (0.97, 1.18)	1.06 (0.96, 1.18)		
CSP des parents <sup>e</sup>					
	Cadre	0.88 (0.64, 1.19)	0.94 (0.85, 1.04)		
	Intermédiaire	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	Administratif, fonction publique	0.79 (0.57, 1.09)	1.00 (0.90, 1.01)		
	Employé de service, commerce	0.69 (0.44, 1.06)	1.02 (0.91, 1.10)		
	Ouvrier	1.06 (0.61, 1.87)	1.00 (0.87, 1.14)		
	Sans profession	0.79 (0.23, 2.71)	0.85 (0.66, 1.09)		
Sexe					
	Masculin	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	Féminin	1.11 (1.04, 1.18)	1.06 (1.05, 1.19)		
Age gestationnel					
	24-26	1.28 (0.98, 1.66)		0.95 (0.86, 1.04)	
	27-31	1.00 (Référence)		1.00 (Référence)	
Petit poids pour l'âge gestationnel <sup>f</sup>					
	Non	1.00 (Référence)		1.00 (Référence)	
	Oui	1.08 (1.01, 1.15)		1.07 (1.00, 1.14)	

**Tableau 3.2 Continuation** | Facteurs associés à la succion de la tétine à 2 ans d'âge corrigé en fonction des caractéristiques maternelles, néonatales, et des pratiques de soins : risque relatifs (RR) non ajustés et ajustés, modèles de régression log-linéaire multivariés par équations d'estimation généralisées (GEE) avec imputation multiple (N=3 253)

		Non ajusté	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3
		RR (IC 95 %) <sup>a</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>b</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>c</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>d</sup>
Alimentation par sonde gastrique à 36 semaines d'âge corrigé	Non	1.00 (Référence)			1.00 (Référence)
	Oui	1.07 (1.00, 1.15)			1.05 (0.98, 1.13)
NIDCAP <sup>g</sup> ou Bullinger <sup>h</sup>	Non	1.00 (Référence)			1.00 (Référence)
	Oui	1.13 (0.94, 1.37)			1.12 (0.91, 1.39)
Stimulation à l'oralité	Non	1.00 (Référence)			1.00 (Référence)
	Oui	0.96 (0.90, 1.03)			0.94 (0.88, 1.01)
Allaitement à la sortie	Non	1.00 (Référence)			1.00 (Référence)
	Oui	0.84 (0.78, 0.92)			0.86 (0.80, 0.93)

<sup>a</sup> RR non ajustés pondérés ; IC 95 %, Intervalle de Confiance à 95 %.

<sup>b</sup> RRa, RR ajustés ; IC 95 %, Intervalle de Confiance à 95 % ; ajusté en fonction de l'âge maternel, du pays de naissance de la mère, de la parité, du type de grossesse, de la catégorie socioprofessionnelle des parents et du sexe de l'enfant, modèle de régression log-linéaire multivariée GEE (*generalized estimating equations*).

<sup>c</sup> RRa, RR ajustés ; IC 95 %, Intervalle de Confiance à 95 % ; ajusté en fonction de l'âge maternel, du pays de naissance de la mère, de la parité, du type de grossesse, de la catégorie socioprofessionnelle des parents, du sexe de l'enfant, de l'âge gestationnel et du petit poids pour l'âge gestationnel, modèle de régression log-linéaire multivarié GEE.

<sup>d</sup> RRa, RR ajustés ; IC 95 %, Intervalle de Confiance à 95 % ; ajusté en fonction de toutes les variables du tableau, modèle de régression log-linéaire multivariée GEE.

<sup>e</sup> Définie comme la catégorie socioprofessionnelle la plus élevée de la mère et du père ou de la mère uniquement si elle vit seule.

<sup>f</sup> Définie comme un poids de naissance inférieur au 10<sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel et le sexe selon les courbes de croissance intrautérine françaises EPOPé [Ego, 2016].

<sup>g</sup> NIDCAP, Newborn Individualized Developmental Care Programme (programme de soins de développement individualisés pour nouveau-nés).

<sup>h</sup> Bullinger, Programme de soins du développement sensori-moteur.

Tableau 3.3. Facteurs associés à la succion du pouce

**Tableau 3 |** Facteurs associés à la succion du pouce à 2 ans d'âge corrigé en fonction des caractéristiques maternelles, néonatales, et des pratiques de soins : risque relatifs (RR) non ajustés et ajustés, modèles de régression log-linéaire multivariés par équations d'estimation généralisées (GEE) avec imputation multiple (N=3 253)

		Non ajusté	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3
		RR (IC 95 %) <sup>a</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>b</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>c</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>d</sup>
Age de la mère					
	< 25 ans	0.75 (0.55, 1.03)	0.78 (0.54, 1.12)		
	25-34 ans	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	≥ 35 ans	0.84 (0.65, 1.10)	0.85 (0.64, 1.12)		
Pays de naissance de la mère					
	France	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)	
	Autres	1.09 (0.85, 1.39)	0.91 (0.71, 1.16)	0.91 (0.71, 1.16)	
Parité					
	0	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	1	1.41 (1.04, 1.89)	1.42 (1.08, 1.88)		
	≥ 2	1.02 (0.78, 1.33)	1.02 (0.77, 1.37)		
Type de grossesse					
	Simple	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	Multiple	1.20 (0.96, 1.50)	1.18 (0.95, 1.47)		
CSP des parents <sup>e</sup>					
	Cadre	0.88 (0.64, 1.19)	0.87 (0.64, 1.19)		
	Intermédiaire	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	Administratif, fonction publique	0.79 (0.57, 1.09)	0.84 (0.60, 1.17)		
	Employé de service, commerce	0.69 (0.44, 1.06)	0.75 (0.47, 1.18)		
	Ouvrier	1.06 (0.61, 1.87)	1.17 (0.62, 2.21)		
	Sans profession	0.79 (0.23, 2.71)	0.84 (0.26, 2.75)		
Sexe					
	Masculin	1.00 (Référence)	1.00 (Référence)		
	Féminin	1.33 (1.03, 1.73)	1.33 (1.04, 1.71)		
Age gestationnel					
	24-26	1.28 (0.98, 1.66)		1.25 (0.96, 1.63)	
	27-31	1.00 (Référence)		1.00 (Référence)	
Petit poids pour l'âge gestationnel <sup>f</sup>					
	Non	1.00 (Référence)		1.00 (Référence)	
	Oui	0.80 (0.60, 1.05)		0.84 (0.63, 1.11)	

**Tableau 3 Continuation** | Facteurs associés à la succion du pouce à 2 ans d'âge corrigé en fonction des caractéristiques maternelles, néonatales, et des pratiques de soins : risque relatifs (RR) non ajustés et ajustés, modèles de régression log-linéaire multivariés par équations d'estimation généralisées (GEE) avec imputation multiple (N=3 253)

		Non ajusté	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3
		RR (IC 95 %) <sup>a</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>b</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>c</sup>	RRa (IC 95 %) <sup>d</sup>
Alimentation par sonde gastrique à 36 semaines d'âge corrigé	Non	1.00 (Référence)			1.00 (Référence)
	Oui	1.02 (0.77, 1.36)			1.02 (0.71, 1.48)
NIDCAP <sup>g</sup> ou Bullinger <sup>h</sup>	Non	1.00 (Référence)			1.00 (Référence)
	Oui	0.89 (0.61, 1.30)			0.87 (0.59, 1.27)
Stimulation à l'oralité	Non	1.00 (Référence)			1.00 (Référence)
	Oui	1.04 (0.82, 1.33)			1.07 (0.84, 1.38)
Allaitement à la sortie	Non	1.00 (Référence)			1.00 (Référence)
	Oui	1.04 (0.85, 1.28)			1.06 (0.86, 1.30)

<sup>a</sup> RR non ajustés pondérés ; IC 95 %, Intervalle de Confiance à 95 %.

<sup>b</sup> RRa, RR ajustés ; IC 95 %, Intervalle de Confiance à 95 % ; ajusté en fonction de l'âge maternel, du pays de naissance de la mère, de la parité, du type de grossesse, de la catégorie socioprofessionnelle des parents et du sexe de l'enfant, modèle de régression log-linéaire multivariée GEE (*generalized estimating equations*).

<sup>c</sup> RRa, RR ajustés ; IC 95 %, Intervalle de Confiance à 95 % ; ajusté en fonction de l'âge maternel, du pays de naissance de la mère, de la parité, du type de grossesse, de la catégorie socioprofessionnelle des parents, du sexe de l'enfant, de l'âge gestationnel et du petit poids pour l'âge gestationnel, modèle de régression log-linéaire multivariée GEE.

<sup>d</sup> RRa, RR ajustés ; IC 95 %, Intervalle de Confiance à 95 % ; ajusté en fonction de toutes les variables du tableau, modèle de régression log-linéaire multivariée GEE.

<sup>e</sup> Définie comme la catégorie socioprofessionnelle la plus élevée de la mère et du père ou de la mère uniquement si elle vit seule.

<sup>f</sup> Définie comme un poids de naissance inférieur au 10<sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel et le sexe selon les courbes de croissance intrautérine françaises EPOPé [Ego, 2016].

<sup>g</sup> NIDCAP, Newborn Individualized Developmental Care Programme (programme de soins de développement individualisés pour nouveau-nés).

<sup>h</sup> Bullinger, Programme de soins du développement sensori-moteur.

### **3. Facteurs de risque de palais ogival et d'occlusion inversée postérieure à 5 ans chez les enfants nés grands prématurés**

L'objectif de cette étude est de décrire la fréquence de palais ogival et d'occlusion inversée postérieure à 5 ans ½ chez les enfants nés grands prématurés, et d'identifier leurs facteurs de risque respectifs en s'intéressant notamment au rôle de la succion de la tétine et du pouce.

La population d'étude est constituée de 2 593 enfants nés entre 24 et 31 SA de la cohorte EPIPAGE-2. Les critères de jugement principaux sont la présence d'un palais ogival d'une part, et l'occlusion inversée postérieure d'autre part à l'âge de 5 ans ½. Des modèles multivariés estimés par GEE et des imputations multiples ont été utilisés.

Au sein de la population étudiée, 8 % des enfants nés grands prématurés présentent un palais ogival, et 15 % une occlusion inversée postérieure. La fréquence de palais ogival est plus élevée chez les enfants avec un petit âge gestationnel (24-29 vs 30-31 SA) (Odds Ratio Ajusté [ORa] 1,76, Intervalle de Confiance à 95 % [IC à 95 %] = 1,17 - 2,66), chez les enfants suçant régulièrement leur pouce à l'âge de 2 ans (ORa [IC à 95 %] = 1,53 [1,03 - 2,28]), et chez les enfants présentant une paralysie cérébrale (ORa [IC à 95 %] = 2,18 [1,28 - 3,69]). La fréquence d'occlusion inversée postérieure est plus élevée chez les enfants suçant régulièrement une tétine à l'âge de 2 ans (ORa [IC à 95 %] = 1,75 [1,30 - 2,36]).

Le petit âge gestationnel et la paralysie cérébrale sont des facteurs de risque spécifiques des enfants nés prématurés de développer un palais ogival. La succion du pouce constatée à l'âge de 2 ans est un facteur de risque du palais ogival tandis que la succion de la tétine est un facteur de risque de l'occlusion inversée postérieure.

Ce travail a fait l'objet de la publication suivante :

**Sandra Herrera,** Véronique Pierrat, Monique Kaminski, Valérie Benhammou, Laetitia Marchand-Martin, Andrei S. Morgan, Elvire Le Norcy, Pierre-Yves Ancel, Alice Germa. Risk Factors for High-arched Palate and Posterior Crossbite at the age of 5 in Children Born Very Preterm: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Frontiers General Pediatrics and Pediatric Emergency Care*. *Front. Pediatr.* 2022; 10:784911.

<https://doi.org/10.3389/fped.2022.784911>



# Risk Factors for High-Arched Palate and Posterior Crossbite at the Age of 5 in Children Born Very Preterm: EPIPAGE-2 Cohort Study

Sandra Herrera<sup>1\*</sup>, Véronique Pierrat<sup>1,2</sup>, Monique Kaminski<sup>1</sup>, Valérie Benhammou<sup>1</sup>, Laetitia Marchand-Martin<sup>1</sup>, Andrei S. Morgan<sup>1,3,4</sup>, Elvire Le Norcy<sup>5</sup>, Pierre-Yves Ancel<sup>1,6</sup> and Alice Germa<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup> Université de Paris, Epidemiology and Statistics Research Center/CRESS, INSERM, INRA, Paris, France, <sup>2</sup> CHU Lille, Department of Neonatal Medicine, Jeanne de Flandre Hospital, Lille, France, <sup>3</sup> Elizabeth Garrett Anderson Institute for Women's Health, University College London, London, United Kingdom, <sup>4</sup> Department of Neonatal Medicine, Maternité Port-Royal, Paris, France, <sup>5</sup> Université de Paris, EA2496, Montrouge, France, <sup>6</sup> Clinical Research Unit, Centre for Clinical Investigation P1419, Cochin Broca Hôtel-Dieu Hospital, Paris, France, <sup>7</sup> Department of Odontology, APHP, Charles Foix Hospital, Ivry-sur-Seine, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Zachi Grossman,  
Adelson School of Medicine, Ariel  
University, Israel

### Reviewed by:

Roman Khonsari,  
Assistance Publique Hôpitaux De  
Paris, France  
Eyal Botzer,  
Tel Aviv Sourasky Medical  
Center, Israel

### \*Correspondence:

Sandra Herrera  
sandra.herrera@inserm.fr

### Specialty section:

This article was submitted to  
General Pediatrics and Pediatric  
Emergency Care,  
a section of the journal  
Frontiers in Pediatrics

Received: 29 September 2021

Accepted: 16 March 2022

Published: 15 April 2022

### Citation:

Herrera S, Pierrat V, Kaminski M,  
Benhammou V, Marchand-Martin L,  
Morgan AS, Le Norcy E, Ancel P-Y  
and Germa A (2022) Risk Factors for  
High-Arched Palate and Posterior  
Crossbite at the Age of 5 in Children  
Born Very Preterm: EPIPAGE-2 Cohort  
Study. *Front. Pediatr.* 10:784911.  
doi: 10.3389/fped.2022.784911

**Introduction:** Children born very preterm have an immature sucking reflex at birth and are exposed to neonatal care that can impede proper palate growth.

**Objectives:** We aimed to describe the frequency of high-arched palate and posterior crossbite at the age of 5 in children born very preterm and to identify their respective risk factors.

**Methods:** Our study was based on the data from EPIPAGE-2, a French national prospective cohort study, and included 2,594 children born between 24- and 31-week gestation. Outcomes were high-arched palate and posterior crossbite. Multivariable models estimated by generalized estimation equations with multiple imputation were used to study the association between the potential risk factors studied and each outcome.

**Results:** Overall, 8% of children born very preterm had a high-arched palate and 15% posterior crossbite. The odds of high-arched palate were increased for children with low gestational age (24–29 vs. 30–31 weeks of gestation) [adjusted odds ratio (aOR) 1.76, 95% confidence interval (CI) 1.17, 2.66], thumb-sucking habits at the age of 2 (aOR 1.53, 95% CI 1.03, 2.28), and cerebral palsy (aOR 2.18, 95% CI 1.28, 3.69). The odds of posterior crossbite were increased for children with pacifier-sucking habits at the age of 2 (aOR 1.75, 95% CI 1.30, 2.36).

**Conclusions:** Among very preterm children, low gestational age and cerebral palsy are the specific risk factors for a high-arched palate. High-arched palate and posterior crossbite share non-nutritive sucking habits as a common risk factor. The oro-facial growth of these children should be monitored.

**Keywords:** cohort study, very preterm, high-arched palate, posterior crossbite, non-nutritive sucking habits, cerebral palsy

## INTRODUCTION

Each year, 2.4 million babies are born very preterm worldwide (before 32-week gestation) (1). Children born very preterm are exposed to a wide range of major and minor health problems and impairments, which includes maxillofacial growth anomalies such as high-arched palate and posterior crossbite (2).

