

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4667

Association entre caractéristiques néonatales et âge gestationnel d'autonomie alimentaire chez le grand prématuré

Etudiant

Brun Grégoire

Tuteur

Giannoni Eric
Dpt de néonatalogie

Co-tuteur

Bickle-Graz Myriam
Dpt de néonatalogie

Expert

Nydegger Andreas
Dpt de pédiatrie

Lausanne, 12.12.17

Association entre caractéristiques néonatales et âge gestationnel d'autonomie alimentaire chez le grand prématuré

Grégoire Brun, Eric Giannoni, Myriam Bickle-Graz

INTRODUCTION

En Suisse en 2015, 7.1% des naissances étaient prématurées (naissance avant 37 semaines aménorrhée), 0.7% des enfants étaient nés grands prématurés (naissance de 28 à 31^{6/7}SA) et 0.3 % extrêmes prématurés (<28SA)(1). Alors que les nouveau-nés à terme sains ont la capacité de téter (2) et de coordonner succion, déglutition et respiration, les grands et extrêmes prématurés n'ont pas cette capacité à la naissance (3–5). Cette capacité à se nourrir exclusivement au sein ou au biberon de manière complète et viable, c'est-à-dire avec un apport de lait en quantité suffisante et de sans occasionner d'effets secondaires comme des épisodes de broncho-aspiration, définit l'autonomie alimentaire (2). Dans le cas où ce temps d'acquisition se prolonge, on parle de dysoralité (2). Il n'existe néanmoins pas dans la littérature de consensus sur la durée ou l'âge à partir de laquelle on parle de dysoralité.

Certains de ces patients nécessitent par ailleurs une nutrition parentérale avant l'alimentation entérale par sonde (6), ce qui pourrait avoir un impact sur l'acquisition de l'autonomie alimentaire.

Conséquences de la dysoralité

L'autonomisation alimentaire est un critère important pour le retour à domicile des nouveau-nés (7,8), ce qui explique la proportionnalité entre le temps pour atteindre une nutrition autonome et la durée de séjour hospitalier chez des enfants prématurés (9). Par conséquent une longue période jusqu'à l'acquisition de l'autonomie alimentaire est susceptible d'augmenter les coûts d'hospitalisation (10,11), mais aussi l'occurrence de complications iatrogènes (infections nosocomiales etc.) et de la dysoralité. En effet, bien que la nutrition entérale par sonde soit nécessaire en cas d'incapacité à téter, elle implique un certain nombre de complications potentielles dont certaines peuvent engager le pronostic vital des patients : la sonde oro- ou naso-gastrique, peut par exemple aboutir dans les voies respiratoires et ainsi provoquer des pneumonies ou des pneumothorax. Des perforations de l'estomac ou de l'œsophage ont été observées. De plus une sonde naso-gastrique augmente la résistance à l'écoulement de l'air dans la cavité nasale et ainsi augmente le travail respiratoire des nouveau-nés. Enfin, une sonde oro- ou naso-gastrique peut induire une stimulation vagale menant à des épisodes de bradycardie ou d'hypopnée (12).

Les difficultés d'autonomisation alimentaire pourraient être associées à des troubles de la croissance des prématurés et de leur bon développement neurologique (13). Par ailleurs, certaines études tendent à montrer une relation statistique entre la durée de ces difficultés et les troubles alimentaires dans l'enfance (14). D'autres études montrent que la persistance de ces problèmes dans l'enfance est associée à des troubles du langage. (15,16) Ce type de patients sera ainsi susceptible de nécessiter un suivi particulier, notamment logopédique à long-terme (4).

Pour ces raisons, il est essentiel d'identifier les patients les plus à risques de développer un retard d'autonomisation alimentaire.

METHODE

Sélection des patients

Dans cette étude rétrospective, nous avons analysé les données néonatales des enfants nés grands et extrêmes prématurés (i.e. nés <32 SA) entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2015 hospitalisés dans le service de Néonatalogie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV, Lausanne). Les critères d'exclusion étaient : le refus des parents d'utiliser les données de leur enfant à des fins de recherche, le décès des patients avant d'avoir atteint l'autonomie alimentaire, la présence de pathologie congénitale entravant l'apprentissage de l'alimentation (e.g. trisomie 21).

