

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-183

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

RADIODIAGNOSTIC et IMAGERIE MEDICALE

par

Alexis HERNANDEZ

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2021

ÉTUDE DE LA CONFORMATION MANDIBULAIRE ET DU COMPLEXE NASO-MAXILLAIRE DANS LA MORT INATTENDUE DU NOURRISSON (MIN) ; UNE ÉTUDE CAS-TÉMOINS, MULTICENTRIQUE

Président : Monsieur le Professeur Hubert DESAL
Directeur de thèse : Madame le Docteur Mathilde DUCLOYER

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Éric FRAMPAS,
Monsieur le Professeur Pierre CORRE, Madame le Docteur Karine LEVIEUX,
Madame le Docteur Flavie SADONES

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
RESUME	9
ABREVIATIONS	10
ÉTUDE DE LA CONFORMATION MANDIBULAIRE ET DU COMPLEXE NASO-MAXILLAIRE DANS LA MORT INATTENDUE DU NOURRISSON (MIN) ; UNE ETUDE CAS-TEMOINS, MULTICENTRIQUE.....	
I. INTRODUCTION	11
FACTEURS DE RISQUE	12
RAPPELS ANATOMIQUES DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES	14
FACTEURS DE RISQUE RESPIRATOIRES	17
II. MATERIEL ET METHODE	20
1. DESIGN DE L'ETUDE.....	20
2. POPULATION	20
CAS	20
TEMOINS	21
3. RECUEIL DES MESURES	22
MANDIBULE	22
PALAIS	26
CHOANES ET PHARYNX	29
4. RECUEIL DES DONNEES CLINIQUES	31
CAS	31
TEMOINS	31
5. ANALYSES STATISTIQUES	31
III. RESULTATS	33
1. DONNEES CLINIQUES	33
CAS	33
TEMOINS	35
2. DONNEES CONFORMATIONNELLES ET ANALYSES UNIVARIEES	36
MANDIBULE	36
PALAIS	37
CHOANES, PHARYNX ET SCORE D'ETROITESSE	38
3. ANALYSES MULTIVARIEES	40
4. ANALYSES SECONDAIRES	43

IV. DISCUSSION	44
1. CONFORMATION DES VOIES AERIENNES DANS LA POPULATION DE L'ETUDE	45
2. PHYSIOPATHOLOGIE ET CORRELATION ENTRE L'ETROITESSE DES VOIES AERIENNES ET LE SAOS	46
3. CORRELATION ENTRE LE SAOS ET LA MIN	48
4. POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE.....	49
5. PERSPECTIVES	52
V. CONCLUSION.....	54
ANNEXES.....	55
BIBLIOGRAPHIE	63
SERMENT D'HIPPOCRATE	74

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Président du Jury,

Monsieur le Professeur Hubert DESAL, Professeur en Neuroradiologie – CHU de Nantes

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse. J'ai eu la chance de travailler à vos côtés au cours de mon stage en neuroradiologie et de bénéficier de vos enseignements.

Votre bienveillance en salle d'interventionnelle m'a apporté beaucoup de confiance.

Je vous témoigne toute ma reconnaissance et j'espère avoir l'occasion de travailler de nouveau à vos côtés.

A ma Directrice de Thèse,

Madame le Docteur Mathilde DUCLOYER, Radiologue et médecin légiste au CHU de Nantes

Je te remercie pour ce sujet de thèse, ainsi que pour ton accompagnement tout au long de cette année passée. Je te témoigne toute ma reconnaissance pour ton implication au CHU, ainsi que l'implication dont tu fais preuve auprès des internes.

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Éric FRAMPAS, Professeur en Imagerie médicale – CHU de Nantes

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie d'avoir été présent tout au long de mon internat, et de me donner un poste de chef de clinique dans votre service. Je vous témoigne toute ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Pierre CORRE, Professeur en Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie – CHU de Nantes

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de juger ce travail. Votre expertise sera d'une grande importance dans ce travail.

Madame le Docteur Karine LEVIEUX, Pédiatre aux urgences – CHU de Nantes

Je vous remercie de faire partie de ce jury de thèse. Je vous gratifie de toute mon admiration pour votre implication dans la prise en charge des MIN. J'espère que cette étude vous apportera de nouvelles pistes dans la compréhension des MIN et votre expertise sera d'un grand intérêt pour moi dans la poursuite de ce travail.