Both are maxillofacial growth anomalies occurring in the transverse plane and seem very related to each other. A high-arched palate (or high-vaulted palate) is characterized as an unusually high and narrow palate and thus may result in higher risk for malocclusion. Posterior crossbite is a transverse malocclusion most often associated with a narrow upper dental arch (the palatal cusps of the upper teeth do not fit in the central fossae of the lower teeth as expected) (3). Posterior crossbite may have functional consequences (difficulties in chewing and phonation), may, in some cases, lead to pain (in chewing muscles and in the temporomandibular joint), and may affect esthetics or generate psychological issues that may negatively affect emotional and social well-being (3–6). In addition, high-arched palate is often associated with decreased nasal airway volume, which predisposes the child to sleep disordered breathing (such as obstructive sleep apnea) (7, 8).

The frequency of high-arched palate has not been established owing to the lack of a standard definition (9, 10). Posterior crossbite has been estimated to occur in at least 17% of children born preterm (11) (13% of children born full-term) (12).

The transverse growth of the palate is enhanced by the pressure of the tongue against the palate. Insufficient transverse growth may occur if the tongue is not sufficiently competent (e.g., with neuromotor dysfunctions) (13) or if it remains in a low position (e.g., with a pacifier habit). Prolonged non-nutritive sucking habits (NNSHs, i.e., sucking a pacifier or thumb) are the main risk factors for both high-arched palate and posterior crossbite in children in the general population (14–17). Pacifier sucking is common and even recommended in infants born very preterm during neonatal hospitalization to support maturation of oro-facial motor function and to minimize pain (18–20). The frequency of NNSHs during infancy seems higher in infants born preterm than those born full-term (21).

Moreover, infants born very preterm may be exposed to intubation and tube feeding enhancing low tongue positioning. Consequently, identifying among factors linked to preterm birth those associated with maxillofacial growth anomalies may contribute to early diagnosis, thus facilitating timely interceptive orthodontic treatment (22).

Our work is based on EPIPAGE-2 data. EPIPAGE-2 is a French nationwide population-based cohort study designed to follow very preterm children born in 2011 during their first 12 years of life (23). The objectives of this current work, which is a part of the comprehensive 5-year medical and neurodevelopmental follow-up in the EPIPAGE-2 cohort study, were to describe the frequency of high-arched palate and posterior crossbite at the age of 5 and to identify the respective risk factors including neonatal characteristics and care, NNSHs at age 2, and cerebral palsy (CP) at the age of 5.

## METHODS

### Population

Children included in this study were the part of the EPIPAGE-2 national population-based cohort study (described elsewhere) (23). Briefly, children were recruited in 2011, during 8 months for those born between 24 and 26 completed weeks of gestation and during 6 months for those born between 27 and 31 weeks of gestation. Survivors were enrolled for longitudinal follow-up and were included in the study at the age of 2 corrected age and age 5½ (hereafter age 5) if their parents consented. In this study, we included children with complete data on their NNSHs (pacifier or thumb/fingers) at the age of 2.

### Data Collection

EPIPAGE-2 data were collected by the use of standardized questionnaires during the neonatal period and at the ages of 2 and 5. Neonatal questionnaires included demographic, social and delivery data, infant's condition at birth, neonatal complications, and care received in the neonatal intensive care unit (NICU). Pacifier and thumb-sucking habits were collected by the use of a self-administered questionnaire completed by the parents at the age of 2. At the age of 5, children were examined by pediatricians specifically trained for the study. This examination included a neurodevelopmental evaluation with the diagnosis of CP and a clinical oral assessment for high-arched palate and posterior crossbite.

### Main Outcomes

The primary outcomes were high-arched palate and posterior crossbite (No/Yes) at the age of 5. High-arched palate was defined as deep and narrow. Posterior crossbite was defined as at least one mandibular molar cusp positioned buccal to the maxillary cusp. Pediatricians were assisted in their assessment of high-arched palate and posterior crossbite by a guidance chart with illustrative drawings and photos (refer to **Supplementary Figure S1**).

### Potential Risk Factors

The factors studied were selected based on their association with high-arched palate and posterior crossbite shown in the general population (24, 25) or in children born preterm (13, 26–29) and were defined as (1) neonatal characteristics: sex, gestational age (defined as the best obstetric estimate, combining the last menstrual period and the first-trimester ultrasonography assessment), small-for-gestational-age (defined as birth weight less than the 10th percentile according to the gestational age and sex based on French EPOPé intrauterine growth curves) (30), and severe neonatal morbidities (31) (including severe bronchopulmonary dysplasia, severe necrotizing enterocolitis, severe retinopathy, or severe cerebral abnormalities defined as intraventricular hemorrhage grade III/IV or cystic periventricular leukomalacia; definitions are provided in the note to **Appendix 1**); (2) neonatal care practices: duration of intubation (none or <24 h, 24 h–28 days, >28 days), feeding by nasogastric tube at 36 weeks, oral stimulation, and breastfeeding at discharge; (3) pacifier and thumb-sucking habits at the age of 2; and (4) CP at the age of 5 defined according

to the criteria of the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (32) network.

### Statistical Analysis

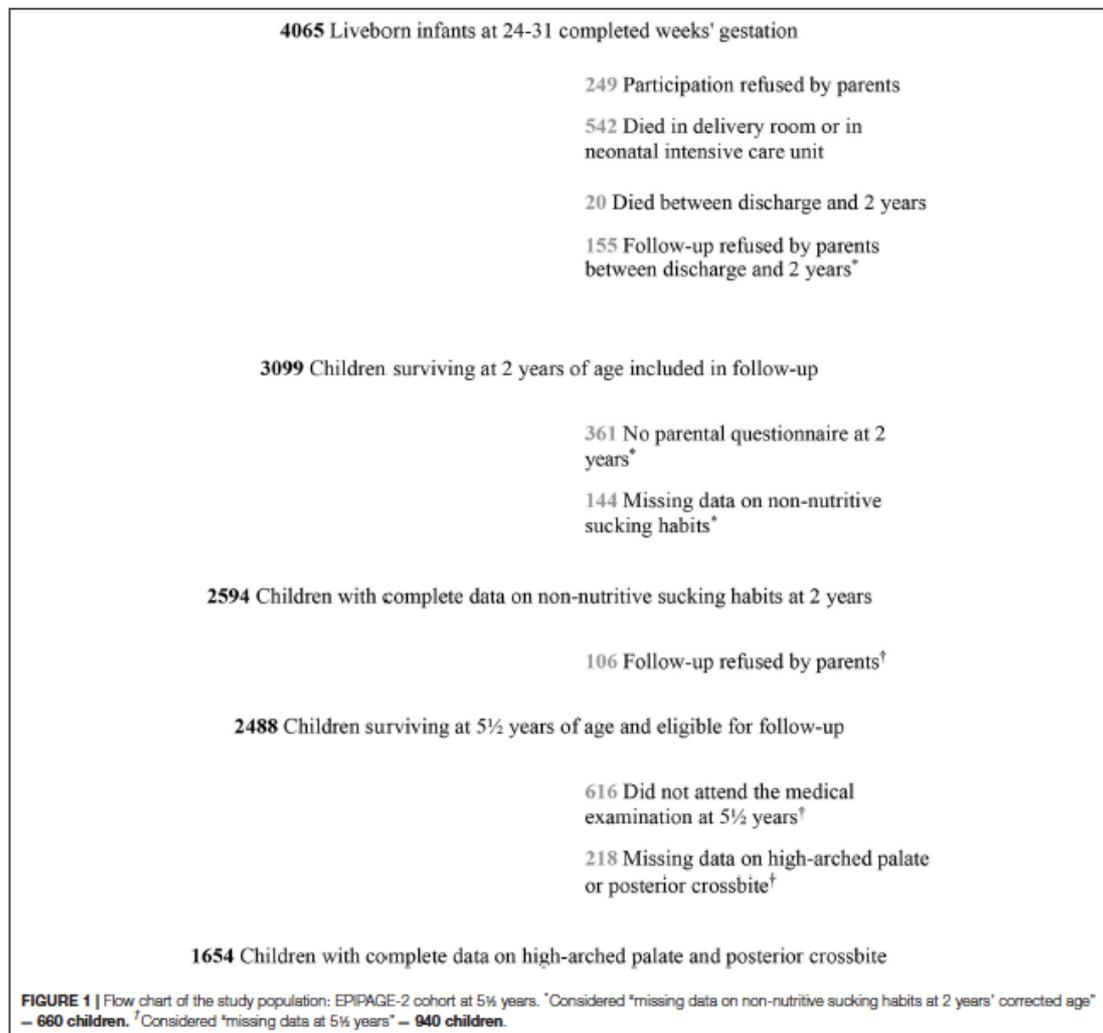
Because the population was selected based on the children who survived to the age of 5 with complete data for NNSHs at the age of 2, we described perinatal and sociodemographic characteristics of children with complete data for NNSHs at the age 2 but with missing data for the outcomes at the age of 5 and those with missing data for NNSHs at the age of 2.

Frequencies of high-arched palate and posterior crossbite are described according to all the studied factors. All percentages and

odds ratios (ORs) were weighted to account for differences in the sampling process between gestational age groups.

The adjusted analyses involved multivariable logistic regression models to identify the factors associated with high-arched palate and posterior crossbite, which includes neonatal factors (i.e., sex, gestational age, and small-for-gestational-age), neonatal morbidities and care practices (i.e., duration of intubation, oral stimulation, and breastfeeding at discharge), pacifier and thumb-sucking habits at the age of 2, and CP at the age of 5.

Intubation may be considered a marker of poor health, but endotracheal tubes also potentially exert pressure on the palate. Because of its relation with the palate area, duration



**TABLE 1 |** Maternal, neonatal, and follow-up characteristics of the study population and those with missing data.

	Study population		NNSHs available but with missing data at 5½ years		Missing data for NNSHs at 2 years	
	N	% <sup>a</sup>	n	% <sup>a</sup>	n	% <sup>a</sup>
Total	1,654	100	940	100	660	100
<b>Maternal characteristics</b>						
Country of birth						
France	1,329	80.4	693	74.9	434	68.2
Other	323	19.6	239	25.1	200	31.8
<b>Parents' socioeconomic status<sup>b</sup></b>						
Professional	413	26.0	172	19.1	71	12.0
Intermediate	395	24.8	164	18.5	72	12.3
Administrative, public service, self-employed, students	403	25.7	263	29.2	174	29.5
Shop assistants, service workers	203	12.5	140	15.6	106	18.0
Manual workers	150	9.4	121	13.5	119	20.0
Unknown	22	1.6	38	4.1	49	8.2
<b>Parity</b>						
0	952	57.9	495	52.8	299	46.5
1	386	23.7	214	23.2	160	24.5
≥2	299	18.4	226	24.0	187	29.0
<b>Type of pregnancy</b>						
Single	1,101	66.6	631	67.0	468	71.0
Multiple	553	33.4	309	33.0	192	29.0
<b>Neonatal characteristics and care practices</b>						
<b>Sex</b>						
Boys	846	51.2	502	53.5	353	53.5
Girls	808	48.8	438	46.5	307	46.5
<b>Gestational age (weeks)</b>						
24–26	261	12.2	161	13.3	122	13.0
27–29	638	40.2	348	38.7	235	39.2
30–31	755	47.6	431	48.0	303	47.8
<b>Small-for-gestational age<sup>c</sup></b>						
No	1,064	63.7	620	65.3	435	65.0
Yes	590	36.3	320	34.7	225	35.0
<b>Severe neonatal morbidities<sup>d</sup></b>						
No	1,329	85.0	749	84.6	513	83.5
Yes	254	15.0	147	15.4	109	16.5
<b>Intubation</b>						
<24 h	509	32.1	302	33.7	206	33.0
24 h–28 days	1,035	62.5	564	60.0	406	61.7
>28 days	104	5.4	69	6.3	39	5.3
<b>Feeding by nasogastric tube at 36 weeks</b>						
No	489	34.1	299	36.3	232	42.4
Yes	981	65.9	548	63.7	330	57.6
<b>Oral stimulation</b>						
No	444	28.4	274	31.0	190	32.2
Yes	1,131	71.6	606	69.0	410	67.8
<b>Breastfeeding at discharge</b>						
No	901	57.1	603	66.8	438	71.3
Yes	669	42.9	296	33.2	173	28.7
<b>Follow-up characteristics</b>						
<b>Pacifier-sucking at 2 years</b>						
No	720	43.5	430	45.3		
Yes	934	56.5	510	54.7		

(Continued)

TABLE 1 | Continued

	Study population		NNSHs available but with missing data at 5½ years		Missing data for NNSHs at 2 years	
	N	% <sup>a</sup>	n	% <sup>a</sup>	n	% <sup>a</sup>
<b>Thumb-sucking at 2 years</b>						
No	1,282	77.5	732	78.2		
Yes	372	22.5	208	21.8		
<b>Cerebral palsy at 5½ years</b>						
No	1,551	94.3				
Yes	96	5.7				

NNSHs, non-nutritive sucking habits.

<sup>a</sup>Percentages weighted to account for differences in the sampling process between gestational age groups.

<sup>b</sup>Defined as the highest occupational status of the mother and father or occupation of mother only if living alone.

<sup>c</sup>Defined as birth weight less than the 10th centile for gestational age and sex based on French EPOPE Intrauterine growth curves (Ego 2016).

<sup>d</sup>Defined as severe bronchopulmonary dysplasia or necrotizing enterocolitis stage 2–3, severe retinopathy of prematurity stage >3 or any of the following severe cerebral abnormalities on cranial ultrasonography: intraventricular hemorrhage grade III/IV or cystic periventricular leukomalacia.

of intubation was used in the final model rather than severe neonatal morbidities or feeding by nasogastric tube at 36 weeks, both being closely linked to duration of intubation.

Because twins and triplets share pregnancy and family characteristics, we used generalized estimation equations to take into account intra-family correlations (33). Results are reported as adjusted ORs (aORs) with 95% confidence intervals (95% CIs).

The analyses involved using imputed datasets to limit the possible impact of both lost to follow-up and missing data on the outcomes and covariates (34–36). The imputed datasets using chained equations were created using variables that potentially predicted non-response on the outcomes. Missing data were 36% of the outcome measures, and among covariates, 0% of neonatal factors, fewer than 6% of neonatal morbidities and care practices, and 20% of CP. In total, 50 independent imputed datasets were generated. Estimates were pooled according to the Rubin's rule (37). Further imputation details are provided in **Supplementary Table S1**. Statistical analyses were performed with R v3.6.3.

A total of two sensitivity analyses were performed, one of complete cases and the other of all children surviving at the age of 2 including those with missing data for NNSHs at the age of 2.

## RESULTS

### Study Population

Among the 2,594 children alive at the age of 2 with the complete data on NNSHs, 2,488 were eligible for follow-up at the age of 5, and 1,654 had a medical examination with complete data regarding high-arched palate and posterior crossbite (**Figure 1**).

As compared to children included in the analysis, those with missing data at the age of 5 and those with missing data on NNSHs were more often born to mothers born outside France or to parents with low socioeconomic status and with 2 or more older siblings and were less frequently breastfed at discharge (**Table 1**).

### Frequency of High-Arched Palate and Posterior Crossbite

Among the 1,654 children with available information, 7.5% (95% CI 6.0–9.0) had a high-arched palate and 15.0% (95% CI 13.3–16.8) had a posterior crossbite (**Table 2**). After multiple imputation, the frequency of high-arched palate was 8.0% (95% CI 7.0–10.0), that of posterior crossbite was 15.0% (95% CI 13.7–16.5), that of anterior crossbite was 12% (95% CI 11.1–13.7), that of bilateral was crossbite 3% (95% CI 2.0–4.0), and that of complete crossbite (anterior crossbite and bilateral crossbite) was 1% (data not shown).

**Table 3** shows the association between the two anomalies. In 70% of cases of high-arched palate, there was no posterior crossbite.

### Factors Associated With High-Arched Palate and Posterior Crossbite

**Table 2** shows the distribution of high-arched palate and posterior crossbite according to the factors studied. After adjustment (**Table 4**), the odds of high-arched palate were increased for children with thumb-sucking habits at the age of 2 and children with CP. The odds of high-arched palate were increased with low gestational age ( $p = 0.05$ ) and the lack of breastfeeding at discharge ( $p = 0.08$ ), although not significantly. High-arched palate was not associated with sex, duration of intubation, oral stimulation in a NICU, or pacifier-sucking habits.

The odds of posterior crossbite were increased for children with pacifier-sucking habits and children with CP ( $p = 0.07$ ), although not significantly. Posterior crossbite was not associated with sex, duration of intubation, oral stimulation in a NICU, or thumb-sucking habits.

The results of the analyses of complete cases and children with missing data for NNSHs provided aORs very similar to those of children with complete data for NNSHs (**Supplementary Tables S2, S3**).