Variables mesurées

Outcome primaire :

La variable dépendante étudiée dans cette étude est l'âge gestationnel (AG) d'autonomisation alimentaire des patients, défini comme l'âge auquel l'alimentation par sonde a été stoppée.

Variables confondantes : les variables recueillies chez les 122 patients restants sont les suivantes : l'âge gestationnel (AG) à la naissance, le sexe, le mode d'accouchement, le statut socio-économique de Largo des parents, la présence de lésions cérébrales graves (définies comme leucomalacie périventriculaire (LPV) kystique ou hémorragie parenchymateuse de grade III ou IV (17)), la durée d'alimentation parentérale, le type de lait (maternel ou non), la survenue de sepsis, la survenue d'entérocolite nécrosante, la survenue d'un canal artériel perméable (CAP) ayant nécessité un traitement médicamenteux ou chirurgical, un retard de croissance à la naissance (défini comme un poids de naissance en dessous de 2 déviations standards), le nombre de jours de ventilation mécanique, le nombre de jours de CPAP, et le z-score du poids de naissance.

Le diagnostic d'entérocolite nécrosante est considéré comme suspect lorsque le patient présente des signes cliniques évoquant cette pathologie mais que les examens radiologiques (radiologie standard) sont revenus négatifs. Si ces derniers sont positifs, on considère le diagnostic comme certain. De même, un sepsis est considéré comme suspect lorsque des signes cliniques et paracliniques sont présent, mais que les hémocultures sont négatives, et certain si les hémocultures sont positives.

Analyses statistiques

Nous avons utilisé le programme STATA® 13 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP) pour effectuer l'analyse statistique. Premièrement, nous avons réalisé des analyses descriptives simples pour les différentes variables étudiées, avec des médianes, écart inter-quartiles et étendue pour les variables continues, et des proportions pour les variables catégorielles. Puis, afin de mieux déterminer

quelles variables inclure dans le modèle de régression linéaire multivariée, nous avons séparé les patients en 2 groupes en fonction de l'âge médian d'autonomisation alimentaire pour comparer certaines de leurs caractéristiques suivant le groupe auquel ils appartiennent. Une analyse par régression linéaire univariée avec les variables catégorielles, puis continues, a été faite pour établir la relation entre les différentes variables et l'AG d'autonomisation alimentaire.

Les variables ayant une valeur $p < 0.2$ avec la régression univariée ont été utilisées pour établir un modèle de régression multivariée par « sélection descendante » (18). Pour éviter la multicollinéarité, l'âge gestationnel à la naissance a été préféré au poids de naissance, car ces variables étaient hautement corrélées. De même, la variable *durée de parentérale* a été préférée à la variable *âge gestationnel en fin de parentérale* pour la même raison, et cette dernière n'a été utilisée que pour les analyses descriptives de la population.