Madame le Docteur Flavie SADONES, Radiologue pédiatrique – CHU de Nantes

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je te remercie d'avoir été présente pour moi au cours de mes différents stages en radiopédiatrie ainsi que pour ta bienveillance. Je suis également ravi de prochainement travailler à tes côtés.

**A l'ensemble des praticiens hospitaliers,
CHU de Nantes**

A ceux qui m'ont formé en imagerie thoracique et qui ont toujours su faire preuve de la plus grande bienveillance et gentillesse envers moi, le Dr Claire Defrance et le Dr Renan Liberge. J'espère continuer à travailler à vos côtés.

A ceux qui m'ont donné envie de faire de la radiologie interventionnelle, les Docteurs Christophe Perret, Frédéric Douane, Olivier Morla et Franck Leauté.

A ceux qui m'ont enseigné l'imagerie digestive, le Professeur Éric Frampas et le Docteur Jeremy Meyer.

A ceux qui m'ont formé à la radiologie pédiatrique les Docteurs Thomas Lefrancois, Flavie Sadones et Pauline De Cambourg,

A ceux qui ont essayé de me former en imagerie ostéo-articulaire, les Docteurs Pierre-Paul Arrigoni, Nicolas Renaud, Axelle Bertrand-Vasseur, Sylvain Leviol, Nicolas Brecheteau et Romain Tiaudière.

A ceux qui m'ont appris la neuroradiologie et la neuroradiologie interventionnelle, le Professeur Hubert Desal, et les Docteurs Pierre-Louis Alexandre, Benjamin Daumas-Duport, Cédric Lenoble, Romain Bourcier, Jesus Aguilar, Elisabeth Auffray-Calvier et Alina Lintia-Gautier

A celui qui m'a toujours encadré et enseigné tout un tas de choses et surtout qui a su partager avec moi sa passion pour les prostates et l'horticulture le Docteur Arthur David. Je te remercie pour tout.

A tous les autres, vous m'avez tous appris un petit quelque chose et vous avez toujours su faire preuve de beaucoup de gentillesse, les Docteurs Alizée Gilbert, Emmanuelle Mourrain-Langlois, Anne Sophie Delemazure, Valérie Laigle-Querat, Frédérique Toulgoat, Florence Caillon.

Merci à tous pour votre bienveillance, votre gentillesse et tous ces beaux moments partagés avec vous au cours de ces 5 années d'internat.

Merci aux Docteurs Matthieu Wargny et Florian Martin pour la précieuse aide statistique.

CH de Saint-Nazaire

Merci au Docteur Caroline Vergnes, tu m'as accueilli pour mes premiers pas en radiologie, m'as conforté dans mes choix et tu as toujours fait preuve de la plus grande gentillesse. Je te suis reconnaissant.

Merci aux Docteurs Mathilde Lacour, Milène Tahora, Elodie Muraz, Marc Fribourg, Jean-Philippe Chancrin et Loic Guillemot pour ces premiers pas en radiologie.

CHU de Angers

Merci au Professeur Christophe Aubé de m'avoir accueilli dans son service d'imagerie digestive.

Merci au Docteur Jérôme Lebigot et Louis Besnier pour ces bons moments.

Merci à tous les autres pour ce semestre Covid un peu particulier.

A mes co-internes

Tout d'abord merci à toi Zoé, tu as été la première que j'ai vue en arrivant à Saint Nazaire. Je vois encore ta petite tête à côté de la barrière de l'hôpital et ce moment où je me suis dit : « elle a quand même l'air sympa ». Tu es aujourd'hui devenue une amie. Je te remercie d'avoir été là pour m'ouvrir la barrière. J'espère que nous pourrons partager encore pleins de beaux moments.

Merci à Julien, William, Clément, Théophane et Valentin pour ces 5 années d'internat vous avez toujours su être présents.

Merci à tous les autres, Marine, Charlotte, Rim, Lucie, Anaëlle, Cécile, Antoine, Vincent, Marion, Guillaume, Alexandre, Antoine, Jérôme, Irène, Théo, Geoffrey, Thibault, Pauline, Mathieu, Thomas, Nathanaël, Basile, Aude, Louis, Maureen, Paul et Adrien.