**TABLE 2 |** Frequency of high-arched palate and posterior crossbite at 5½ years by neonatal characteristics, non-nutritive sucking habits (NNSHs) at 2 years, and cerebral palsy at 5½ years: complete cases ( $n = 1,654$ ).

	N	High-arched palate			Posterior crossbite		
		n	% <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	n	% <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
Total	1,654	125	7.5		248	15.0	
<b>Type of pregnancy</b>							
Single	1,101	91	8.2	0.19	158	14.3	0.35
Multiple	553	34	6.3		90	16.2	
<b>Sex</b>							
Boys	846	64	7.6	0.99	129	15.2	0.78
Girls	808	61	7.5		119	14.6	
<b>Gestational age (weeks)</b>							
24–26	261	20	7.7	0.004	42	16.1	0.70
27–29	638	64	10.0		99	15.5	
30–31	755	41	5.4		107	14.1	
<b>Small-for-gestational age<sup>c</sup></b>							
No	1,064	76	7.1	0.36	160	15.0	0.09
Yes	590	49	8.4		88	14.9	
<b>Severe neonatal morbidities<sup>d</sup></b>							
No	1,329	94	7.0	<0.001	195	14.6	0.03
Yes	254	25	17.0		50	20.1	
<b>Intubation</b>							
<24 h	509	27	5.3	0.04	80	15.6	0.84
24 h–28 days	1,035	88	8.5		152	14.6	
>28 days	104	10	10.1		14	14.5	
<b>Feeding by nasogastric tube at 36 weeks</b>							
No	489	36	7.2	0.05	79	16.0	0.70
Yes	981	79	8.1		149	15.2	
<b>Oral stimulation</b>							
No	444	32	7.2	0.94	56	12.8	0.12
Yes	1,131	85	7.5		182	16.0	
<b>Breastfeeding at discharge</b>							
No	901	79	8.8	0.03	147	16.3	0.05
Yes	689	39	5.8		86	12.7	
<b>Pacifier-sucking at 2 years</b>							
No	720	50	6.7	0.30	223	15.1	<0.001
Yes	934	75	8.1		25	13.4	
<b>Thumb-sucking at 2 years</b>							
No	1,282	86	6.8	0.04	191	15.0	0.90
Yes	372	39	10.2		57	15.2	
<b>Cerebral palsy at 5½ years</b>							
No	1,551	109	7.0	<0.001	224	14.4	0.02
Yes	96	15	16.7		22	23.3	

<sup>a</sup>Percentages weighted to account for differences in the sampling process between gestational age groups.

<sup>b</sup>Pearson chi-square p-value.

<sup>c</sup>Defined as birth weight less than the 10th centile for gestational age and sex based on the French EPOPa Intrauterine growth curves (Ego 2016).

<sup>d</sup>Defined as severe bronchopulmonary dysplasia or necrotizing enterocolitis stage 2–3 or severe retinopathy of prematurity stage >3 or any of the following severe cerebral abnormalities on cranial ultrasonography: intraventricular hemorrhage grade III/IV or cystic periventricular leukomalacia.

**TABLE 3** | Association between high-arched palate and posterior crossbite at 5½ years.

	Posterior crossbite			p <sup>b</sup>
	N	n	% <sup>a</sup>	
<b>High-arched palate</b>				
No	1,529	211	13.8	<0.001
Yes	125	37	29.6	

<sup>a</sup>Percentages weighted to account for differences in the sampling process between gestational age groups.

<sup>b</sup>Pearson chi-square p-value.

## DISCUSSION

In this study, 8% of children had a high arched-palate and 15% a posterior crossbite at the age of 5. In 30% of cases of high-arched palate, these anomalies were associated with each other. High-arched palate was frequent in children with thumb-sucking habits and those with CP. Posterior crossbite was frequent in children with pacifier-sucking.

All data were collected prospectively, which includes pacifier and thumb-sucking habits at the age of 2, thus avoiding recall bias. The study population-based design and the large sample size provided reasonable precision in estimating frequencies and associations.

### Limitations

The main limitation of the study was missing data, mostly due to lost to follow-up at the ages of 2 and 5; multiple imputation was used to reduce the potential selection bias arising from this situation. Children with missing data for NNSHs were often born to mothers born outside of France and with a low socioeconomic background and were infrequently breastfed at discharge; thus, the association between breastfeeding and both outcomes might be underestimated.

In our study, both outcomes were assessed by the pediatricians. High-arched palate is present in many syndromic diseases (38, 39), and pediatricians are familiar with this clinical feature. Moreover, pediatricians were assisted by drawings and a photo chart for better consistency. However, pediatricians are not specialist in this area, even when specifically trained, we assumed that the more severe situations were more likely to be detected, situations that would most probably need orthodontic treatment; therefore, the frequency of high-arched palate is likely underestimated. The definition of posterior crossbite was more precise than that of high-arched palate, but its assessment was probably more unusual for examiners. Thus, even with the guidance chart, the pediatricians may have more difficulties with assessment, possibly leading to non-differential misclassification, which would imply an underestimation of posterior crossbite frequency.

### Frequency of High-Arched Palate and Posterior Crossbite

Comparing the frequency of high-arched palate, we observed with that in the literature is difficult because of no standard

definition (40). The previous studies among preterm or low-birth-weight infants have been conducted in the United States (26, 27), Brazil (28), and Japan (29), but included only small samples (37 to 74 children). However, the results of our study were consistent with those from the previous EPIPAGE study (13).

The frequency of posterior crossbite we observed was slightly lower than that observed in Finland (17% of children born preterm under the age of 6) (11) and the United States (17% of low-birth-weight children aged 2–5 and 22% of children aged 3–5) (26, 27). However, such frequencies do not vary much from the frequencies observed in the general population (up to 25%) (16, 24, 41).

### High-Arched Palate and Posterior Crossbite

We studied high-arched palate and posterior crossbite and associated risk factors in the same cohort of children born very preterm because both are related to possible problems in chewing, phonation, mouth breathing, and facial asymmetry. Both are the disorders of the transverse plane and are therefore linked, but they are neither superimposable nor embedded. High-arched palate is a more severe anomaly because growth in height occurs at the expense of width. However, posterior crossbite reflects a discrepancy in the relation between the upper maxillary arch and the lower mandibular arch. If both upper and lower arches are narrow, there is no posterior crossbite, but the situation may need treatment. If only one upper tooth is oriented lingually, there may be a posterior crossbite, but with less need for treatment.

### Non-Nutritive Sucking Habits and Maxillofacial Growth Anomalies

Prolonged NNSHs have been associated with maxillofacial growth anomalies in children, including high-arched palate and posterior crossbite (14–16, 42–45). The habit of a thumb or a pacifier in the mouth accustoms the tongue to be in a low position where it cannot exert pressure on the palate, which potentially results in a high-arched palate. In contrast, low tongue position puts more constant pressure on the lower arch, thus enhancing its growth in the transverse direction and creating a growth discrepancy between the two arches and potential posterior crossbite (46). The evidence suggests that at least 2 years of pacifier use are necessary for substantial alteration in palate morphology (47). Preterm children seem more likely to have NNSHs than full-term children (69 vs. 51% at the age of 2) (16, 21).

This study demonstrated that thumb-sucking at the age of 2 was associated with high-arched palate at the age of 5 and pacifier-sucking with posterior crossbite. The vertical pressure of the thumb on the palate may be stronger than the pressure of the pacifier, thus leading to a deep palate. The studies of the general population in the United States and Europe found similar associations (16, 45, 48).

**TABLE 4 |** High-arched palate and posterior crossbite at 5½ years by neonatal characteristics, non-nutritive sucking habits (NNSHs) at 2 years and cerebral palsy at 5½ years: unadjusted and adjusted odds ratios (ORs), multivariable regression models with generalized estimating equations (GEEs) and multiple imputation ( $n = 2,594$ ).

	High-arched palate				Posterior crossbite				
	Unadjusted OR (95% CI) <sup>a</sup> N = 2,594	P <sup>b</sup>	Adjusted aOR (95% CI) <sup>c</sup> N = 2,594	P <sup>b</sup>	Unadjusted OR (95% CI) <sup>a</sup> N = 2,594	P <sup>b</sup>	Adjusted aOR (95% CI) <sup>c</sup> N = 2,594	P <sup>b</sup>	
<b>Sex</b>									
Boys	1.00 (Reference)	0.73	1.00 (Reference)	0.57	Boys	1.00 (Reference)	0.81	1.00 (Reference)	0.57
Girls	0.94 (0.67, 1.32)		0.90 (0.63, 1.29)		Girls	0.97 (0.75, 1.25)		0.91 (0.68, 1.24)	
<b>Gestational age (weeks)</b>									
24–26	1.56 (0.93, 2.62)	0.01	1.30 (0.69, 2.45)	0.05	24–26	1.18 (0.81, 1.73)	0.30	1.38 (0.84, 2.26)	0.20
27–29	1.94 (1.33, 2.85)		1.76 (1.17, 2.66)		27–29	1.15 (0.85, 1.56)		1.26 (0.88, 1.80)	
30–31	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		30–31	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
<b>Small-for-gestational age<sup>d</sup></b>									
No	1.00 (Reference)	0.56	1.00 (Reference)	0.41	No	1.00 (Reference)	0.92	1.00 (Reference)	0.73
Yes	1.11 (0.78, 1.59)		1.16 (0.81, 1.65)		Yes	0.99 (0.75, 1.30)		0.95 (0.73, 1.24)	
<b>Intubation</b>									
<24 h	1.00 (Reference)	0.01	1.00 (Reference)	0.34	<24 h	1.00 (Reference)	0.58	1.00 (Reference)	0.13
24 h–28 days	1.67 (1.14, 2.44)		1.31 (0.87, 1.99)		24 h–28 days	0.92 (0.69, 1.22)		0.79 (0.56, 1.13)	
>28 days	2.01 (1.03, 3.94)		1.38 (0.61, 3.14)		>28 days	0.80 (0.44, 1.43)		0.60 (0.28, 1.27)	
<b>Oral stimulation</b>									
No	1.00 (Reference)	0.49	1.00 (Reference)	0.41	No	1.00 (Reference)	0.10	1.00 (Reference)	0.09
Yes	0.88 (0.60, 1.27)		0.85 (0.59, 1.24)		Yes	1.29 (0.95, 1.75)		1.31 (0.96, 1.79)	
<b>Breastfeeding at discharge</b>									
No	1.00 (Reference)	0.03	1.00 (Reference)	0.08	No	1.00 (Reference)	0.06	1.00 (Reference)	0.09
Yes	0.65 (0.45, 0.96)		0.71 (0.48, 1.04)		Yes	0.76 (0.58, 1.01)		0.79 (0.59, 1.04)	
<b>Pacifier-sucking at 2 years</b>									
Non	1.00 (Reference)	0.29	1.00 (Reference)	0.18	Non	1.00 (Reference)	<0.001	1.00 (Reference)	<0.001
Yes	1.22 (0.84, 1.76)		1.27 (0.89, 1.81)		Yes	1.67 (1.28, 2.18)		1.75 (1.30, 2.36)	
<b>Thumb-sucking at 2 years</b>									
Non	1.00 (Reference)	0.03	1.00 (Reference)	0.03	Non	1.00 (Reference)	0.83	1.00 (Reference)	0.17
Yes	1.51 (1.05, 2.18)		1.53 (1.03, 2.28)		Yes	1.03 (0.75, 1.42)		1.25 (0.90, 1.73)	
<b>Cerebral palsy at 5½ years</b>									
No	1.00 (Reference)	<0.001	1.00 (Reference)	0.01	No	1.00 (Reference)	0.02	1.00 (Reference)	0.07
Yes	2.45 (1.42, 4.22)		2.18 (1.28, 3.69)		Yes	1.76 (1.08, 2.85)		1.56 (0.97, 2.52)	

<sup>a</sup>Unadjusted ORs weighted to account for differences in the sampling process between gestational age groups.

<sup>b</sup>Wald chi-square *p*-value.

<sup>c</sup>aORs; 95% confidence interval (CI); adjusted for all variables in the table, GEEs multivariable regression model.

<sup>d</sup>Defined as birth weight less than the 10th centile for gestational age and sex based on French EPOPa Intrauterine growth curves (Ego 2016).

## Neonatal Factors and Maxillofacial Growth Anomalies

In our study, frequency of high-arched palate was high for children born at low gestational age. In addition to an immature sucking pattern, infants born very preterm are exposed to invasive neonatal care such as mechanical ventilation by a naso- or orotracheal tube. Orotracheal intubation seems to be associated with increased risk of high-arched palate or palatal groove (26, 28, 29). In our study, prolonged intubation was not associated with high-arched palate, perhaps because intubation is mainly nasal in France.

Neonatal units promote developmental practices (including oral stimulation and breastfeeding), which encourage sucking

and feeding skills necessary for survival and better development of infants born very preterm. We expected such practices to play a protective role preventing the development of maxillofacial growth anomalies; however, oral stimulation was not associated with the anomalies in our study. Oral stimulation may include heterogeneous intraoral practices (sometimes with the use of pacifiers) and less “intrusive” practices (e.g., chin-only stimulation), which might not have the same impact on palatal growth.

Breastfeeding was associated with less NNSHs in children born very preterm (21). The recent studies of preterm children and the general population in Brazil concluded shorter duration of breastfeeding associated with increased risk of malocclusions (including posterior crossbite) at the age of 5 (25, 49). However,

in one such study (25), the association between breastfeeding and posterior crossbite was observed only when it was not adjusted for NNSHs. Once adjusted for NNSHs, the association disappeared, as in our study. Because breastfeeding and NNSHs are closely related, in our case, we could not clearly distinguish the role that breastfeeding plays in the development of high-arched palate and posterior crossbite.

### Cerebral Palsy and Maxillofacial Growth Anomalies

Cerebral palsy was assessed at the age of 5, but it reflects neurological disturbances that occur in the infant brain much earlier in life. Our study confirmed that children with CP are particularly at risk of high-arched palate. CP involves a limitation of oro-facial motor skills (50, 51), so the lingual pressure on the palate may be insufficient, possibly altering its growth. This result endorses close monitoring of maxillofacial growth in infants with CP born preterm. It also generates new research questions about specific care and future treatments that could be used for this spectrum of disorders.

### Maxillofacial Growth Anomalies and Orthodontic Treatment

Early interceptive orthodontic treatment aims to reduce the severity of maxillofacial growth anomalies or prevent a situation from becoming more severe. Interceptive treatment should be used at an early age (between 4–9 years old), its goal being to reduce the potential functional and aesthetic consequences of these anomalies over time. For example, in the case of a growth deficit in the upper maxillary arch, palatal expansion appliances are often used to help to stimulate the growth of the maxilla transversely (52). In the case of a posterior crossbite, removable expansion plates are often used to help to guide the growth of the upper maxillary alveolar processes outside the mandibular arch and thus reduce the risk of persistent malocclusion in the adult dentition (3). Another option is the use of a fixed appliance (Quand-helix) (53) that can help rotation of molars or create expansion at the premolar and canine levels (54).

### A Key Diagnosis for Pediatricians

Upper airway dimensions and craniofacial morphology are closely related (55). High-arched palate is often associated with mouth breathing and may even be a risk factor for sleep disorders breathing. (8, 56, 57). The recent research has assessed different orthodontic appliances (such as rapid maxillary expansion) as treatment modalities in pediatric obstructive sleep apnea (58). Even if evidence is still low to conclude, interdisciplinary collaboration between pediatricians and dentists such as sharing of early diagnoses could make it possible to prevent and treat these various disorders at the early stages. Moreover, high-arched palate could be a call sign for sleep-disordered breathing in child examination.

### CONCLUSIONS

In this study among children born very preterm, we found high-arched palate associated with thumb-sucking habits and CP

and posterior crossbite mainly associated with pacifier-sucking habits. The high frequency of both disorders justifies particular attention owing to potential longer-term consequences, as shown in other studies. The oral health of infants born very preterm should be regularly monitored throughout early childhood to identify and address these problems at the young age, especially when children have neuromotor dysfunctions or prolonged NNSHs.

Standardized definition of high-arched palate and other types of palatal alteration, which includes grooving, should be developed. Such definitions would help to improve the design of future clinical and observational studies and understanding the mechanisms associated with the occurrence of maxillofacial growth anomalies in general population and in children born preterm.

### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

### ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by French Data Protection Authority (Commission Nationale de l'informatique et des Libertés, No. 911009) and the two relevant Ethics Committees [the Consultative Committee on the Treatment of Information on Personal Health Data for Research Purposes (CCTIRS), No. 10.626, and the Committee for the Protection of People Participating in Biomedical Research (CPP), No. SC-2873]. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin. Written informed consent was obtained from the individual(s), and minor(s)' legal guardian/next of kin, for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

SH conceptualized the study, carried out the analysis, and drafted the initial manuscript. VP, P-YA, and MK conceptualized and designed the study. VB coordinated and supervised the data collection. EL designed the data collection instrument. LM-M and AM supervised the statistical analysis. AG designed the study and supervised the statistical analysis. All authors revised and approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

### FUNDING

The EPIPAGE-2 Study was supported by the French Institute of Public Health Research/Institute of Public Health and its partners: the French Health Ministry; the National Institute of Health and Medical Research (INSERM); the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy (CNSA); The National Research Agency through the French

EQUIPEX program of investments in the future (Reference ANR-11-EQPX-0038); the PREMUP Foundation; and the Foundation de France (Reference 00050329).

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the families of preterm infants for their participation in the EPIPAGE-2 cohort study and for the cooperation of all maternity and neonatal units in France. We thank the EPIPAGE-2 Study Group for its substantial contribution to the conception, design, and acquisition of data.

## EPIPAGE-2 STUDY GROUP

Alsace: D. Astruc, P. Kuhn, B. Langer, J. Matis (Strasbourg), C. Ramoussset; Aquitaine: X. Hernandez (Bayonne), P. Chabanier, L. Joly-Pedespan (Bordeaux), M.J. Costedoat, A. Leguen; Auvergne: B. Lecomte, D. Lemery, F. Vendittelli (Clermont-Ferrand); Basse-Normandie: G. Beucher, M. Dreyfus, B. Guillois (Caen), Y. Toure; Bourgogne: A. Burguet, S. Couvreur, J.B. Gouyon, P. Sagot (Dijon), N. Colas; Bretagne: J. Sizun (Brest), A. Beuchée, P. Pladys, F. Rouget (Rennes), R.P. Dupuy (St-Brieuc), D. Soupre (Vannes), F. Charlot, S. Roudaut; Centre: A. Favreau, E. Saliba (Tours), L. Reboul; Champagne-Ardenne: N. Bednarek, P. Morville (Reims), V. Verrière; Franche-Comté: G. Thiriez (Besançon), C. Balamou; Haute-Normandie: L. Marpeau, S. Marret (Rouen), C. Barbier; Ile-de-France: G. Kayem (Colombes), X. Durrmeyer (Créteil), M. Granier (Evry), M. Ayoubi, A. Baud, B. Carbonne, L. Foix L'Hélias, F. Goffinet, P.H. Jarreau, D. Mitanchez (Paris), P. Boileau (Poissy), L. Cornu,

R. Moras; Languedoc-Roussillon: P. Boulot, G. Cambonie, H. Daudé (Montpellier), A. Badessi, N. Tsaoussis; Limousin: A. Bédou, F. Mons (Limoges), C. Bahans; Lorraine: M.H. Binet, J. Fresson, J.M. Hascoët, A. Milton, O. Morel, R. Vieux (Nancy), L. Hilpert; Midi-Pyrénées: C. Alberge, C. Arnaud, C. Vayssière (Toulouse), M. Baron; Nord-Pas-de-Calais: M.L. Charkaluk, V. Pierrat, D. Subtil, P. Truffert (Lille), S. Akowanou, D. Roche; PACA et Corse: C. D'Ercole, C. Gire, U. Simeoni (Marseille), A. Bongain (Nice), M. Deschamps; Pays de Loire: B. Branger (FFRSP), J.C. Rozé, N. Winer (Nantes), V. Rouger, C. Dupont; Picardie: J. Gondry, G. Krim (Amiens), B. Baby; Rhône-Alpes: M. Debeir (Chambéry), O. Claris, J.C. Picaud, S. Rubio-Gurung (Lyon), C. Cans, A. Ego, T. Debillon (Grenoble), H. Patural (Saint-Etienne), A. Rannaud; Guadeloupe: E. Janky, A. Poulichet, J.M. Rosenthal (Point à Pitre), E. Coliné; Guyane: A. Favre (Cayenne), N. Joly; Martinique: S. Châlons (Fort de France), V. Lochelongue; La Réunion: P.Y. Robillard (Saint-Pierre), S. Samperiz, D. Ramful (Saint-Denis).

Inserm UMR 1153: P.Y. Ancel, V. Benhammou, B. Blondel, M. Bonet, A. Brinis, M.L. Charkaluk, A. Coquelin, M. Durox, L. Foix-L'Hélias, F. Goffinet, M. Kaminski, G. Kayem, B. Khoshnood, C. Lebeaux, L. Marchand-Martin, A.S. Morgan, V. Pierrat, J. Rousseau, M.J. Saurel-Cubizolles, D. Sylla, D. Tran, L. Vasante-Annamaie, J. Zeitlin.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.784911/full#supplementary-material>

## REFERENCES

- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. (2012) 379:2162–72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4
- Paulsson L, Bondemark L, Söderfeldt B, A. systematic review of the consequences of premature birth on palatal morphology, dental occlusion, tooth-crown dimensions, and tooth maturity and eruption. *Angle Orthod*. (2004) 74:269–79.
- Malandris M, Mahoney EK. Aetiology, diagnosis and treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. *Int J Paediatr Dent*. (2004) 14:155–66. doi: 10.1111/j.1365-263X.2004.00546.x
- Olsen JA, Inglehart MR. Malocclusions and perceptions of attractiveness, intelligence, and personality, and behavioral intentions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. (2011) 140:669–79. doi: 10.1016/j.ajodo.2011.02.025
- Magalhães IB, Pereira LJ, Marques LS, Gameiro GH. The influence of malocclusion on masticatory performance. A systematic review. *Angle Orthod*. (2010) 80:981–7. doi: 10.2319/011910-33.1
- Dimberg L, Arrrup K, Bondemark L. The impact of malocclusion on the quality of life among children and adolescents: a systematic review of quantitative studies. *Eur J Orthod*. (2015) 37:238–247. doi: 10.1093/ejo/cju046
- Lofstrand-Tidestrom B, Thilander B, Ahlqvist-Rastad J, Jakobsson O, Hultcrantz E. Breathing obstruction in relation to craniofacial and dental arch morphology in 4-year-old children. *Eur J Orthod*. (1999) 21:323–32. doi: 10.1093/ejo/21.4.323
- Hansen C, Markström A, Sonnesen L. Specific dento-craniofacial characteristics in non-syndromic children can predispose to sleep-disordered breathing. *Acta Paediatr*. (2022) 111:473–7. doi: 10.1111/apa.16202
- Hohoff A, Rabe H, Ehmer U, Harms E. Palatal development of preterm and low birthweight infants compared to term infants – What do we know? Part 1: the palate of the term newborn. *Head Face Med*. (2005) 1:8. doi: 10.1186/1746-160X-1-8
- Hohoff A, Rabe H, Ehmer U, Harms E. Palatal development of preterm and low birthweight infants compared to term infants – What do we know? Part 2: the palate of the preterm/low birthweight infant. *Head Face Medicine*. (2005) 1:9. doi: 10.1186/1746-160X-1-9
- Maaniitty E, Vahlberg T, Lütjhe P, Rautava P, Svedström-Oristo A-L. Malocclusions in primary and early mixed dentition in very preterm children. *Acta Odontol Scand*. (2020) 78:52–6. doi: 10.1080/00016357.2019.1650954
- Dimberg L, Bondemark L, Söderfeldt B, Lennartsson B. Prevalence of malocclusion traits and sucking habits among 3-year-old children. *Swed Dent J*. (2010) 34:35–42.
- Germa A, Marret S, Thiriez G, Rousseau S, Hascoët J-M, Paulsson-Björnsson L, et al. Neonatal factors associated with alteration of palatal morphology in very preterm children: the EPIPAGE cohort study. *Early Hum Dev*. (2012) 88:413–20. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.10.006
- Zardetto CG, del C, Rodrigues CRMD, Stefani FM. Effects of different pacifiers on the primary dentition and oral myofunctional structures of preschool children. *Pediatr Dent*. (2002) 24:552–60.
- Warren JJ, Bishara SE. Duration of nutritive and nonnutritive sucking behaviors and their effects on the dental arches in the primary dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. (2002) 121:347–56. doi: 10.1067/mod.2002.121445

16. Duncan K, Mcnamara C, Ireland AJ, Sandy JR. Sucking habits in childhood and the effects on the primary dentition: findings of the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Int J Paediatr Dent.* (2008) 18:178–88. doi: 10.1111/j.1365-263X.2007.00905.x
17. Bueno SB, Bittar TO, Vazquez F de L, Meneghim MC, Pereira AC. Association of breastfeeding, pacifier use, breathing pattern and malocclusions in preschoolers. *Dent Press J Orthod.* (2013) 18:30e1–e6. doi: 10.1590/S2176-94512013000100006
18. Fucile S, Gisel E, Lau C. Oral stimulation accelerates the transition from tube to oral feeding in preterm infants. *J Pediatr.* (2002) 141:230–6. doi: 10.1067/mpd.2002.125731
19. Kristoffersen L, Skogvoll E, Hafström M. Pain reduction on insertion of a feeding tube in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* (2011) 127:e1449–54. doi: 10.1542/peds.2010-3438
20. Arvedson Joan, Clark Heather, Lazarus Cathy, Schooling Tracy, Frymark Tobi. Evidence-based systematic review: effects of oral motor interventions on feeding and swallowing in preterm infants. *Am J Speech-Lang Pathol.* (2010) 19:321–40. doi: 10.1044/1058-0360(2010/09-0067)
21. Herrera S, Pierrat V, Kaminski M, Benhammou V, Bonnet A-L, Ancel P-Y, et al. Factors associated with non-nutritive sucking habits at 2 years of age among very preterm children: EPIPAGE-2 cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* (2021) 35:217–26. doi: 10.1111/ppe.12725
22. Caplin J, Han MD, Miloro M, Allareddy V, Markiewicz MR. Interceptive Dentofacial Orthopedics (Growth Modification). *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* (2020) 32:39–51. doi: 10.1016/j.coms.2019.08.006
23. Lorthe E, Benhammou V, Marchand-Martin L, Pierrat V, Lebeaux C, Durox M, et al. Cohort Profile: The Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels-2 (EPIPAGE-2) preterm birth cohort. *Int J Epidemiol.* (2021) 50:1428–29m. doi: 10.1093/ije/dyaa282
24. Germa A, Clément C, Weissenbach M, Heude B, Forhan A, Martin-Marchand L, et al. Early risk factors for posterior crossbite and anterior open bite in the primary dentition. *Angle Orthod.* (2016) 86:832–8. doi: 10.2319/102715-723.1
25. Peres KG, Cascaes AM, Peres MA, Demarco FF, Santos IS, Matijasevich A, et al. Exclusive breastfeeding and risk of dental malocclusion. *Pediatrics.* (2015) 136:e60–67. doi: 10.1542/peds.2014-3276
26. Fadavi S, Adeni S, Dziedzic K, Punwani I, Vidyasagar D. The oral effects of orotracheal intubation in prematurely born preschoolers. *ASDC J Dent Child.* (1992) 59:420–4.
27. Kopra DE, Davis EL. Prevalence of oral defects among neonatally intubated 3- to 5- and 7- to 10-year old children. *Pediatr Dent.* (1991) 13:349–55.
28. Cortines AAO, Costa LR. Associated factors and persistence of palatal groove in preterm infants: a cohort study. *BMC Pediatr.* (2016) 16:1–6. doi: 10.1186/s12887-016-0671-1
29. Enomoto M, Sezaki H, Muranishi R, Sato Y, Kikuchi S, Katayama Y, et al. Acquired palatal groove and delayed oral feeding in preterm infants. *Pediatrics International.* (2017) 59:171–5. doi: 10.1111/ped.13113
30. Ego A, Prunet C, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. II - Comparison with existing curves and benefits of customization]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* (2016) 45:165–76. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.08.008
31. Ancel P, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in france in 2011: Results of the epipage-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* (2015) 169:230–8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3351
32. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol.* (2000) 42:816–824. doi: 10.1017/S0012162200001511
33. Halekoh U, Hojsgaard S, Yan J. The R package geeppack for generalized estimating equations. *J Stat Softw.* (2006) 15:1–11. doi: 10.18637/jss.v015.i02
34. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med.* (2011) 30:377–99. doi: 10.1002/sim.4067
35. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw.* (2011) 45. doi: 10.18637/jss.v045.i03
36. Grund S, Robitzsch A, Luedtke O, Grund MS. Package 'mitml'. 2019. (2019). Available online at: <https://www.R-project.org/> (accessed March 19, 2021)
37. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* New York: John Wiley & Sons (2004). p. 326
38. Nargozian C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. *Pediatr Anesth.* (2004) 14:53–9. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.01200.x
39. Tsukamoto M, Hitosugi T, Yamanaka H, Yokoyama T. Bifid epiglottis, high-arched palate, and mental disorder in a patient with Pallister-Hall syndrome. *Indian J Anaesth.* (2018) 62:825–7. doi: 10.4103/ija.IJA\_317\_18
40. Hohoff A, Rabe H, Ehmer U, Harms E. Palatal development of preterm and low birthweight infants compared to term infants - what do we know? Part 3: discussion and conclusion. *Head Face Med.* (2005) 1:10. doi: 10.1186/1746-160X-1-10
41. Scavone-Junior H, Ferreira RI, Mendes TE, Ferreira FV. Prevalence of posterior crossbite among pacifier users: a study in the deciduous dentition. *Braz Oral Res.* (2007) 21:153–8. doi: 10.1590/S1806-83242007000200010
42. Sexton S, Natale R. Risks and benefits of pacifiers. *Am Fam Physician.* (2009) 79:681–5.
43. Adair SM, Milano M, Lorenzo I, Russell C. Effects of current and former pacifier use on the dentition of 24- to 59-month-old children. *Pediatr Dent.* (1995) 17:437–44.
44. Modéer T, Odenrick L, Lindner A. Sucking habits and their relation to posterior cross-bite in 4-year-old children. *Scand J Dent Res.* (1982) 90:323–8. doi: 10.1111/j.1600-0722.1982.tb00744.x
45. Larsson E. Sucking, chewing, and feeding habits and the development of crossbite: a longitudinal study of girls from birth to 3 years of age. *Angle Orthod.* (2001) 71:116–9. doi: 10.1043/0003-3219(2001)071<0116:SCAFHA>2.0.CO;2
46. Larsson E. The effect of dummy-sucking on the occlusion: a review. *Eur J Orthod.* (1986) 8:127–30. doi: 10.1093/ejo/8.2.127
47. Øgaard B, Larsson E, Lindsten R. The effect of sucking habits, cohort, sex, intercanine arch widths, and breast or bottle feeding on posterior crossbite in Norwegian and Swedish 3-year-old children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* (1994) 106:161–6. doi: 10.1016/S0889-5406(94)70034-6
48. Warren JJ, Levy SM, Nowak AJ, Tang S. Non-nutritive sucking behaviors in preschool children: a longitudinal study. *Pediatr Dent.* (2000) 22:187–91.
49. da Rosa DP, Bonow MLM, Goettens ML, Demarco FF, Santos IS, Matijasevich A, et al. The influence of breastfeeding and pacifier use on the association between preterm birth and primary-dentition malocclusion: A population-based birth cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* (2020) 157:754–63. doi: 10.1016/j.ajodo.2019.06.014
50. Shandley S, Capilouto G, Tamília E, Riley DM, Johnson YR, Papadellis C. Abnormal nutritive sucking as an indicator of neonatal brain injury. *Front Pediatr.* (2021) 8:875. doi: 10.3389/fped.2020.599633
51. Parkes J, Hill N, Platt MJ, Donnelly C. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev Med Child Neurol.* (2010) 52:1113–9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03765.x
52. Lippold C, Stamm T, Meyer U, Végh A, Moiseenko T, Danesh G. Early treatment of posterior crossbite - a randomised clinical trial. *Trials.* (2013) 14:20. doi: 10.1186/1745-6215-14-20
53. Brizuela M, Palla A, N DK. *Posterior Crossbite.* (2021). Available online at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499873/> (accessed January 24, 2021)
54. Fleming PS. Timing orthodontic treatment: early or late? *Aust Dent J.* (2017) 62:11–9. doi: 10.1111/adj.12474
55. Anandarajah S, Dudhia R, Sandham A, Sonnesen L. Risk factors for small pharyngeal airway dimensions in preorthodontic children: a three-dimensional study. *Angle Orthod.* (2017) 87:138–46. doi: 10.2319/012616-71.1