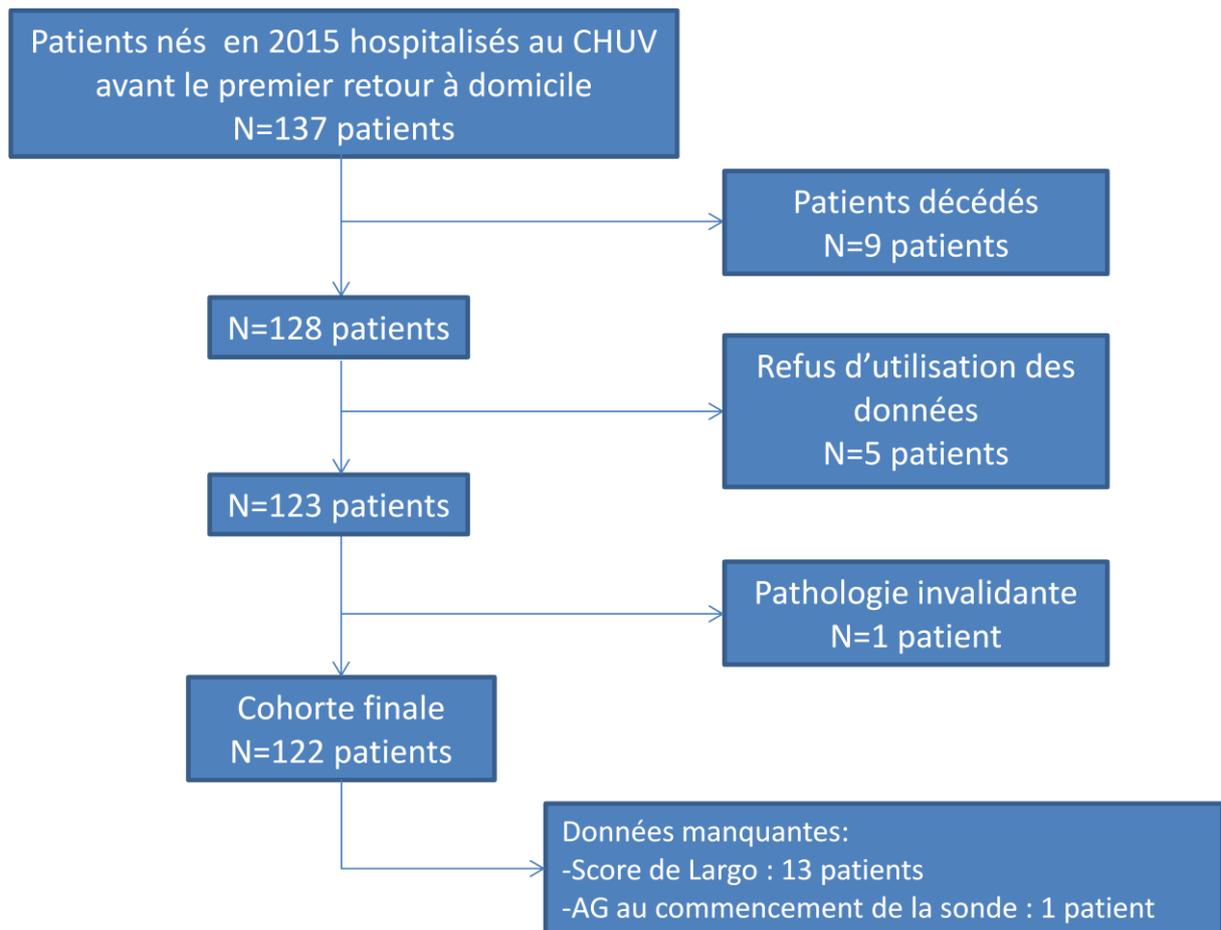
RESULTATS

Population étudiée

Cette cohorte comportait initialement les 137 patients nés à moins de 32 SA en 2015 au CHUV ou ayant transité par cet hôpital avant leur premier retour à domicile. Nous avons exclu les patients décédés avant d'avoir atteint l'autonomie alimentaire (9 patients), ceux dont les parents ont refusé l'utilisation des données à des fins de recherche (5 patients) ainsi que les patients atteints de pathologies entravant l'apprentissage de l'alimentation autonome (1 patient, trisomie 21). Cette sélection des patients est reprise dans le flowchart 1.

Données manquantes

Les patients étudiés sont nés ou ont transité par le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois avant leur premier retour à domicile et, pour certains d'entre eux, sont passés par d'autres hôpitaux avant le retour à domicile. Pour cette raison, un certain nombre de données est manquant. Le score de Largo est manquant pour 13 patients et l'AG au commencement de la sonde est manquant pour 1 patient.



Flowchart 1

Analyse statistique

Analyses descriptives

Les données descriptives (médiane, écart interquartile et étendue) pour les variables continues sont présentées dans le **tableau 1**. L'âge gestationnel médian à la naissance est de 29.7 semaines d'aménorrhée (SA). L'âge médian d'autonomisation alimentaire est de 36.9 SA.