A mes amis

A mes amis de toujours,

Tout d'abord à Elorri, il est impossible pour moi de résumer en quelques lignes tout ce que tu représentes à mes yeux. Notre amitié est infaillible depuis près de 30 ans. Je te remercie d'avoir toujours su être là pour moi quelle que soit la distance qui pouvait nous séparer. Je nous souhaite le meilleur pour la suite.

A mes amis de toujours, Giulia, Lucie, Andréa, Miki et Johan, merci pour tout. Depuis tant d'années vous avez toujours su être là pour moi. Je sais que les années qui viennent seront toutes aussi incroyables à vos côtés.

A Léa, Pauline, Anaïs, Marie, Sarah, Guillaume, merci pour ces belles années de jeunesse à vos côtés.

A Patricia et Marc, Bruno et Lucie, Jean-Claude et Yolande, merci de m'avoir toujours soutenu et d'être des amis aussi fidèles à mes parents.

A mes amis de la faculté de Bordeaux et colocataires,

A Iona, tu seras toujours une amie chère à mes yeux. Tu as su être là dans les pires comme dans les meilleurs moments. J'ai hâte de te retrouver.

A Ida, Naia, Julie, Marion, Elodie, Marjolaine, Benoit, Alexa, Marion, merci pour ces années de folies.

Timothée, Charly et Thomas merci pour ces années de colocation hautes en couleurs.

A mes amis de Nantes,

A Anne-Sophie, j'ai trouvé en toi une amie fidèle et incroyable. Merci pour tous ces moments si chers partagés avec toi. Et merci pour le coup de main pour cette thèse.

A Arthur, pour tous ces bons moments passés ensemble.
A Fanny, pour ta générosité. Tu es source d'inspiration pour moi.
A Hélène, pour ta douceur et ta gentillesse.
A Félicie, pour avoir été une colocataire aussi incroyable et drôle.
A Paul, pour ta sensibilité cachée.
A Oussama, pour être un ami aussi fidèle. Tu es une personne incroyable.
A Manu, pour m'avoir tant appris sur les couteaux, les champignons et les V8.
A Célia pour avoir toujours le mot juste.
A Fred pour toujours savoir quoi faire.
A Anouck pour être toujours à mon écoute.
A Lucas pour ta convivialité.
A Adeline pour ta générosité.
A Fanny, pour me faire rire, parfois malgré toi.
A Marie, pour ta gentillesse.
A Josselin, pour ton sens de l'humour.
A Clément, pour tes pas de danse uniques.
A Camille, pour ta motivation.
A Néhémie, Julien, Louis-Marie, Agathe, Lucie, Laure, Romain et tous les autres un grand merci.

Je pourrais faire de longs paragraphes sur chacun de vous, mais pour des raisons écologiques je me limiterai. Merci à tous pour votre amitié si fidèle. J'ai trouvé en chacun de vous un petit quelque chose qui vous rend si unique, mais c'est en vous tous que j'ai trouvé une bande de copains incroyable.

Alors merci à tous pour ces soirées, ces vacances, ces bières, ces repas et pour tout le reste.

Merci à tous d'être toujours présents.

Je vous aime les copains.

Et surtout à ma Famille,

A ma mère, merci pour l'amour que tu m'as apporté durant ces 30 dernières années. Sans ton soutien je n'en serais jamais arrivé là. Tu m'as toujours permis de réaliser tous mes projets, des plus rationnels, aux moins rationnels.

A mon père, merci pour tout. Tu as toujours su quand me remettre dans le droit chemin. Tu as toujours été présent pour moi. Merci aussi pour l'amour que tu m'as apporté depuis toujours.

Je vous dois tout.

Je vous suis éternellement reconnaissant.

Je vous aime.

A ma sœur, même si nous ne sommes pas toujours d'accord sache que je t'aime profondément. Tu fais partie intégrante de moi.

La distance entre nous est difficile pour moi, mais j'espère un jour être plus près de toi.

Je t'aime petite sœur.

A Amatxi, merci de t'être occupé de moi dès mon plus jeune âge, merci d'avoir toujours été à mes côtés, merci pour tout l'amour que tu m'as donné. Tu es la plus belle personne qu'il soit.