56. Vázquez-Casas I, Sans-Capdevila O, Moncunill-Mira J, Rivera-Baró A. Prevalence of sleep-related breathing disorders in children with malocclusion. *J Clin Exp Dent.* (2020) 12:e555–60. doi: 10.4317/jced.56855
57. Fagundes NCF, Flores-Mir C. Pediatric obstructive sleep apneal dental professionals can play a crucial role. *Pediatr Pulmonol.* (2021). doi: 10.1002/ppul.25291
58. Lin S-Y, Su Y-X, Wu Y-C, Chang JZ-C, Tu Y-K. Management of paediatric obstructive sleep apnoea: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Paediatr Dent.* (2020) 30:156–170. doi: 10.1111/ipd.12593

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Herrera, Pierrat, Kaminski, Benhammou, Marchand-Martin, Morgan, Le Norcy, Ancel and Germa. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Supplementary Figure 1**

**1. Does X have a high-arched palate?**

a. Normal palate (shallow)



b. High-arched palate (deep and narrow)



**Normal occlusion**  
(the upper dental arch  
circumscribes the lower arch)



**2. Does X have an anterior crossbite?**

Yes

No

**Anterior crossbite**  
(at least 2 lower incisors in front  
of the upper incisors)



**3. Does X have a posterior crossbite?**

Yes

No

If yes,

a. **Unilateral posterior crossbite**  
(at least 1 lower tooth on the outside,  
even just a tip, on one side only)



b. **Bilateral posterior crossbite**  
(at least 1 lower tooth on the outside,  
even just a tip, on both sides)



**Supplementary Table 1**

Multiple imputation variables: model used to predict missing data and percentages of values missing for each variable included in the imputation model (N=2594 survivors at 5½ years with complete data on non-nutritive sucking habits [NNSHs] at 2 years)

Variable	Type of variable	Model used to predict missing data	Percentages of values missing
High-arched palate	Binary	Logistic regression	30%
Posterior crossbite	Binary	Logistic regression	36%
Maternal country of birth	Binary	Logistic regression	<1%
Parents' socioeconomic status <sup>a</sup>	Categorical (6 categories)	Multinomial regression	4%
Parity	Categorical (3 categories)	Multinomial regression	<1%
Type of pregnancy	Binary	No missing data	0%
Sex	Binary	No missing data	0%
Gestational age (weeks)	Categorical (3 categories)	No missing data	0%
Small-for-gestational-age <sup>b</sup>	Binary	No missing data	0%
Severe neonatal morbidities <sup>c</sup>	Binary	Logistic regression	4%
Intubation	Categorical (3 categories)	No missing data	<1%
Feeding by nasogastric tube at 36 weeks	Binary	Logistic regression	11%
Oral stimulation	Binary	Logistic regression	5%
Breastfeeding at discharge	Binary	Logistic regression	5%
Pacifier-sucking habits at 2 years	Binary	Logistic regression	0%
Thumb-sucking habits at 2 years	Binary	Logistic regression	0%
Cerebral palsy at 5½ years	Binary	Logistic regression	20%

<sup>a</sup>Defined as the highest occupational status of the mother and father or occupation of mother only if living alone.

<sup>b</sup>Defined as birth weight less than the 10th centile for gestational age and sex based on the French EPOPé intrauterine growth curves (Ego 2016).

<sup>c</sup>Defined as severe bronchopulmonary dysplasia or necrotizing enterocolitis stage 2-3, severe retinopathy of prematurity stage >3 or any of the following severe cerebral abnormalities on cranial ultrasonography: intraventricular hemorrhage grade III/IV or cystic periventricular leukomalacia.

**Supplementary Table 2**

Sensitivity analyses: high-arched palate at 5½ years by neonatal characteristics, non-nutritive sucking habits (NNSHs) at 2 years and cerebral palsy at 5½ years; adjusted odds ratios (ORs), multivariable regression models with generalized estimating equations (GEEs), for 1) complete cases and 2) all survivors at 2 years

		High-arched palate			
		Complete cases		All survivors at 2 years	
		aOR (95% CI) <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>	aOR (95% CI) <sup>c</sup>	P <sup>b</sup>
		N=1386		N=3099	
Sex	Boys	1.00 (Reference)	0.99	1.00 (Reference)	0.98
	Girls	0.99 (0.65, 1.52)		0.99 (0.72, 1.37)	
Gestational age (weeks)	24-26	1.34 (0.68, 2.65)	0.26	1.28 (0.75, 2.18)	0.05
	27-29	1.56 (0.95, 2.52)		1.62 (1.09, 2.41)	
	30-31	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
Small-for-gestational age <sup>d</sup>	No	1.00 (Reference)	0.21	1.00 (Reference)	0.26
	Yes	1.31 (0.86, 1.99)		1.21 (0.87, 1.68)	
Intubation	< 24 hr	1.00 (Reference)	0.30	1.00 (Reference)	0.16
	24 hr-28 days	1.50 (0.88, 1.55)		1.38 (0.84, 1.27)	
	> 28 days	1.18 (0.45, 3.06)		1.52 (0.76, 3.04)	
Oral stimulation	No	1.00 (Reference)	0.44	1.00 (Reference)	0.61
	Yes	1.20 (0.75, 1.92)		0.90 (0.59, 1.36)	
Breastfeeding at discharge	No	1.00 (Reference)	0.01	1.00 (Reference)	0.06
	Yes	0.57 (0.37, 0.89)		0.70 (0.48, 1.02)	
Pacifier-sucking at 2 years	Non	1.00 (Reference)	0.84	1.00 (Reference)	0.39
	Yes	0.93 (0.44, 1.98)		1.17 (0.81, 1.70)	
Thumb-sucking at 2 years	Non	1.00 (Reference)	0.03	1.00 (Reference)	0.01
	Yes	2.00 (1.03, 3.88)		1.55 (1.09, 2.21)	
Cerebral palsy at 5½ years	No	1.00 (Reference)	0.08	1.00 (Reference)	<0.01
	Yes	1.78 (0.96, 3.35)		2.08 (1.23, 3.53)	

<sup>a</sup>aORs; 95% confidence interval (CI); adjusted for all variables in the table, GEEs multivariable regression model.

<sup>b</sup>Wald chi-square p-value.

<sup>c</sup>aORs; 95% CI; adjusted for all variables in the table, GEEs multivariable regression model with multiple imputation.

<sup>d</sup>Defined as birth weight less than the 10th centile for gestational age and sex based on French EPOPé intrauterine growth curves (Ego 2016).

**Supplementary Table 3**

Sensitivity analyses: posterior crossbite at 5½ years by neonatal characteristics, non-nutritive sucking habits (NNSHs) at 2 years and cerebral palsy at 5½ years; adjusted odds ratios (ORs), multivariable regression models with generalized estimating equations (GEEs), for 1) complete cases and 2) all survivors at 2 years

	Posterior crossbite				
	Complete cases		All survivors at 2 years		
	aOR (95% CI) <sup>a</sup>	<i>P</i> <sup>b</sup>	aOR (95% CI) <sup>c</sup>	<i>P</i> <sup>b</sup>	
	N=1386		N=3099		
Sex					
	Boys	1.00 (Reference)	0.89	1.00 (Reference)	0.96
	Girls	1.02 (0.75, 1.39)		0.99 (0.78, 1.26)	
Gestational age (weeks)					
	24-26	1.26 (0.74, 2.14)	0.38	1.70 (1.14, 2.53)	0.01
	27-29	1.13 (0.78, 1.62)		1.18 (0.85, 1.63)	
	30-31	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
Small-for-gestational age <sup>d</sup>					
	No	1.00 (Reference)	0.75	1.00 (Reference)	0.50
	Yes	0.95 (0.70, 1.30)		0.91 (0.68, 1.20)	
Intubation					
	< 24 hr	1.00 (Reference)	0.05	1.00 (Reference)	0.14
	24 hr-28 days	0.77 (0.54, 1.11)		0.84 (0.60, 1.16)	
	> 28 days	0.46 (0.20, 1.09)		0.60 (0.30, 1.23)	
Oral stimulation					
	No	1.00 (Reference)	0.09	1.00 (Reference)	0.09
	Yes	1.35 (0.95, 1.92)		1.30 (0.95, 1.79)	
Breastfeeding at discharge					
	No	1.00 (Reference)	0.23	1.00 (Reference)	0.14
	Yes	0.82 (0.60, 1.12)		0.81 (0.61, 1.07)	
Pacifier-sucking at 2 years					
	Non	1.00 (Reference)	0.03	1.00 (Reference)	<0.001
	Yes	1.68 (1.03, 2.73)		1.72 (1.31, 2.25)	
Thumb-sucking at 2 years					
	Non	1.00 (Reference)	0.47	1.00 (Reference)	0.27
	Yes	1.21 (0.71, 2.09)		1.19 (0.87, 1.63)	
Cerebral palsy at 5½ years					
	No	1.00 (Reference)	0.09	1.00 (Reference)	0.17
	Yes	1.69 (0.91, 3.13)		1.45 (0.84, 2.49)	

<sup>a</sup>aORs; 95% confidence interval (CI); adjusted for all variables in the table, GEEs multivariable regression model.

<sup>b</sup>Wald chi-square p-value.

<sup>c</sup>aORs; 95% CI; adjusted for all variables in the table, GEEs multivariable regression model with multiple imputation.

<sup>d</sup>Defined as birth weight less than the 10th centile for gestational age and sex based on French EPOPé intrauterine growth curves (Ego 2016).

# Partie 4 : Discussion générale

## 1. Synthèse des résultats

Les principaux résultats montrent que la fréquence de succion non nutritive à 2 ans chez les enfants nés grands prématurés est de 69 % et parmi eux, 80 % sucent une tétine, les autres le pouce. A l'âge de 5 ans  $\frac{1}{2}$ , la fréquence de palais ogival est de 8 % et celle d'occlusion inversée postérieure est de 15 %.

En ce qui concerne les facteurs non spécifiques à la population des enfants nés prématurés, notre travail a montré que les habitudes de succion non nutritive étaient plus fréquentes chez les filles ; lorsqu'il n'y avait pas de grands frères et/ou sœurs ; chez les enfants nourris au biberon (plutôt qu'au sein) à la sortie de néonatalogie ; et lorsque la mère était née en France. Parmi les facteurs plus spécifiques aux enfants nés prématurés, notre étude a montré que les habitudes de succion non nutritive étaient plus fréquentes chez les enfants issus d'une grossesse multiple ; chez ceux ayant été alimentés par sonde gastrique en néonatalogie ; et chez ceux ayant bénéficié de programmes de soins de développement (NIDCAP ou Bullinger).

Les facteurs associés à la succion de la tétine seule sont presque les mêmes que ceux associés à l'ensemble des habitudes de succion non nutritive, à l'exception du petit poids pour l'âge gestationnel.

Le palais ogival et l'occlusion inversée postérieure sont des anomalies distinctes mais en partie associées. Le risque de survenue d'un palais ogival semble associé à la fois à des troubles neuromoteurs (dont la paralysie cérébrale) et à la succion du pouce. Le risque de survenue d'une occlusion inversée postérieure semble essentiellement associé à la succion de la tétine.

## **2. Forces et limites**

Nous aborderons ici les aspects méthodologiques qui constituent les forces et les limites des travaux de cette thèse.

### **2.1 EPIPAGE-2 : un outil de suivi des enfants nés prématurés**

Ce travail s'appuie sur les données de la cohorte EPIPAGE-2, cohorte de grande échelle qui a notamment recueilli de façon prospective l'information sur les habitudes de succion non nutritive des enfants nés prématurés, et ainsi permis d'étudier leur rôle dans la survenue d'anomalies de croissance maxillo-faciale au sein de cette population.

Les modalités de recrutement d'EPIPAGE-2 en font une cohorte représentative de la population d'enfants nés entre 22 et 31 SA en France en 2011, couvrant 98 % des naissances, avec un taux de participation des familles de 93 % [Ancel, 2011 ; Lorthé, 2021]. De par sa taille, sa conception nationale, l'inclusion prospective et le suivi longitudinal des enfants participants, EPIPAGE-2 a permis de mener des analyses sur la fréquence et les facteurs de risque d'une part de la succion non nutritive à 2 ans et d'autre part du palais ogival et de l'occlusion inversée postérieure à 5 ans ½, dans cette population spécifique. Par ailleurs, l'étude parallèle du palais ogival et de l'occlusion inversée postérieure a permis de distinguer ces deux anomalies, et de déterminer leurs facteurs de risque propres.

## **2.2 Biais de sélection**

La principale limite de notre travail est la perte d'information sur certains sujets, soit parce que les parents ont refusé la participation initiale ou le suivi à 2 ou 5 ans, soit parce qu'il manquait des données sur certaines caractéristiques étudiées.

La comparaison des caractéristiques du groupe de perdus de vue et de la population suivie (cas complets) révèle un biais de sélection. Les perdus de vue d'EPIPAGE-2 sont principalement caractérisés par des mères plus jeunes, nées hors de France et issues d'un milieu socio-économique plus modeste. En conséquence, les enfants issus de milieux socio-économiques défavorisés sont sous-représentés dans cette étude, comme dans de nombreuses autres études portant sur des cohortes prospectives [Wolke, 1995 ; Charles, 2020]. Cette situation peut avoir un impact sur l'estimation des fréquences et des associations. Cependant, nous avons utilisé la méthode d'imputation multiple pour réduire l'éventuel biais de sélection dû à une ou plusieurs non-réponses. Les fréquences et les associations observées dans les analyses d'imputations multiples et les analyses de cas complets (présentées dans les suppléments des articles publiés) étaient très similaires, ce qui consolide nos résultats et confirme leur fiabilité (Article n° 1, Tableau Supplémentaire n° 3 ; Article n° 2, Tableau Supplémentaire n° 2 et n° 3).

## **2.3 Erreurs de mesure**

La cohorte EPIPAGE-2 a recueilli des données périnatales standardisées et relevé des pratiques de soins permettant d'étudier en détail les associations possibles entre ces facteurs et le palais ogival et l'occlusion inversée postérieure, à une échelle qui limite l'impact statistique d'éventuelles erreurs de mesure (25 régions françaises sur 26).

Les facteurs étudiés ont été relevés avant les critères de jugement, ce qui limite les biais notamment de mémorisation ou de déclaration. Cependant, l'évaluation des critères de jugement présente certaines limites.

- Pour la succion non nutritive, nous avons utilisé un critère de jugement binaire (Non/Oui), basée sur trois questions faisant référence à la succion d'une tétine, du pouce ou d'un autre doigt. Chez les enfants suçant une tétine, 78 % des parents ont répondu qu'ils y avaient recours « souvent » ou « tout le temps ou presque ». Chez les enfants suçant leur pouce ou un autre doigt, 38 % des parents ont répondu qu'ils y avaient recours « souvent » ou « tout le temps ou presque ». La nuance entre ces deux réponses peut paraître subjective, car le mot « souvent » est assez flou. Cependant, l'une ou l'autre de ces deux réponses implique que l'enfant concerné pratique la succion non nutritive de manière plus qu'occasionnelle. Ainsi, la grande majorité des enfants classés comme ayant une habitude de succion pratiquaient la succion non nutritive « souvent » ou « tout le temps ou presque », ce qui consolide la confiance dans la nature binaire de notre critère de jugement. Les enfants pour lesquels les parents avaient répondu « parfois » étaient peu nombreux, en particulier chez les suceurs de tétine.

- Le palais ogival et l'occlusion inversée ont été évalués dans le cadre d'un examen médical effectué par des pédiatres pour dépister les problèmes de santé potentiels dans de nombreux domaines médicaux. Les pédiatres connaissent le palais ogival qui est présent dans de nombreux syndromes [Nargoizian, 2004 ; Tsukamoto, 2018]. Ils sont moins familiers de l'occlusion inversée. Ils disposaient d'un support visuel, c'est-à-dire une charte avec des schémas et des photos, et ils avaient reçu une formation pour cet examen. Comme ces pédiatres n'étaient pas des dentistes spécialisés, des erreurs de classification ont pu toutefois survenir. Ces erreurs éventuelles, erreurs non différentielles, ont pu affecter la puissance statistique de notre étude en la diminuant. Il est probable que la fréquence de l'occlusion inversée postérieure ait été sous-estimée. Mais on peut supposer que ces médecins non-spécialistes ont le plus souvent su détecter les situations les plus sévères, celles qui justement nécessitent un traitement orthodontique. Pour rendre notre étude reproductible, nous

avons intégré dans le deuxième article le questionnaire fourni aux pédiatres et la charte d'illustrations associée (Article n° 2, Figure Supplémentaire n° 1).