	Médiane	IQR	Etendue
AG (SA)	29.7	(28 ; 30.9)	(23.9 ; 31.9)
Z-score du poids de naissance	-0.35	(-0.8 ; 0.15)	(-2.3 ; 1.68)
Durée ventilation mécanique (j)	0.5	(0 ; 2)	(0 ; 52)
Durée CPAP (j)	23	(6 ; 41)	(0 ; 130)
Durée parentérale (j)	7	(5 ; 12)	(0 ; 249)
AG à la fin de la parentérale (SA)	31.14	(30 ; 32.14)	(28 ; 61.6)
AG au début de l'alimentation entérale (SA)	29.7	(28 ; 30.86)	(24.3 ; 31.9)
AG à l'arrêt de la sonde (SA)	36.93	(35.71 ; 39.29)	(34.29 ; 141.1)

AG : Âge gestationnel ; SA : Semaines d'aménorrhée

Tableau 1

Le **tableau 2** montre la répartition des patients selon les variables catégorielles, ainsi que la médiane d'autonomisation alimentaire des patients en fonction de ces mêmes catégories.

	N (%)	Médiane de l'AG à l'autonomisation alimentaire	IQR
Population	122	36.9	(35.7 ; 39.3)
Sexe			
-Garçons	58 (48)	36.5	(35.6 ; 39.3)
-Filles	64 (52)	37.3	(35.9 ; 39.1)
Accouchement			
-AVB	24 (20)	35.7	(35.3 ; 36.4)
-Césarienne	98 (80)	37.3	(36 ; 39.4)
CAP traité			
-oui	23 (19)	39.29	(36.7 ; 44.1)
-non	99 (81)	36.57	(36 ; 39.3)
Sepsis			
-Absent	73 (60)	36.4	(35.6 ; 37.4)
-Suspecté	36 (30)	38	(35.7 ; 39.9)
-Prouvé	13 (10)	41.1	(39.3 ; 44.4)
Entérocolite nécrosante			
-Absente	115 (94)	36.9	(35.7 ; 38.6)
-Suspectée	3 (2)	39.3	(36 ; 4)
-Prouvée	4 (3)	47.8	(40.7 ; 59.2)
Lésions cérébrales majeures			
-Absente	112 (92)	36.8	(35.7 ; 38.8)
-Présente	10 (8)	39	(37.3 ; 42.1)
Type de lait à la sortie			
-Lait maternel	79 (65)	36.9	(35.7 ; 38.3)
-Lait artificiel uniquement	43 (35)	37.3	(35.9 ; 39.9)
Retard de croissance à la naissance			
-Oui	3 (2)	39.3	(37.6 ; 39.9)
-Non	119 (98)	36.9	(35.7 ; 39)

AVB : accouchement par voie basse ; AnG : anesthésie générale ; CAP : Canal artériel perméable

Tableau 2

Le **tableau 3** présente la répartition des variables catégorielles dans la population après dichotomisation de la cohorte selon l'âge médian d'autonomisation alimentaire (36.9 SA). On observe que le groupe ayant atteint l'autonomie alimentaire avant cette valeur médiane comporte moins de césarienne ($p < 0.001$), de CAP traité ($p = 0.011$), et de sepsis suspecté ou prouvé ($p < 0.001$). Il en va de même pour les lésions cérébrales majeures ($p = 0.048$).

	< 36.9 (%)	>=36.9 (%)	P (chi2 test)
Sexe			
-Filles	27 (42)	37 (58)	0.07
Accouchement			<0.001
-AVB	20 (83)	4 (17)	
-Césarienne	41 (42)	57 (58)	
CAP traité	6 (26)	17 (74)	0.011
Sepsis			<0.001
-Absent	49 (67)	24 (33)	
-Suspecté	12 (33)	24 (67)	
-Prouvé	0 (0)	13 (100)	
Entérocolite nécrosante			0.103
-Absente	60 (52)	55 (48)	
-Suspectée	1(33)	2 (67)	
-Prouvée	0 (0)	4 (100)	
Lésions cérébrales majeures			0.048
-Absente	59 (53)	53 (47)	
-Présente	2 (20)	8 (80)	
Type de lait à la sortie			0.57
-Lait maternel	41 (52)	38 (48)	
-Lait artificiel uniquement	20 (47)	23 (53)	
Retard de croissance à la naissance	0 (0)	3 (100)	0.079
<i>AVB : accouchement par voie basse ; CAP : Canal artériel perméable</i>			