A Aitatxi, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu. Tu es parti beaucoup trop tôt, je n'y étais pas préparé. Mais je sais que tu serais fier de moi.

Je vous aime.

A Mamie, merci de m'avoir toujours soutenu. Tu as été mon oreille la plus fidèle au cours de mes longs trajets durant de nombreuses années.

A Papi, merci d'avoir été là pour moi.

Je vous aime.

A ma Tante, merci d'avoir toujours cru en moi et surtout merci d'avoir toujours été là. Nos moments partagés sont toujours pour moi un peu comme hors du temps, comme une pause quand tout va trop vite. Je t'admire énormément.

A mon Oncle, merci pour ces moments en famille avec toi. Et puis tu es le meilleur cuisinier qu'il soit.

Je vous aime.

A Maïana et Iban,

Je ne pourrais rêver de meilleurs cousins que vous.

Vous êtes mes petits rayons de soleil et je suis fier de vous.

Je vous aime.

A ma belle Famille, Patrice, Chantale, Marie, Noémie, Paul, Charlotte, Célia, Laure, Camille, Phéno et Arnaud, je suis ravi de vous avoir rencontrés. C'est toujours un plaisir de passer du temps en votre compagnie.

A Lucie,

Merci de partager ma vie et d'être toujours là pour moi. Merci de m'avoir accompagné pendant la rédaction de cette thèse.

J'ai trouvé avec toi l'équilibre qu'il me manquait.

Je te remercie pour ces moments passés ensemble.

Nos plus belles années sont à venir.

Je nous souhaite le meilleur.

Je t'aime infiniment.

*« La médecine doit avoir le dernier mot et lutter jusqu'au bout pour empêcher que la volonté
de Dieu soit faite. »*

La vie devant soi – Romain Gary

RESUME

Objectif :

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la conformation des voies aériennes supérieures par tomodensitométrie chez les enfants ayant présenté une MIN afin de voir s'il n'existait pas une étroitesse de la filière pouvant être considérée comme un facteur de risque anatomique de MIN. L'objectif secondaire était de confirmer l'association entre la MIN et le palais ogival.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude cas-témoins, multicentrique, avec appariement de 1 cas pour 2 témoins sur le sexe et l'âge (+/- 15jours). Différentes mesures étagées des structures osseuses de la face et de la filière aérienne supérieure (choanes, palais, pharynx, mandibule) ont été réalisées et le palais a été catégorisé de type ogival ou non. Le critère de jugement principal était l'étroitesse de la filière aérienne supérieure, et le critère de jugement secondaire était la présence d'un palais ogival. Les différentes mesures ont été comparées par une régression logistique uni- puis multivariée.

Résultats :

Cent trente-deux cas ont été appariés à deux-cent soixante-huit témoins. Les enfants décédés d'une MIN présentaient une fermeture de l'angle du plancher mandibulaire (OR à 0.5 (0.35 – 0.74) ($p=0.0004$)), une fermeture de l'angulation du palais (OR à 0.71 (0.54 – 0.92) ($p=0.0096$)), un rapport largeur sur hauteur du palais plus petit en faveur d'un palais plus étroit et plus haut chez les cas (OR à 0.74 (0.56 – 0.98) ($p=0.037$)) et une diminution de la surface des choanes (OR à 0.55 (0.34 – 0.88) ($p=0.012$)). Le palais ogival était associé à la MIN de façon significative (OR à 38.84 (13.00 – 116.0) ($p<0.0001$)).

Conclusion :

Cette étude confirme l'existence d'une étroitesse de la filière aérienne supérieure à différents étages chez les enfants ayant présenté une MIN. Le palais ogival est également associé à la MIN de façon significative, pouvant alors être considéré comme facteur de risque de MIN.

ABREVIATIONS

MIN : mort inattendue du nourrisson

MSN : mort subite du nourrisson

HAS : Haute autorité de santé

OMIN : observatoire national français des MIN

TC : traumatisme crânien

CHU : centre hospitalo-universitaire

TDM : tomodensitométrie

PACS : Picture archiving and communication system

SAOS : syndrome d'apnée obstructif du sommeil

OR : odd ratio

SD : standard deviation

Étude de la conformation mandibulaire et du complexe naso-maxillaire dans la mort inattendue du nourrisson (MIN) ; une étude cas-témoins, multicentrique.