## **2.4 Choix des facteurs d'exposition aux habitudes de succion non nutritive, et complexité de leur représentation graphique sous forme de DAG**

Pour notre étude, nous avons construit un DAG (diagramme acyclique orienté) sur la pratique régulière de la succion non nutritive selon les facteurs les plus couramment mentionnés dans la littérature, qu'il s'agisse d'associations montrées, ou d'hypothèses récurrentes mentionnées par différentes études. Ce graphique se révèle difficile à décrypter d'un regard. Cela s'explique par le fait que les habitudes de succion non nutritive ne connaissent pas de facteur d'exposition principal, mais plusieurs facteurs d'exposition d'importance variable, étroitement imbriqués. Notre DAG témoigne de cette complexité.

## **2.5 Validité externe**

En ce qui concerne les facteurs de risque de palais ogival étudiés dans les deux enquêtes (âge gestationnel, petit poids pour l'âge gestationnel, intubation, troubles neuromoteurs), les résultats de la cohorte EPIPAGE-2 sont en grande majorité conformes avec ceux de la première cohorte EPIPAGE de 1997 [Germa, 2012], ce qui semble démontrer leur fiabilité. Cependant, dans l'étude menée sur la cohorte EPIPAGE-2, concernant le palais ogival, nous ne retrouvons pas l'association entre le sexe masculin et le palais déformé mise en évidence par la cohorte EPIPAGE.

## **3. Comparaison des résultats avec la littérature et commentaires**

### **3.1 Les fréquences**

Nos résultats révèlent que les enfants nés grands prématurés sont 56 % à utiliser une tétine à l'âge de 2 ans, et 14 % à sucer leur pouce ou un autre doigt ; 8 % à présenter un palais ogival à l'âge de 5 ans  $\frac{1}{2}$ , et 15 % une occlusion inversée postérieure.

La littérature traitant des habitudes de succion non nutritive est limitée voire quasi inexistante concernant ces enfants. La comparaison de nos résultats avec ceux d'études antérieures est complexe, car les études menées en population générale ne l'ont pas été à échelle nationale. Les fréquences de succion non nutritive observées sont donc à considérer avec prudence, car ces études ne sont pas complètement représentatives de la population d'un pays, et parce qu'il est difficile de les comparer lorsque la pratique de la succion non nutritive a été constatée à des âges différents (entre 7 mois et 6 ans). D'une manière générale, les jeunes enfants présentent une fréquence de succion non nutritive plus élevée que les enfants plus âgés, puisque les enfants abandonnent tous (ou presque) petit à petit cette habitude. Un autre aspect qui limite la pertinence de ces comparaisons tient au fait que la méthode de collecte d'information diffère selon les études (questionnaire adressé au médecin, questionnaire adressé aux parents, libellé des questions...).

D'après nos résultats, conformes à ceux relevés en population générale, les fréquences de succion non nutritive sont fortement influencées par le contexte maternel et familial. Globalement, les enfants ayant moins de contacts avec d'autres êtres humains au quotidien (enfants uniques, parents d'un milieu socioculturel élevé travaillant beaucoup et rentrant tard) semblent avoir davantage recours à la succion non nutritive, peut-être pour s'apaiser en l'absence d'interaction sociale. Néanmoins, à ces facteurs s'ajoute le contexte culturel, plus difficile à cerner. Ainsi, en Chine, où la norme a longtemps été d'avoir un enfant par famille, où

les emplois du temps des parents sont souvent très chargés, on s'attendrait à relever un taux élevé de pratique de la succion non nutritive en population générale. Il n'en est rien : ce taux s'élève à seulement 12 % à 3 ans [Chen, 2015], contre 56 % en France à 3 ans [Germa, 2016]. Si le recours à la tétine apparaît plus fréquent chez les enfants de mères nées en France, cela pourrait aussi s'expliquer par des différences d'habitudes culturelles.

A ce contexte culturel s'ajoute une dimension psychologique individuelle, qui concerne cette fois les parents. Tous n'ont pas la même approche de l'utilisation de la tétine, et ne la proposent pas à leurs enfants dans les mêmes situations. Certains parents peuvent la donner à leur enfant dès qu'il/elle pleure pour tenter de l'apaiser. La tétine en anglais se dit « pacifier », terme très explicite. D'autres parents plus habitués ou préparés aux pleurs, ou encore peu enclins à donner la tétine, sont moins prompts à y recourir. Il est vraisemblable que si les tétines sont très présentes dans l'entourage des parents (amis, famille, communauté), les parents auront plus tendance à la proposer à l'enfant. A l'inverse si elle est peu utilisée autour de soi, les parents auront tendance à chercher d'autres solutions pour calmer l'enfant, ou à le laisser pleurer, ce qui peut également être prôné.

Les habitudes de succion non nutritive semblent être plus fréquentes chez les enfants nés prématurés que chez les enfants nés à terme. Au Brésil, où certaines études permettent d'effectuer une comparaison, la fréquence de succion non nutritive est estimée à 51 % chez les enfants nés à terme, contre 80 % chez les enfants nés prématurés âgés de 3 à 5 ans [Santos, 2009 ; Carcavalli, 2018]. Ce dernier résultat est cohérent avec la fréquence estimée par notre étude (69 %), même si au Brésil, le constat de la pratique de la succion non nutritive a été effectué lorsque les enfants étaient un peu plus âgés. Notre étude n'avait cependant pas pour objectif de comparer ces habitudes chez les enfants prématurés et chez les enfants nés à terme.

La fréquence de palais ogival estimée dans la cohorte EPIPAGE-2 et les fréquences rapportées dans la littérature sont difficilement comparables, faute de définition précise de cette anomalie

de croissance [Hohoff, 2005]. Quelques études ont été menées chez les enfants nés prématurés ou chez les enfants nés avec un petit poids pour l'âge gestationnel, aux États-Unis, au Brésil et au Japon, mais elles n'ont inclus que de très petits échantillons (37 à 74 enfants) [Fadavi, 1992 ; Kopra, 1991 ; Cortines, 2016 ; Enomoto, 2017] rendant les conclusions peu robustes. La fréquence de palais ogival de 8 % estimée dans notre étude est le double de celle observée dans la première cohorte EPIPAGE (4 %) [Germa, 2012], dans laquelle il n'y avait pas de définition ni de support visuel pour aider les praticiens à qualifier cette anomalie. Pour expliquer cette différence, on peut supposer que les schémas et la définition proposés dans EPIPAGE-2 ont permis aux pédiatres examinateurs une meilleure évaluation du palais. La fréquence d'occlusion inversée postérieure estimée par notre étude (15 %) est comparable à celle observée en Finlande chez les enfants nés prématurés âgés de moins de 6 ans (17 %) [Maaniitty, 2020], et à celle observée aux États-Unis chez les enfants avec un petit poids pour l'âge gestationnel âgés de 2 à 5 ans (17 %) et de 3 à 5 ans (22 %) [Fadavi, 1992 ; Kopra, 1991].

## **3.2 Facteurs associés aux habitudes de succion non nutritive**

D'après nos résultats, la fréquence de succion non nutritive est plus élevée : (1) chez les filles ; et (2) si les mères sont nées en France. La fréquence de succion non nutritive est moins élevée : (3) s'il y a des frères et sœurs plus âgés ; et (4) si les enfants sont allaités au sein à la sortie de l'hôpital. Ces résultats sont cohérents avec la littérature existante en population générale. Nos résultats révèlent également que la succion non nutritive est associée à des facteurs spécifiques chez les enfants nés prématurés ; la fréquence est plus élevée : (5) chez les enfants nés de grossesses multiples ; 6) chez les enfants nourris par sonde gastrique à 36 semaines d'AC ; et 7) chez ceux ayant bénéficié de soins de développement spécifiques (NIDCAP ou Bullinger).

### **3.2.1 Le sexe de l'enfant**

Dans notre étude la fréquence de succion non nutritive est plus élevée chez les filles que chez les garçons comme cela a déjà été décrit [North Stone, 2000 ; Santos, 2009 ; Maia-Nader, 2014]. Les mouvements intra-oraux et linguaux semblent se développer plus tôt chez les filles que chez les garçons [Hepper, 1997 ; Miller 2007]. Les filles semblent également avoir une succion plus efficace que celle des garçons [Lundqvist, 1999]. Les habitudes de succion étant aussi culturelles, nous pouvons nous interroger sur l'attitude des parents vis-à-vis de leur enfant selon son sexe : laisse-t-on autant pleurer les filles que les garçons ? Propose-t-on plus souvent la tétine aux filles qu'aux garçons ? Accepte-t-on que son enfant s'endorme avec la tétine à un âge plus avancé si c'est une fille que si c'est un garçon ? Ou encore, le besoin de succion est-il différent chez les filles et chez les garçons ?

### **3.2.2 Le pays de naissance de la mère et les grandes fratries**

Le pays de naissance de la mère semble avoir une influence sur la fréquence de succion non nutritive (notamment sur l'utilisation de tétines) [Mauch, 2012]. Les enfants de mères nées hors de France ont moins d'habitudes de succion non nutritive que ceux dont les mères sont nées en France. On peut supposer que les mères nées hors de France ont moins tendance à fournir une tétine à leur enfant, peut-être par habitude culturelle. Les familles dont la mère est née hors de France sont peut-être plus fréquemment mères au foyer et passent peut-être plus de temps avec leur enfant en bas âge [Saurel-Cubizolles, 2012]. Par ailleurs, les grandes fratries sont plus fréquentes dans les familles dont la mère est née hors de France. Notre étude a montré qu'avoir des grands frères et sœurs est un facteur associé à une fréquence moindre d'utilisation de la tétine (**Analyses Complémentaires, Tableau n° 3.2**). Cela pourrait s'expliquer par le rôle des grands frères et grandes sœurs pour distraire le jeune enfant et, sans satisfaire un besoin de succion, peut-être satisfaire un besoin d'occupation. Le coût des tétines pourrait également constituer un frein à son achat.

Nous avons également cherché à étudier l'impact de la taille de la famille en nous penchant sur la question des grossesses multiples (enfant unique versus jumeaux/triplés). Notre étude a montré que la pratique de la succion non nutritive est plus fréquente chez les enfants nés de grossesses multiples. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'en s'occupant simultanément de deux ou trois enfants du même âge, les parents peuvent avoir moins de temps disponible pour se consacrer à chacun. La tétine ayant un effet apaisant, elle peut être utile, d'autant plus lorsque le parent est occupé avec l'un ou l'autre des frères et sœurs.

### **3.2.3 La sonde gastrique**

Dans les services de néonatalogie, les enfants nourris par sonde gastrique sont généralement stimulés simultanément à l'aide de tétines. Le but de cette stimulation est de développer leurs capacités de succion, ainsi que de réduire leur stress et leur douleur lors de l'intubation. Cette stimulation est essentielle pour permettre à ces enfants d'acquies progressivement un réflexe de succion adéquat, et leur permettre ainsi de s'alimenter de manière autonome [Pinelli, 2005 ; Foster, 2016]. Notre étude a montré que les habitudes de succion non nutritive sont plus élevées chez les enfants toujours nourris par sonde gastrique à 36 semaines d'AC, et donc davantage incités, plus que les autres, à sucer régulièrement une tétine. Cette pratique précoce pourrait initier chez eux un lien particulier avec l'objet, synonyme de sensation d'apaisement et/ou de satiété. Cela renforcerait peut-être les chances que l'enfant prolonge cette habitude tout au long de sa petite enfance.

### **3.2.4 Les programmes NIDCAP et Bullinger, des soins de développement qui peuvent aussi avoir leur rôle**

Délivrés en néonatalogie, les soins de développement NIDCAP et Bullinger visent à améliorer le développement sensoriel, moteur et cognitif de l'enfant. Quoique très différentes l'une de l'autre, ces approches thérapeutiques impliquent généralement des stimulations sensorielles

tactiles, auditives, visuelles et sensorimotrices. Lorsque la capacité de succion de l'enfant est jugée insuffisante, ces deux méthodes utilisent la stimulation orale, notamment à l'aide de tétines, pour l'améliorer. Notre étude a montré que la fréquence de succion non nutritive est plus élevée chez les enfants ayant bénéficié des soins de développement NIDCAP et/ou Bullinger que chez les autres. Comme déjà évoqué dans l'exemple de la sonde gastrique, les enfants initiés très tôt à l'usage de la tétine peuvent développer un rapport particulier à l'objet, ou juste une habitude et y recourir davantage durant la suite de leur enfance.

### **3.2.5 Allaitement maternel**

L'allaitement maternel est un des déterminants du développement maxillo-facial. Les enfants nourris au sein semblent avoir moins recours à la succion non nutritive durant leurs premières années. Plusieurs auteurs ont observé cette association [Mauch, 2012 ; Buccini, 2014 ; Martins, 2018 ; Carcavalli, 2018]. Notre étude la confirme, en démontrant que la fréquence de succion non nutritive est plus faible chez les enfants allaités au sein à la sortie de l'hôpital. Il est fréquemment décrit que pendant l'allaitement au sein, il y a des phases de succion nutritive bien entendu mais aussi des phases de succion non nutritive, ce qui n'arrive pas avec un allaitement au biberon. Il est ainsi reconnu que les enfants nourris au sein ont la possibilité de satisfaire en partie leur besoin de succion non nutritive. Alors que les enfants nourris au biberon doivent utiliser une tétine ou leur pouce ou un doigt pour satisfaire ce besoin.

## **3.3 Association entre le palais ogival et l'occlusion inversée postérieure**

Le palais ogival et l'occlusion inversée sont en partie associés. D'après nos résultats, dans environ 30 % des cas de palais ogival, celui-ci est associé à une occlusion inversée postérieure (Article n° 2, Tableau n° 3). L'hypothèse explicative est qu'un palais ogival, par définition haut

et étroit, prédispose à la survenue d'une occlusion inversée postérieure, notamment s'il est sévère.

### **3.4 Facteurs de risque associés au palais ogival et/ou l'occlusion inversée postérieure**

Le principal facteur de risque de survenue de palais ogival est la succion du pouce à l'âge de 2 ans (Article n° 2, Tableau n° 4), et celui d'occlusion inversée postérieure est la succion de la tétine à l'âge de 2 ans. Mais il en existe d'autres, non liés à la pratique de la succion non nutritive, en particulier chez les enfants nés prématurés, notamment la paralysie cérébrale et le petit âge gestationnel.

#### ***3.4.1 La paralysie cérébrale***

Notre étude montre que les enfants nés prématurés atteints de paralysie cérébrale sont particulièrement à risque de développer un palais ogival. La paralysie cérébrale pourrait induire un manque de tonicité de la langue, et donc un défaut de développement du palais. Pour obtenir un diagnostic précis et fiable, la paralysie cérébrale a été évaluée à 5 ans ½ chez les enfants de la cohorte EPIPAGE-2. Toutefois, une paralysie cérébrale observée à cet âge démontre la présence de lésions apparues bien plus précocement, durant la période néonatale. De fait, la paralysie cérébrale, même si elle est observée au même moment que nos critères de jugement, est en réalité bien antérieure ou due à une cause antérieure, et peut donc être traitée comme un facteur de risque du palais ogival. Ce résultat confirme les résultats d'EPIPAGE où il avait été montré que les enfants présentant des troubles neuro-moteurs étaient particulièrement à risque de développer un palais ogival. Ceci est cohérent avec la théorie du rôle essentiel de la langue dans le développement normal et harmonieux du palais.