Tableau 3

Analyses par régression

Pour l'analyse, nous avons dichotomisé les variables sepsis et entérocolite en diagnostic prouvé et suspect ou infirmé. De même, nous avons dichotomisé la variable mode d'accouchement en voie basse et césarienne, qu'elle soit sous AG ou sous péridurale. Présentés dans le **tableau 4**, les résultats de la régression linéaire univariée avec comme variable dépendante l'AG à l'autonomisation alimentaire montrent que les deux seules variables catégorielles significatives sont la présence d'un CAP ($p=0.036$) traité et le sepsis ; en effet la présence d'un sepsis prouvé versus l'absence de preuve pour un sepsis ($p<0.001$) apparaît significative. Comme montré dans le tableau, les résultats de cette analyse ne montrent pas de relation significative entre l'AG à l'autonomisation alimentaire et le genre, le mode d'accouchement, la présence de NEC, de lésions cérébrales, ni la présence de lait maternel dans la nutrition des patients. Le retard de croissance n'est pas non plus revenu significatif.

La régression linéaire univariée avec les variables continues montre des résultats significatifs pour l'AG de naissance, la durée de ventilation mécanique, la durée d'utilisation de la CPAP, la durée de la nutrition parentérale, et le niveau socio-économique (score de Largo) des

parents. En revanche on remarque dans le tableau 4 que le z-score du poids de naissance n'est pas une variable significativement corrélée à l'âge de fin de nutrition par sonde. Parmi les variables significatives, la durée de ventilation mécanique et la durée de CPAP ont les plus grandes valeurs de coefficient beta (0.62 et 0.47, respectivement) et de R² (0.38 et 0.23, respectivement).

AG fin de sonde (SA)	Coefficient (IC 95%)	Beta coefficient	R ²	P
Genre (M vs.F)	1.16 (-3.11 ; 5.44)	0.049	0.0024	0.59
Sepsis (Non ou suspect vs. Prouvé)	12.64 (6.11 ; 19.17)	0.33	0.11	<0.001
CAP (Non vs. Oui)	5.75 (-0.45; 10.8)	0.19	0.036	0.036
Accouchement (AVB vs. Césarienne)	-2.03 (-7.39 ; 3.33)	-0.068	0.0047	0.45
NEC (Non ou suspecte vs. Prouvé)	10.73 (-1.1 ; 22.57)	0.16	0.026	0.075
Lésions cérébrales (oui vs. Non)	1.98 (-5.8 ; 9.75)	0.073	0.0021	0.616
Lait Maternel (oui vs. Non)	1.81 (-2.64 ; 6.27)	0.046	0.0054	0.422
SGA vs. AGA	0.7 (-13.09 ; 14.49)	0.0091	0.0001	0.92
AG de naissance (SA)	-2.05 (-3.14 ; -0.95)	-0.32	0.1	<0.001
ZPN	-1.28 (-4.25 ; 1.68)	-0.079	0.0061	0.394
Durée ventilation mécanique (j)	0.92 (0.71 ; 1.13)	0.62	0.38	<0.001
Durée CPAP (j)	0.24 (0.16 ; 0.32)	0.47	0.23	<0.001
Durée parentérale (j)	0.14 (0.067 ; 0.22)	0.32	0.1	<0.001
Largo	1.13 (0.27 ; 2)	0.24	0.06	0.011

AVB : accouchement par voie basse ; CAP : Canal artériel perméable ; NEC : Entérocologie nécrosante ; SGA : petit poids de naissance ; AGA : poids de naissance adapté à l'âge ; ZPN : z-score du poids de naissance

Tableau 4

Nous avons établi un modèle de régression linéaire multivariée par « sélection descendante » (18) dont les résultats sont exposés dans le **tableau 5**. Il montre que les durées de ventilation mécanique, de CPAP et de nutrition parentérales ainsi que la présence d'un canal artériel perméable sont significativement associés à l'AG de naissance à l'autonomisation alimentaire. La valeur du R² ajusté est de 0.46 pour ce modèle.