I. Introduction

La mort inattendue du nourrisson (MIN ou SUID : sudden unexpected infant death), se définit selon Fleming & al. comme « *le décès inattendu chez un enfant de moins de 1 an en bonne santé* » (1). La Haute autorité de Santé française (HAS) a repris une définition similaire avec : « *la mort survenant brutalement chez un nourrisson alors que rien dans ses antécédents connus ne pouvait le laisser prévoir* » (2).

Selon la HAS, la MIN comprend cinq entités, reprises de la définition de Fleming (3) :

- Les morts inattendues et inexplicables après investigation complète et notamment l'autopsie ; c'est-à-dire la mort subite du nourrisson (MSN ou SIDS : sudden infant death syndrom).

La MSN a été définie par Beckwith & al. comme : « *la mort subite et inattendue d'un enfant de moins de 1 an et au-delà de la période périnatale, qui reste inexplicée après une investigation approfondie, comprenant une autopsie complète et l'analyse des circonstances de la mort et de l'histoire clinique antérieure* » (4).

- Les morts survenues lors d'une pathologie aiguë qui n'avait pas été considérée comme comportant un risque vital.
- Les morts survenues lors d'une maladie aiguë et brutale évoluant depuis moins de 24h.
- Les morts résultant de conditions pathologiques préexistantes non identifiées auparavant par des professionnels de santé
- Les morts résultant de toute forme d'accident, de traumatisme ou empoisonnement.

Il faut donc bien distinguer les MIN qui restent inexplicables après investigations complètes qui appartiennent alors au groupe des MSN et sont donc un diagnostic d'élimination. En

France la définition de la MIN donnée par l'HAS inclut les enfants jusqu'à 2 ans contrairement aux sociétés anglo-saxonnes qui incluent les enfants jusqu'à l'âge de 1 an.

La MIN représente la première cause de décès au-delà de la période néonatale (> 28 jours), avec environ 400 à 500 décès par an, soit une incidence de 0,4/1000 (5). Dans la majorité des cas (50 à 70%) les décès restent inexpliqués, avec en 2013 selon le CépiDc 189 enfants décédés du syndrome de MSN, 211 de causes inconnues ou non précisées et 30 d'autres états morbides non précisés (6). Cependant, grâce aux différentes explorations et notamment à l'autopsie, qui est aujourd'hui réalisée de façon quasi systématique en France, de moins en moins de MIN restent sans étiologie ou facteur de vulnérabilité retrouvé.

En France la prise en charge des MIN, s'articule autour de l'observatoire national français des MIN (OMIN) qui regroupe 34 des 37 centres de référence répartis sur l'ensemble du territoire (5). La prise en charge des MIN en France, a fait l'objet de recommandations de l'HAS en 2007, allant de la découverte de l'enfant décédé par les premiers secours, la prise en charge de la famille, les relevés sur les lieux du décès, l'interrogatoire de la famille et d'une éventuelle tierce personne présente, jusqu'aux explorations médicales de l'enfant décédé. Le bilan des MIN est listé en **Annexe 1**. Dans la pratique courante, une étude du Dr. Levieux & *al.* montre une importante hétérogénéité de prise en charge des enfants ayant présenté une MIN dans les centres de référence en France (5). L'autopsie, la ponction lombaire et les hémocultures étaient systématiquement réalisées. En revanche, les examens d'imagerie n'étaient réalisés que dans 65,5% des cas pour les radiographies du squelette et dans seulement 58% pour la tomodensitométrie encéphalique. Une réelle amélioration de prise en charge des MIN reste donc encore à faire, et l'imagerie tient une place encore trop aléatoire qu'il va être important d'intensifier et qui devrait peut-être même devenir prépondérante, notamment avec l'apparition d'explorations IRM qui pourraient tendre à devenir systématiques (7–10).

Facteurs de risque

Bien que la pathogénie des MIN – a fortiori des MSN – reste partiellement expliquée, une origine plurifactorielle est maintenant clairement établie (11). Un des modèles le plus reconnu est celui du triple risque décrit par Filiano & *al.* (12), qui associe : une vulnérabilité

intrinsèque de l'enfant, une période critique du développement et de la régulation des systèmes autonomes (cardio-respiratoire et des cycles de veille et de sommeil) et un facteur de risque exogène déclenchant. Chez les enfants où une cause est retrouvée, ce modèle tient également sa place, l'étiologie retrouvée pouvant être soit une vulnérabilité intrinsèque de l'enfant soit une cause exogène déclenchante.