### **3.4.2 L'âge gestationnel et l'intubation**

L'étude de la première cohorte EPIPAGE avait permis d'établir que la survenue d'un palais ogival était plus fréquente chez les enfants avec un petit âge gestationnel. Nos résultats basés sur la cohorte EPIPAGE-2 le confirment, en permettant la comparaison entre les enfants nés à 24-29 SA, avec ceux nés à 30-31 SA. L'immaturation des fonctions motrices orales, et en particulier une fonction de succion immature, pourraient expliquer cette association. Par ailleurs, l'association entre l'intubation de longue durée et le palais ogival avait été mise en évidence dans la cohorte EPIPAGE. Toutefois, lorsque les troubles neuro-moteurs étaient pris en considération, l'intubation n'était plus un facteur de risque du palais ogival. L'intubation et l'alimentation par sonde gastrique sont étroitement liées. Nous avons donc décidé de ne retenir que la première dans nos modèles, pour éviter la colinéarité. Nous l'avons retenu parce que d'une part, l'intubation est plus souvent étudiée, et d'autre part, le tuyau d'intubation est généralement plus large et plus rigide que celui de la sonde gastrique. Son influence sur l'activité de la langue, si elle existe, n'en serait donc que plus forte. Il nous paraissait pertinent de la sélectionner. Notre étude basée sur la cohorte EPIPAGE-2 tient compte de la paralysie cérébrale et ne met pas en évidence d'association entre l'intubation et le palais ogival. L'intubation étant nasale en France, il est probable que l'activité de la langue ne soit pas affectée par la présence du tube nasal.

### **3.4.5 Stimulation à l'oralité et allaitement**

Dans notre étude, aucune association n'a été mise en évidence entre la stimulation à l'oralité et la survenue d'un palais ogival ou d'une occlusion inversé postérieure. Nous nous attendions à ce que la stimulation à l'oralité soit un facteur associé à la succion non nutritive, et donc de survenue d'anomalies de croissance maxillo-faciale. Mais ce n'est pas le cas, peut-être parce que la stimulation à l'oralité passe par des stimulations péri-orales et intra-orales qui n'impliquent généralement pas l'utilisation d'une tétine, et n'a donc peu ou pas d'influence

directe sur l'activité de la langue. La mise en œuvre de ces soins reste cependant très différente d'un service de néonatalogie à l'autre.

Concernant l'allaitement, on observe que les enfants allaités au sein à la sortie de l'hôpital présentent moins d'anomalies de croissance maxillo-faciale que les autres à l'âge de 5 ans ½. Ce résultat reste malgré tout à la limite de la significativité statistique. Si on avait pu étudier la durée d'allaitement, on aurait peut-être pu mettre en évidence un rôle protecteur de l'allaitement contre le palais ogival, l'occlusion inversée postérieure, ou les deux. L'allaitement à la sortie de l'hôpital considéré comme une variable binaire (Non/Oui) n'est peut-être pas le meilleur indicateur de l'allaitement, car il ne permet pas de présupposer que cette pratique a ensuite été prolongée dans le temps. Du reste, les études existantes qui concluent à un rôle protecteur de l'allaitement contre les anomalies de croissance maxillo-faciale transversales ne tiennent généralement pas compte des habitudes de succion non nutritive des enfants, ce qui limite leur pertinence. Le rôle propre de l'allaitement au sein sur les anomalies de croissance du sens transversal n'est pas clairement établi.

## **4. Perspectives**

Cette thèse est un nouveau pas dans la compréhension de la problématique spécifique de la survenue des anomalies de croissance maxillo-faciale chez les enfants nés prématurés. Elle permet d'esquisser des pistes de recherche pour pouvoir améliorer la compréhension, l'étude et la prévention de ces anomalies. Elle souligne cependant l'absence de définition précise et mesurable du palais ogival, difficile à établir, mais qui permettrait à l'ensemble du corps médical de bénéficier d'une référence commune.

Ce travail montre que les enfants nés grands prématurés devraient être suivis par un chirurgien-dentiste dès le plus jeune âge, en particulier ceux qui pratiquent la succion non nutritive régulièrement et de manière prolongée dans le temps. La forme spécifique des tétines

qui leur sont destinées pourrait également être interrogée, ainsi que celle des embouts des biberons.

Notre travail offre en outre une base solide pour affiner le recrutement, la constitution et le suivi de prochaines cohortes prospectives permettant l'étude des anomalies de croissance maxillo-faciale. Il serait souhaitable que ces futures cohortes observent plus précisément la nature et les caractéristiques des habitudes de succion non nutritive constatées (fréquence, durée, intensité). Dans l'idéal, les enfants retenus pourraient être soumis à des examens morphologiques plus complets, bien que certains d'entre eux puissent être difficiles à mettre en œuvre, en raison de leur coût et du travail qu'ils impliquent.

Pour mieux étudier le palais ogival, il serait intéressant de réfléchir à l'élaboration d'une définition précise de cette anomalie de croissance, pouvant être utilisée par les pédiatres comme outil de dépistage, et comme base d'étude épidémiologique. Une piste envisageable serait d'utiliser une limite de ratio entre la profondeur et la largeur du palais.

Pour compléter ce travail doctoral, il sera intéressant de comparer la fréquence de palais ogival et d'occlusion inversée chez les 592 enfants nés à terme (37-41 SA) de la cohorte ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) [Vandentorren, 2009 ; Charles, 2020], qui ont passé le même examen médical à 5 ans ½. ELFE est une étude de cohorte contemporaine d'EPIPAGE-2 mise en place en 2011. Les facteurs de risque des deux anomalies de croissance maxillo-faciale pourront ainsi être comparés entre les deux cohortes, avec une attention particulière portée à la pratique de la succion non nutritive (tétine et pouce) chez les enfants suivis à l'âge de 2 ans.

Par ailleurs, lorsqu'ils auront atteint l'âge de 12 ans, un questionnaire sera adressé au dentiste et aux familles dans le cadre du programme MT'dents. Ce questionnaire relèvera la présence éventuelle d'anomalies de croissance maxillo-faciale et les traitements orthodontiques délivrés ou à prévoir. Il est prévu de chaîner les données d'EPIPAGE-2 avec les données du Système National des Données de Santé (SNDS). Il sera alors possible de mettre en perspective

palais ogival et occlusion inversée postérieure constatés à 5 ans ½, besoin en traitement orthodontique à 12 ans et, *in fine*, les traitements orthodontiques réalisés.

# Conclusion

Les enfants nés grands prématurés sont probablement plus exposés que les autres aux habitudes de succion non nutritive et aux anomalies de croissance maxillo-faciale. Les facteurs de risque de palais ogival et d'occlusion inversée postérieure semblent en partie les mêmes chez les enfants nés à terme et chez les enfants nés prématurés. Pour ces deux catégories d'enfants, les habitudes de succion non nutritive demeurent le facteur de risque principal de développer ces anomalies, la succion du pouce étant principalement un facteur de risque de palais ogival, et celle de la tétine principalement un facteur de risque d'occlusion inversée postérieure. Mais les enfants nés prématurés pourraient présenter un risque accru de développer ces anomalies, du fait de certains facteurs de risque spécifiques, par exemple leur fréquence plus élevée de paralysie cérébrale. La détection précoce du palais ogival et de l'occlusion inversée postérieure pourrait permettre leur prise en charge orthodontique plus tôt, et donc de limiter leur évolution.

Un guide de détection adapté à l'usage des pédiatres et des médecins généralistes, mentionnant ces anomalies et leurs principaux facteurs de risque, les aiderait à identifier les enfants les plus exposés, afin de les adresser à un chirurgien-dentiste pour mettre en place une surveillance. Ainsi, chirurgiens-dentistes et orthodontistes pourraient proposer, en cas de besoin identifié, le traitement le plus adapté au meilleur moment pour chaque enfant. Toutefois, cette approche implique que les chirurgiens-dentistes reconnaissent sa pertinence, et acceptent de prendre en charge de jeunes patients présentant des troubles plus ou moins sévères, notamment une possible paralysie cérébrale. En outre, certaines régions françaises manquent de chirurgiens-dentistes et d'orthodontistes. Il n'est pas certain que tous les enfants nés prématurés nécessitant un traitement orthodontique puissent être effectivement reçus et pris en charge de façon optimale. Il est vraisemblable que d'importantes différences territoriales de prise en charge se dessinent. Par ailleurs, le coût des traitements orthodontiques n'est pas toujours entièrement couvert par l'assurance maladie et l'assurance complémentaire des

familles. Les dépassements d'honoraires pratiqués par les chirurgiens-dentistes et les orthodontistes sont très variables. Lorsqu'ils sont élevés, ils peuvent constituer un frein pour les familles les moins aisées ou non couvertes. Il n'est donc pas certain qu'identifier précocement la possible survenue d'une anomalie de croissance maxillo-faciale, comme nous le suggérons, garantisse la prise en charge optimale de l'enfant. Cette réserve nous amène à nous interroger globalement sur notre système de santé.

# Bibliographie

Adair SM, Milano M, Lorenzo I, Russell C. Effects of current and former pacifier use on the dentition of 24- to 59-month-old children. *Pediatr Dent*. 1995;17(7):437-44.

Aknin J-J. Croissance craniofaciale. Paris: Elsevier Masson, Inc.; 2008; pp.23-455-C-10.

Als H. Toward a synactive theory of development: Promise for the assessment and support of infant individuality. *Infant Ment Health J*. 1982;3(4):229-43.

Als H, Lawhon G, Duffy FH, McAnulty GB, Gibes-Grossman R, Blickman JG. Individualized Developmental Care for the Very Low-Birth-Weight Preterm Infant: Medical and Neurofunctional Effects. *JAMA*. 1994;272(11):853-8.

Alves PVM, Luiz RR. The influence of orotracheal intubation on the oral tissue development in preterm infants. *Oral Health Prev Dent*. 2012;10(2):141-7.

Ananth CV, Schisterman EF. Confounding, causality, and confusion: the role of intermediate variables in interpreting observational studies in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):167-75.

Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. 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.

Ancel P, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: Results of the epipage-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):230-8.

Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 2014;14:97.

Angle EH. Malocclusion. In: *Treatment of Malocclusion of the Teeth: Angle's System*. Philadelphia: S. S. White dental manufacturing Company, Inc.; 1907; pp.28-60.

Arvedson J, Clark H, Lazarus C, Schooling T, Frymark T. Evidence-Based Systematic Review: Effects of Oral Motor Interventions on Feeding and Swallowing in Preterm Infants. *Am J Speech Lang Pathol*. 2010;19(4):321-40.

Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shevell M, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards

Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;62(6):851-63.

Badran AT, Hashish M, Ali A, Shokeir M, Shabaan A. Nasogastric versus Orogastric Bolus Tube Feeding in Preterm Infants: Pilot Randomized Clinical Trial. *Am J Perinatol*. 2021;38(14):1526-32.

Barlow SM. Central pattern generation involved in oral and respiratory control for feeding in the term infant. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17(3):187-93.

Bertoncelli N, Cuomo G, Cattani S, Mazzi C, Pugliese M, Coccolini E, et al. Oral Feeding Competences of Healthy Preterm Infants: A Review. *Int J Pediatr*. 2012.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.

Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(1):1-14.

Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(4):e1-15.

Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(10):701-13.

Brizuela M, Palla A, N DK. Posterior Crossbite. [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499873/>

Buccini G dos S, Benício MHD, Venancio SI. Determinants of using pacifier and bottle feeding. *Rev Saúde Pública*. 2014;48(4):571-82.

Bueno SB, Bittar TO, Vazquez F de L, Meneghim MC, Pereira AC. Association of breastfeeding, pacifier use, breathing pattern and malocclusions in preschoolers. *Dent Press J Orthod*. 2013;18(1):30e1-6.

Bullinger A. Approche sensorimotrice des troubles envahissants du développement. *Contraste*. 2006;25(2):125-39.

Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3).

Bureen S V. Multiple Imputation. In:Flexible imputation of missing data. In: Boca Raton:Champman & Hall/CRC Book, Inc.; 2018; pp. 25-51.

Calik C, Esenay F. The clinical effect of pacifier use on orogastric tube-fed preterm infants: A randomized controlled trial. *JPMA J Pak Med Assoc.* 2019;69(6):771-6.

Carcavalli L, Martins CC, Rocha IA, Parlato EM, Serra-Negra JM. Preterm Birth, Pacifier use and Breastfeeding: is there a Relationship? *Braz Dent J.* 2018;29(4):388-94.

Cassidy KM, Harris EF, Tolley EA, Keim RG. Genetic influence on dental arch form in orthodontic patients. *Angle Orthod.* oct 1998;68(5):445-54.

Castilho SD, Rocha MAM. Pacifier habit: history and multidisciplinary view. *J Pediatr.* 2009;85(6):480-9.

Charles MA, Thierry X, Lanoe JL, Bois C, Dufourg MN, Popa R, et al. Cohort Profile: The French national cohort of children (ELFE): birth to 5 years. *Int J Epidemiol.* 2020;49(2):368-369j.

Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e37-46.

Chen X, Xia B, Ge L. Effects of breast-feeding duration, bottle-feeding duration and non-nutritive sucking habits on the occlusal characteristics of primary dentition. *Bmc Pediatr.* 2015;15:46.

Coburne MT, DiBiase AT, Postnatal growth of the craniofacial region. In: Coburne MT, *Handbook of Orthodontics.* St Louis: Mosby, Inc.; 2010; pp.82.

Coburne MT, DiBiase AT, Postnatal growth of the craniofacial region. In: Coburne MT, *Handbook of Orthodontics.* St Louis: Mosby, Inc.; 2010; pp.61-85.

Coburne MT, DiBiase AT, Postnatal growth of the craniofacial region. In: Coburne MT, *Handbook of Orthodontics.* St Louis: Mosby, Inc.; 2010; pp.69.

Coburne MT, DiBiase AT, Postnatal growth of the craniofacial region. In: Coburne MT, *Handbook of Orthodontics.* St Louis: Mosby, Inc.; 2010; pp.75.

Coburne MT, DiBiase AT, Postnatal growth of the craniofacial region. In: Coburne MT, *Handbook of Orthodontics.* St Louis: Mosby, Inc.; 2010; pp.67-76.

Coburne MT, DiBiase AT, Occlusion and malocclusion. In: Coburne MT, *of Orthodontics.* St Louis: Mosby, Inc.; 2010; pp.1-31.

Coburne MT, DiBiase AT. The orthodontic patient: treatment planning. In: Coburne MT, Handbook of Orthodontics. St Louis: Mosby, 2010; pp.181-209.

Cortines AAO, Costa LR. Associated factors and persistence of palatal groove in preterm infants: a cohort study. BMC Pediatr. 2016;16(1):1-6.

Delaney AL, Arvedson JC. Development of swallowing and feeding: prenatal through first year of life. Dev Disabil Res Rev. 2008;14(2):105-17.

Dimberg L, Annrup K, Bondemark L. The impact of malocclusion on the quality of life among children and adolescents: a systematic review of quantitative studies. Eur J Orthod. 2015;37(3):238-47.

Duncan K, Mcnamara C, Ireland AJ, Sandy JR. Sucking habits in childhood and the effects on the primary dentition: findings of the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Int J Paediatr Dent. 2008;18(3):178-88.

Ego A, Prunet C, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. II - Comparison with existing curves and benefits of customization]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016;45(2):165-76.

Enlow DH. Maturation of the orofacial musculature. In: Enlow DH, ed. Facial Growth, third edition. Philadelphia: W. B. Saunders, Inc.; 1990 ; pp. 277-78.

Enlow DH. Facial growth and development. Int J Oral Myol. 1979;5(4):7-10.

Enomoto M, Sezaki H, Muranishi R, Sato Y, Kikuchi S, Katayama Y, et al. Acquired palatal groove and delayed oral feeding in preterm infants. Pediatr Int. 2017;59(2):171-5.

Fadavi S, Adeni S, Dziedzic K, Punwani I, Vidyasagar D. The oral effects of orotracheal intubation in prematurely born preschoolers. ASDC J Dent Child. 1992;59(6):420-4.

Fagundes NCF, Flores-Mir C. Pediatric obstructive sleep apnea-Dental professionals can play a crucial role. Pediatr Pulmonol. 2021.

Falissard B. Introduction to data manipulation using R. In: Analysis of Questionnaire Data with R. New York, NY: Taylor & Francis Group, Inc.; 2011 ; pp.223-247.

Fierson WM, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Section on Ophthalmology, AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AMERICAN ASSOCIATION OF CERTIFIED ORTHOPTISTS. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics. 2018;142(6):e20183061.

Fleming PS. Timing orthodontic treatment: early or late? Aust Dent J. 2017;62(S1):11-9.

Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non - nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(10).

Fucile S, Gisel E, Lau C. Oral stimulation accelerates the transition from tube to oral feeding in preterm infants. *J Pediatr.* 2002;141(2):230-6.