AG d'autonomisation alimentaire ; R ² = 0.48 ; Adjusted R ² = 0.46. p<0.001				
	Coefficient	CI 95%	Beta Coefficient	p
Durée ventilation mécanique	1.13	(0.83 ; 1.44)	0.76	<0.001
Durée de CPAP	0.11	(0.021 ; 0.2)	0.22	0.016
NEC (Non ou suspecte vs. Prouvé)	-20.2	(-31.28 ; -9.12)	-0.3	0.001
CAP (absent vs. présent)	-7.21	(-12.1 ; -2.31)	-0.24	0.004

DISCUSSION

Le but de cette étude est d'identifier les patients les plus à risque de développer un retard d'autonomisation alimentaire. Nous avons pour cela tenté de déterminer les variables périnatales corrélées à l'AG d'autonomisation alimentaire.

Les variables associées avec l'AG à l'autonomisation alimentaire en analyse univariée sont le diagnostic de sepsis, la présence d'un CAP traité par médicament ou chirurgie, l'AG à la naissance, la durée de ventilation mécanique, la durée de CPAP, la durée de nutrition parentérale et le niveau socio-économique de Largo.

En régression linéaire multivariée, les variables significativement associées avec la variable dépendante sont la durée de ventilation mécanique, la durée de CPAP, la survenue d'entérocolite nécrosante et la présence d'un canal artériel perméable ayant nécessité un traitement médicamenteux ou chirurgical. Ce modèle explique 46% de la variance de la variable dépendante (R² ajusté = 0.46). Les patients bénéficiant d'une longue durée de VNI ou de ventilation mécanique, ceux traités pour un canal artériel persistant et ceux atteints d'une entérocolite nécrosante représentent donc une population particulièrement à risque de retard d'autonomisation alimentaire.

La durée de ventilation soit non-invasive (VNI ; ventilation par CPAP), soit invasive est significative en analyse univariée, et présente dans le modèle de régression linéaire multivariée. Dans d'autres études (20,21) les auteurs ont montré que la broncho-dysplasie pulmonaire (BDP), définie dans la population étudiée (naissance avant 32 SA) comme une nécessité d'oxygénothérapie pendant plus de 28 jours (22) était significativement corrélée avec un âge gestationnel plus important lors de l'autonomisation alimentaire. Néanmoins, la durée de ventilation mécanique et la durée de CPAP sont également des marqueurs de BDP. D'autres études confirment que ces deux variables sont corrélées au temps d'autonomisation alimentaire (23).

La présence d'un canal artériel perméable nécessitant un traitement médicamenteux ou chirurgical est également une variable significative en régression linéaire univariée comme multivariée. D'autres études ont également montré des résultats similaires (20,24). Il est probable que cette corrélation soit le reflet de l'état de santé global des patients concernés,

et ne représente pas une conséquence directe du canal artériel sur la capacité d'autonomisation alimentaire.

L'AG de naissance, la durée de parentérale, la survenue de sepsis, de même que le niveau socio-économique sont associés à l'autonomie alimentaire en univarié, mais leur effet disparaît dans les analyses multivariées. Une variable n'était pas significative en régression linéaire univariée, mais présente dans le modèle de régression linéaire multivariée ; il s'agit du diagnostic d'entérocolite nécrosante. Nous considérons donc que cette variable a une influence sur l'AG d'autonomisation alimentaire.

Résultats non-significatifs

Dans au moins une étude similaire les auteurs ont retrouvé la présence de lésions cérébrales (25) comme étant significatives pour l'AG à l'autonomisation alimentaire, ce qui n'est pas le cas dans cette étude. Ces résultats sont peut-être dus aux faibles nombre de cas rapportés dans cette cohorte pour cette variable.

Limitations de l'étude

Cette étude a le mérite de porter sur une population relativement large, qui a impliqué la majorité des grands prématurés hospitalisés en 2015 au CHUV.

Néanmoins cette étude, parce qu'il s'agit d'une étude rétrospective, est susceptible de comporter les biais inhérents à cette méthodologie.

Perspectives

Plusieurs variables d'intérêt n'ont été obtenues pour cette étude, dont le temps d'oxygénothérapie, ainsi que le temps de présence des parents, qui pourrait avoir une influence positive sur l'autonomisation alimentaire des patients (26). Les données concernant la dysplasie bronchopulmonaire vont être obtenues prochainement et nous permettront d'intégrer cette variable important dans notre analyse (20,21).

Néanmoins, ce travail de recherche montre que les pathologies pulmonaires du prématuré ont un impact important sur l'autonomisation alimentaire. Les patients bénéficiant de VNI ou de ventilation mécanique sur une longue période représentent donc une population particulièrement susceptible de développer des difficultés d'autonomisation alimentaire.