Les principaux facteurs de risque communément admis sont les suivants :

- Les facteurs liés à la mère, à la grossesse et à l'accouchement : le tabac, l'HTA chronique et gravidique, la prématurité, le retard de croissance in utéro, la grossesse gémellaire, un faible poids de naissance, la prématurité (12–15).
- Les facteurs intrinsèques à l'enfant : le sexe masculin et l'âge (16).
- Les facteurs extrinsèques à l'enfant, repris dans les recommandations de l'HAS :
 - Le tabagisme durant la grossesse et en post-natal, considéré depuis de nombreuses années comme le principal facteur de risque de MIN, avec un risque dose dépendant (17,18).
 - La position de couchage avec notamment le décubitus ventral et à moindre risque le décubitus latéral (19).
 - Le co-sleeping (partage du couchage), l'environnement de couchage et le berceau (20,21). En revanche le co-rooming (partage de chambre) serait un facteur protecteur notamment au cours des 6 premiers mois de vie (22). Ce facteur de risque a cependant certaines limites, en effet, le co-sleeping avec des pratiques encadrées telles que l'utilisation d'un coussin ou d'un lit attenant, aurait de nombreux bénéfices et tend à se rapprocher du co-rooming (23).
 - Le repérage tardif de symptômes chez le nourrisson.

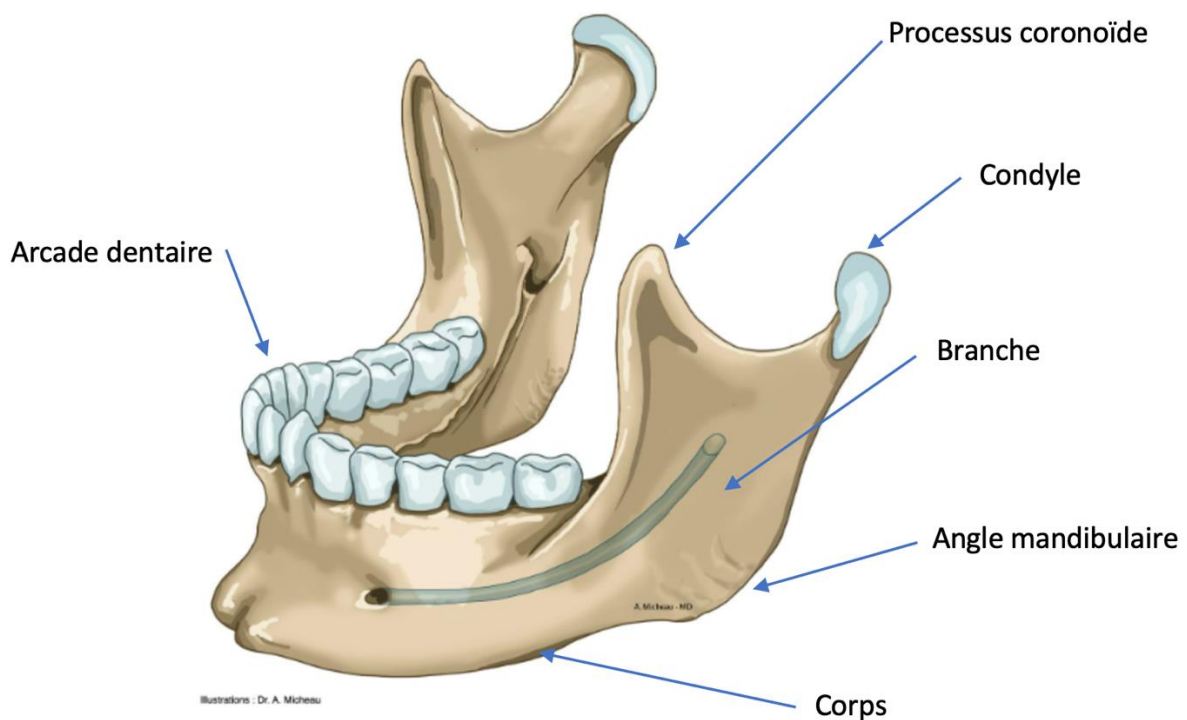
Il a par ailleurs également été montré que leur rôle était plus ou moins important en fonction de l'âge de l'enfant (24). Par exemple, le tabac tenant un rôle plus important dans les premiers mois de vie. D'autres facteurs de risque, modifiables ou non, sont aujourd'hui identifiés, Hunt & *al.* les ont listés dans une étude de 2019. Ils ont également montré le rôle, encore peu connu, de certaines prédispositions génétiques, avec des gènes concernant les différents systèmes de régulation : cardiaque, du système autonome, des transporteurs de la sérotonine ou de la réponse inflammatoire (25,26). Ces facteurs sont listés en **Annexe 2**.