Germa A, Marret S, Thiriez G, Rousseau S, Hascoët JM, Paulsson-Björnsson L, et al. Neonatal factors associated with alteration of palatal morphology in very preterm children: the EPIPAGE cohort study. *Early Hum Dev.* 2012;88(6):413-20.

Germa A. Anomalies de croissance maxillo-faciale : facteurs de risque et accès au traitement. Université Paris Sud - Paris XI; 2012. [Internet]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01056691/document>

Germa A, Clément C, Weissenbach M, Heude B, Forhan A, Martin-Marchand L, et al. Early risk factors for posterior crossbite and anterior open bite in the primary dentition. *Angle Orthod.* 2016;86(5):832-8.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9606):75-84.

Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin JP, Damiano DL, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primer.* 2016;2(1):1-25. 2

Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal Diagrams for Epidemiologic Research. *Epidemiology.* 1999;10(1):37-48.

Hansen C, Markström A, Sonnesen L. Specific dento-craniofacial characteristics in non-syndromic children can predispose to sleep-disordered breathing. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2022;111(3):473-7.

Hardin JW, Hilbe JM. *Generalized Estimating Equations.* New York:Chapman and Hall/CRC, Inc.; 2002 ; p.240.

Hepper PG, Shannon EA, Dornan JC. Sex differences in fetal mouth movements. *The Lancet.* 1997;350(9094):1820.

Herrera S, Pierrat V, Kaminski M, Benhammou V, Bonnet AL, Ancel PY, et al. Factors associated with non-nutritive sucking habits at 2 years of age among very preterm children: EPIPAGE-2 cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021;35(2):217-26.

Herrera S, Pierrat V, Kaminski M, Benhammou V, Marchand-Martin L, Morgan AS, et al. Risk Factors for High-Arched Palate and Posterior Crossbite at the Age of 5 in Children Born Very Preterm: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Front Pediatr.* 2022;10:784911.

Hohoff A, Rabe H, Ehmer U, Harms E. Palatal development of preterm and low birthweight infants compared to term infants -- What do we know? Part 3: discussion and conclusion. *Head Face Med.* 2005;1:10.

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.

Jobe AH. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* 2016;33(11):1076-8.

Kloeckner A. Apports en néonatalogie de la sensorimotrice selon A. Bullinger. *Contraste.* 2008;28-29(1-2):157-78.

Kopra DE, Davis EL. Prevalence of oral defects among neonatally intubated 3- to 5- and 7- to 10-year old children. *Pediatr Dent.* 1991;13(6):349-55.

Kristoffersen L, Skogvoll E, Hafström M. Pain Reduction on Insertion of a Feeding Tube in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2011;127(6):e1449-54.

Lau C. Development of suck and swallow mechanisms in infants. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(05):7-14.

Lau C. Development of infant oral feeding skills: what do we know?1-3. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):616S-621S.

Lau C, Alagugurusamy R, Schanler RJ, Smith EO, Shulman RJ. Characterization of the developmental stages of sucking in preterm infants during bottle feeding. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2000;89(7):846-52.

Lautrou A. Anatomie de la croissance et du vieillissement. In: *Anatomie Dentaire.* Paris:Elsevier Masson, Inc.; 2018; pp.197-231.

Lautrou A. Anatomie de la croissance et du vieillissement. In: *Anatomie Dentaire.* Paris:Elsevier Masson, Inc.; 2018; pp.210.

Larroque B. [EPIPAGE: epidemiologic study of very premature infants. Protocol of the survey]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2000;7 Suppl 2:339s-42s.

Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, Chalmers JD, Marshall R, Maslove DM, et al. Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(1):22-8.

Levin: History of Medicine: Dummies. [Internet]. Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/samj/article/download/170322/159753/0>

- Lin SY, Su YX, Wu YC, Chang JZC, Tu YK. Management of paediatric obstructive sleep apnoea: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Paediatr Dent*. 2020;30(2):156-70.
- Lippold C, Stamm T, Meyer U, Végh A, Moiseenko T, Danesh G. Early treatment of posterior crossbite - a randomised clinical trial. *Trials*. 2013;14(1):20.
- Löfstrand-Tideström B, Thilander B, Ahlqvist-Rastad J, Jakobsson O, Hultcrantz E. Breathing obstruction in relation to craniofacial and dental arch morphology in 4-year-old children. *Eur J Orthod*. 1999;21(4):323-32.
- Lorthe E, Benhammou V, Marchand-Martin L, Pierrat V, Lebeaux C, Durox M, et al. Cohort Profile: The Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels-2 (EPIPAGE-2) preterm birth cohort. *Int J Epidemiol*. 2021;dyaa282.
- Lundqvist C, Hafström M. Non-nutritive sucking in full-term and preterm infants studied at term conceptional age. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1999;88(11):1287-9.
- Maaniitty E, Vahlberg T, Lüthje P, Rautava P, Svedström-Oristo AL. Malocclusions in primary and early mixed dentition in very preterm children. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(1):52-6.
- Macey-Dare L, Moles D, Evans R, Nixon F. Long-term effect of neonatal endotracheal intubation on palatal form and symmetry in 8-11-year-old children. *Eur J Orthod*. 1999;21(6):703-10.
- Magalhães IB, Pereira LJ, Marques LS, Gameiro GH. The influence of malocclusion on masticatory performance. A systematic review. *Angle Orthod*. 2010;80(5):981-7.
- Maia-Nader M, Silva de Araujo Figueiredo C, Pinheiro de Figueiredo F, Moura da Silva AA, Thomaz EBAF, Saraiva MCP, et al. Factors associated with prolonged non-nutritive sucking habits in two cohorts of Brazilian children. *BMC Public Health*. 2014;14:743.
- McNamara JA Jr, Brudon W. Some observations regarding the development of dental arches. In: *Orthodontic and Orthopedic Treatment in the Mixed Dentition*. United States: Needham Press, Inc.; 1995 ; pp.55-97.
- Malandris M, Mahoney EK. Aetiology, diagnosis and treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. *Int J Paediatr Dent*. 2004;14(3):155-66.
- Martinet M, Borradori Tolsa C, Rossi Jelidi M, Bullinger A, Perneger T, Pfister RE. [Development and assessment of a sensory-motor scale for the neonate: a clinical tool at the bedside]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2013;20(2):137-45.

Martins RFM, Lima A a. SJ, Ribeiro CCC, Alves CMC, da Silva A a. M, Thomaz EB a. F. Lower birthweight, shorter breastfeeding and lack of primary health care contributed to higher pacifier use in a birth cohort. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2018.

Mauch CE, Scott JA, Magarey AM, Daniels LA. Predictors of and reasons for pacifier use in first-time mothers: an observational study. *BMC Pediatr*. 2012;12:7.

McGrath JM, Braescu AVB. State of the science: feeding readiness in the preterm infant. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2004;18(4):353-68; quiz 369-70.

McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the Relative Risk in Cohort Studies and Clinical Trials of Common Outcomes. *Am J Epidemiol*. 2003;157(10):940-3.

Miller JL, Sonies BC, Macedonia C. Emergence of oropharyngeal, laryngeal and swallowing activity in the developing fetal upper aerodigestive tract: an ultrasound evaluation. *Early Hum Dev*. 2003;71(1):61-87.

Miller JL, Macedonia C, Sonies B. Sex differences in prenatal oral-motor function and development. *Dev Med Child Neurol*. 2007;48(6):465-70.

Mistry S, Hamdy S. Neural control of feeding and swallowing. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(4):709-28, vii-viii.

Modéer T, Odenrick L, Lindner A. Sucking habits and their relation to posterior cross-bite in 4-year-old children. *Scand J Dent Res*. 1982;90(4):323-8.

Moss ML, Rankow RM. The Role of the Functional Matrix in Mandibular Growth. *Angle Orthod*. 1968;38(2):95-103.

Moss ML. The differential roles of periosteal and capsular functional matrices in oro-facial growth. *Rep Congr Eur Orthod Soc*. 1969;193-205.

Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 4. The epigenetic antithesis and the resolving synthesis. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 1997;112(4):410-7.

Nargoizian C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. *Pediatr Anesth*. 2004;14(1):53-9.

Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.

North Stone K, Fleming P, Golding J. Socio-demographic associations with digit and pacifier sucking at 15 months of age and possible associations with infant infection. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood*. *Early Hum Dev*. 2000;60(2):137-48.

Obwegeser HL, Luder HU. Clinical experience regarding the influence of the condyle on the growth of the mandible. In: Mandibular Growth Anomalies. Berlin, Heidelberg: Springer Heidelberg, Inc; 2001 ; pp.49-135.

Olsen JA, Inglehart MR. Malocclusions and perceptions of attractiveness, intelligence, and personality, and behavioral intentions. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2011;140(5):669-79.

OMS (WHO). The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67208/WHO\\_NHD\\_01.08.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67208/WHO_NHD_01.08.pdf)

Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.

Parkes J, Hill N, Platt MJ, Donnelly C. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(12):1113-9.

Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr*. 2020;9(Suppl 1):S125-35.

Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med*. 2015;372(4):331-40.

Paulsson L, Bondemark L, Söderfeldt B. A systematic review of the consequences of premature birth on palatal morphology, dental occlusion, tooth-crown dimensions, and tooth maturity and eruption. *Angle Orthod*. 2004;74:269-79.

Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3448.

Pierrat V, Coquelin A, Cuttini M, Khoshnood B, Glorieux I, Claris O, et al. Translating Neurodevelopmental Care Policies Into Practice: The Experience of Neonatal ICUs in France- The EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2016;17(10):957-67.

Pinelli J, Symington A. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001071.

Procter AM, Lether D, Oliver RG, Cartlidge PH. Deformation of the palate in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(1):F29-32.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Concepts of growth and development. In: Proffit WR, ed. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, Inc.; 2019; pp.18-60.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Concepts of growth and development. In: Proffit WR, ed. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, Inc.; 2019; pp.20.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Concepts of growth and development. In: Proffit WR, ed. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, Inc.; 2019; pp.18-60.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Concepts of growth and development. In: Proffit WR, ed. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, Inc.; 2019; pp.35.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Concepts of growth and development. In: Proffit WR, ed. Contemporary orthodontics. St Louis: Mosby Inc.; 2019; pp.36.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Malocclusion and dentofacial deformity in temporary society. In: Proffit WR, ed. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, Inc.; 2019; pp.2-13.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Combined surgical and orthodontic treatment. In: Proffit WR, ed. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, Inc.; 2019; pp.694.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Orthodontic diagnosis: the problem-oriented approach. In: Proffit WR, ed. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, Inc.; 2019; pp.140-208.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Orthodontic diagnosis: the problem oriented approach. In: Proffit WR, ed. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, Inc.; 2019; pp.140-208.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Orthodontic diagnosis: the orthodontic diagnosis: the problem-oriented approach. In: Proffit WR, ed. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, Inc.; 2019; pp.201.

Proffit WR, Fields HW, Larson BE, Sarver DM. Orthodontic diagnosis: the problem oriented approach. In: Proffit WR, ed. Contemporary Orthodontics. St Louis: Mosby, Inc.; 2019; pp.140-208.

Ratynski N, Jouquan J, Sizun J. [Strategies for the NIDCAP implementation]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. 2009;16(6):830-2.

- Rees S, Inder T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Hum Dev.* 2005;81(9):753-61.
- Roosenboom J, Hens G, Mattern BC, Shriver MD, Claes P. Exploring the Underlying Genetics of Craniofacial Morphology through Various Sources of Knowledge. *BioMed Res Int.* 2016;2016:e3054578.
- Rubin DB. In: *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.; 1987:i-xxix.
- Rubin DB. Multiple Imputation after 18+ Years. *J Am Stat Assoc.* 1996;91(434):473-89.
- RUBIN DB. Inference and missing data. *Biometrika.* 1976;63(3):581-92.
- Rubin DB, Schenker N. Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat Med.* 1991;10(4):585-98.
- Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9608):261-9.
- Sánchez-Molins M, Grau Carbó J, Lischeid Gaig C, Ustrell Torrent JM. Comparative study of the craniofacial growth depending on the type of lactation received. *Eur J Paediatr Dent.* 2010;11(2):87-92.
- Santos SA dos, Holanda ALF de, Sena MF de, Gondim LAM, Ferreira MAF. Nonnutritive sucking habits among preschool-aged children. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85(5):408-14.
- Saurel-Cubizolles MJ. Santé périnatale des femmes étrangères en France. [Internet]. Disponible sur: [https://solipam.fr/IMG/pdf/BEH\\_2012-01-17.pdf](https://solipam.fr/IMG/pdf/BEH_2012-01-17.pdf)
- Seaman SR, White IR. Review of inverse probability weighting for dealing with missing data. *Stat Methods Med Res.* 2013;22(3):278-95.
- Seow WK. Effects of preterm birth on oral growth and development. *Aust Dent J.* 1997;42(2):85-91.
- Sexton S, Natale R. Risks and benefits of pacifiers. *Am Fam Physician.* 2009;79(8):681-5.
- Skinner C, Mason B. Weighting in the regression analysis of survey data with a cross-national application. *Can J Stat.* 2012;40(4):697-711.
- Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001149.

Sperber GH, Early embryonic development. In:BC Decker, Craniofacial Development. Hamilton:London, Inc.; 2001; pp.11-31.

Spiegelman D, Hertzmark E. Easy SAS Calculations for Risk or Prevalence Ratios and Differences. *Am J Epidemiol.* 2005;162(3):199-200.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56.

Stutzmann JJ, Petrovic AG. Role of the lateral pterygoid muscle and meniscotemporomandibular frenum in spontaneous growth of the mandible and in growth stimulated by the postural hyperpropulsor. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod.* 1990;97(5):381-92.

Tamura Y, Horikawa Y, Yoshida S. Co-ordination of tongue movements and peri-oral muscle activities during nutritive sucking. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(6):503-10.

Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):374.e1-9.

Textor J, Hardt J, Knüppel S. DAGitty: A Graphical Tool for Analyzing Causal Diagrams. *Epidemiology.* 2011;22(5):745.

Torchin H, Ancel PY, Jarreau PH, Goffinet F. Épidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2015;44(8):723-31.

Tsukamoto M, Hitosugi T, Yamanaka H, Yokoyama T. Bifid epiglottis, high-arched palate, and mental disorder in a patient with Pallister–Hall syndrome. *Indian J Anaesth.* 2018;62(10):825-7.

Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007;4(10):e297.

Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2009;9(1):1-10.

van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HLM, Baerts W, von Weissenbruch M, Duijsters C, et al. Hearing Loss by Week of Gestation and Birth Weight in Very Preterm Neonates. *J Pediatr.* 2015;166(4):840-843.e1.

van Limborgh J. The role of genetic and local environmental factors in the control of postnatal craniofacial morphogenesis. *Acta Morphol Neerl Scand.* 1972;10(1):37-47.

Vázquez-Casas I, Sans-Capdevila O, Moncunill-Mira J, Rivera-Baró A. Prevalence of sleep-related breathing disorders in children with malocclusion. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(6):e555-60.

Viggiano D, Fasano D, Monaco G, Strohmeier L. Breast feeding, bottle feeding, and non-nutritive sucking; effects on occlusion in deciduous dentition. *Arch Dis Child*. 2004;89:1121-1123.

Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):110-24.

Wambach K, Riordan J. Anatomy and physiology of lactation. In: *Breastfeeding and Human Lactation*. Burlington, VA:Jones & Bartlett Learning, Inc.; 2016; pp.100-111.

Warren JJ, Bishara SE. Duration of nutritive and nonnutritive sucking behaviors and their effects on the dental arches in the primary dentition. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2002;121(4):347-56.

Westrup B. Family-Centered Developmentally Supportive Care. *NeoReviews*. 2014;15(8):e325-35.

White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30(4):377-99.

Wolke D, Söhne B, Ohrt B, Riegel K. Follow-up of preterm children: important to document dropouts. *Lancet Lond Engl*. 1995;345(8947):447.

Woolridge MW. The 'anatomy' of infant sucking. *Midwifery*. 1986;2(4):164-71.

Zardetto CG del C, Rodrigues CRMD, Stefani FM. Effects of different pacifiers on the primary dentition and oral myofunctional structures of preschool children. *Pediatr Dent*. 2002;24(6):552-60.

Zeger SL, Liang KY. Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes. *Biometrics*. 1986;42(1):121-30.

Zhang J, Yu KF. What's the Relative Risk? A Method of Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes. *JAMA*. 1998;280(19):1690-1.

Ziegler A, Kastner C, Blettner M. The Generalised Estimating Equations: An Annotated Bibliography. *Biom J*. 1998;40(2):115-39.