Plusieurs interventions ont été décrites dans la littérature, qui pourraient aider à raccourcir le temps d'utilisation de sonde de nutrition entérale. Des techniques de stimulation péribuccales ou orale ont été décrites pour aider à accroître l'efficacité des tétées (27). Certaines études tendent à montrer une certaine efficacité de la succion non-nutritive dans ce domaine (28).

Dans une étude, et bien que le nombre de patients ait été restreint (N=29), Simpson et al. ont montré que l'initiation de l'alimentation orale à 48h de la nutrition complète (120kcal/kg/j) par sonde au lieu d'une mise en place plus tardive pouvait avoir un impact positif sur l'autonomisation alimentaire (29).

Il peut arriver que certaines occasions de nourrir oralement un nourrisson soit manquées lors de la période critique de transition entre nutrition entérale et autonomie alimentaire. Tubbs-Cooley et al. ont défini « ces occasions manquées » comme les épisodes de nutrition

entérale qui ont eu lieu à la place d'une nutrition orale programmée, pour des raisons sans relation avec l'état de santé des patients (par exemple manque de temps des équipes soignantes). Ils ont conclu que celles-ci nuisait à l'autonomisation alimentaire des patients (30) ; une prise en charge plus rigoureuse, avec des tentatives de nutrition orale régulières et fréquentes est donc nécessaire chez tous les patients n'ayant pas atteint l'autonomie alimentaire, et pourrait être déterminante pour les patients à risque identifiés dans cette étude.

Pour certains patients, par exemple ceux nécessitant une assistance respiratoire, la marge de manœuvre pour réaliser certaines interventions est restreinte. En effet, il est de coutume d'attendre la fin de la ventilation mécanique pour mettre en place des programmes de stimulation orale. Cependant, on peut penser qu'utiliser ces méthodes de manière intensive et le plus tôt possible chez les patients concernés est susceptible d'être bénéfique pour leur oralité. Des études mesurant l'impact de telles interventions chez des prématurés à risque de dysoralité sont nécessaires pour étayer cette hypothèse.

CONCLUSION

La durée de ventilation mécanique, la durée de CPAP, le diagnostic d'entérocolite nécrosante ainsi que la présence d'un canal artériel traité sont associées à un retard d'autonomisation alimentaire chez le grand prématuré. Une prise en charge précoce et intensive, ciblée sur l'oralité, devrait être proposée à ces patients vulnérables, dans le but de raccourcir la durée d'hospitalisation et les complications iatrogènes, mais aussi les troubles persistants de l'alimentation ou du langage.

RÉFÉRENCES

1. Santé des nouveau-nés [Internet]. [cited 2017 Nov 15]. Available from: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/sante-nouveaux.html>
2. Thibault C. Orthophonie et oralité: la sphère oro-faciale de l'enfant. Issy-les-Moulineaux [France: Elsevier Masson; 2007.
3. Lau C. Development of infant oral feeding skills: what do we know? *Am J Clin Nutr.* 2016 Feb;103(2):616S–21S.
4. Barlow SM. Oral and respiratory control for preterm feeding: *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Jun;17(3):179–86.
5. Lau C. Development of Suck and Swallow Mechanisms in Infants. *Ann Nutr Metab.* 2015 Jul 24;66(5):7–14.
6. J.-F. Tolsa, A. Truttmann, E. Giannoni, V. Muehlethaler, C. Fischer, M. Roth-Kleiner. *Vademecum de néonatalogie.* 2015.

7. Committee on Fetus and Newborn. Hospital Discharge of the High-Risk Neonate. *PEDIATRICS*. 2008 Nov 1;122(5):1119–26.
8. Collins CT, Makrides M, McPhee AJ. Early discharge with home support of gavage feeding for stable preterm infants who have not established full oral feeds. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Nov 2]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003743.pub2>
9. Lau C, Bhat K, Potak D, Schanler RJ. Oral Feeding Assessment Predicts Length of Hospital Stay in Late Preterm Infants. *J Pediatr Mother Care*. 2015;1(1).
10. Johnston KM, Gooch K, Korol E, Vo P, Eyawo O, Bradt P, et al. The economic burden of prematurity in Canada. *BMC Pediatr* [Internet]. 2014 Dec [cited 2016 Sep 1];14(1). Available from: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-14-93>
11. Russell RB, Green NS, Steiner CA, Meikle S, Howse JL, Poschman K, et al. Cost of Hospitalization for Preterm and Low Birth Weight Infants in the United States. *PEDIATRICS*. 2007 Jul 1;120(1):e1–9.
12. Metheny NA, Meert KL, Clouse RE. Complications related to feeding tube placement: *Curr Opin Gastroenterol*. 2007 Mar;23(2):178–82.
13. Emond AM, Blair PS, Emmett PM, Drewett RF. Weight Faltering in Infancy and IQ Levels at 8 Years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *PEDIATRICS*. 2007 Oct 1;120(4):e1051–8.
14. Dodrill P, McMahan S, Ward E, Weir K, Donovan T, Riddle B. Long-term oral sensitivity and feeding skills of low-risk pre-term infants. *Early Hum Dev*. 2004 Jan;76(1):23–37.
15. Adams-Chapman I, Bann CM, Vaucher YE, Stoll BJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association between feeding difficulties and language delay in preterm infants using Bayley Scales of Infant Development-Third Edition. *J Pediatr*. 2013 Sep;163(3):680-685.e1-3.
16. Adams-Chapman I, Bann C, Carter SL, Stoll BJ. Language outcomes among ELBW infants in early childhood. *Early Hum Dev*. 2015 Jun;91(6):373–9.
17. Payne AH. Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low-Gestational-Age Neonates With Low-Grade Periventricular-Intraventricular Hemorrhage. *JAMA Pediatr*. 2013 May 1;167(5):451.
18. Gillaizeau F, Grabar S. Multiple regression models. *Sang Thromb Vaiss---Sang Thromb Vaiss*. 2011 Sep;(7):360–370.
19. Growth Fenton 2013 [Internet]. [cited 2017 Nov 21]. Available from: <http://peditools.org/fenton2013/>
20. Hwang Y-S, Ma M-C, Tseng Y-M, Tsai W-H. Associations Among Perinatal Factors and Age of Achievement of Full Oral Feeding in Very Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. 2013 Oct;54(5):309–14.
21. Gianni ML, Sannino P, Bezze E, Plevani L, di Cugno N, Roggero P, et al. Effect of co-morbidities on the development of oral feeding ability in pre-term infants: a retrospective study. *Sci Rep*. 2015 Nov 12;5:16603.

22. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1723–9.
23. Jadcherla SR, Wang M, Vijayapal AS, Leuthner SR. Impact of prematurity and co-morbidities on feeding milestones in neonates: a retrospective study. *J Perinatol*. 2010 Mar;30(3):201–8.
24. Park J, Knafelz G, Thoyre S, Brandon D. Factors Associated With Feeding Progression in Extremely Preterm Infants: *Nurs Res*. 2015;64(3):159–67.
25. Van Nostrand SM, Bennett LN, Coraglio VJ, Guo R, Muraskas JK. Factors influencing independent oral feeding in preterm infants. *J Neonatal-Perinat Med*. 2015 May 18;8(1):15–21.
26. Gianni ML, Sannino P, Bezze E, Comito C, Plevani L, Roggero P, et al. Does parental involvement affect the development of feeding skills in preterm infants? A prospective study. *Early Hum Dev*. 2016 Dec;103:123–8.
27. Greene Z, O'Donnell CP, Walshe M. Oral stimulation for promoting oral feeding in preterm infants. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2017 Nov 30]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009720.pub2>
28. Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2017 Nov 30]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001071.pub3>
29. Simpson C, Schanler RJ, Lau C. Early Introduction of Oral Feeding in Preterm Infants. *PEDIATRICS*. 2002 Sep 1;110(3):517–22.
30. Tubbs-Cooley H, Pickler R, Meinzen-Derr J. Missed Oral Feeding Opportunities and Preterm Infants' Time to Achieve Full Oral Feedings and Neonatal Intensive Care Unit Discharge. *Am J Perinatol*. 2014 Mar 28;32(01):001–8.