Par ailleurs, des facteurs protecteurs sont largement reconnus, tel que l'allaitement maternel, la tétine, le couchage sur le dos et la vaccination. Ils ont été à l'origine de multiples campagnes de prévention au cours des dernières décennies (3,27,28).

Rappels anatomiques des voies aériennes supérieures

La mandibule se compose d'une partie horizontale incurvée (le corps), et de deux parties perpendiculaires (les branches). A l'extrémité supérieure des branches, se situent les condyles permettant l'articulation de la mandibule à la base du crâne et les processus coronoïdes permettant entre autres l'insertion du muscle temporal. L'union des branches avec le corps se fait à angle droit et définit les angles mandibulaires ou gonion. La **Figure A.1** reprend les structures osseuses d'intérêt.

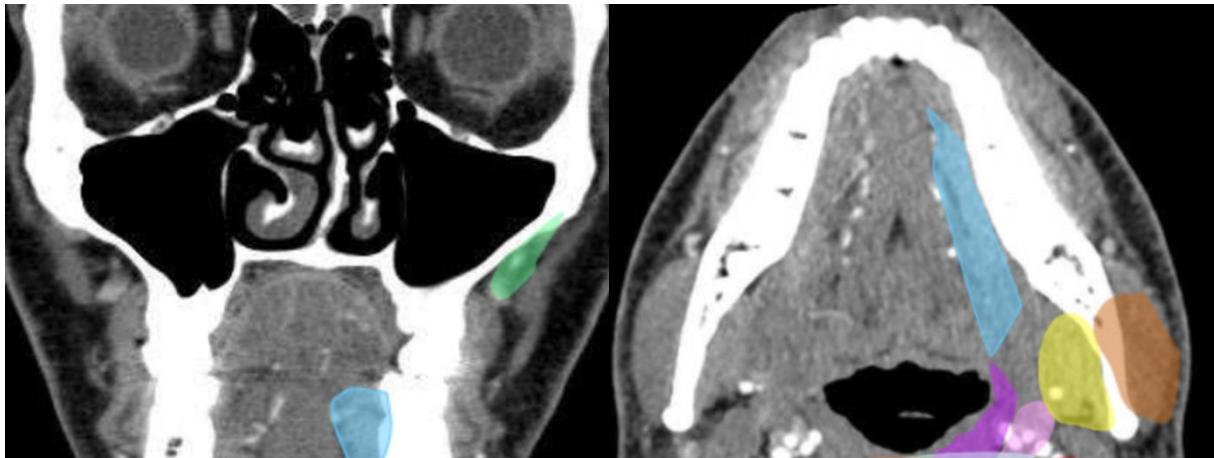
Figure A.1 : Anatomie de la mandibule



L'espace sublingual est délimité de part et d'autre par les corps mandibulaires, en avant par la réunion des héli-mandibules et en arrière par les muscles de la base de langue

(géniohyoïdien et génioglosse). Cette espace dépend donc de la longueur et de la largeur de la mandibule. Cet espace sublingual est délimité en bleu sur la **Figure A.2**.

Figure A.2 : Espace sublingual, délimité en bleu sur les coupes TDM



Le palais constitue la paroi supérieure de la cavité buccale. Il est constitué d'une partie dure, les 2/3 antérieurs, et d'une partie molle, le 1/3 postérieur, se terminant par le voile du palais. Le palais osseux ou palais dur est formé par la réunion des lames horizontales, des os maxillaires et des os palatins. Il est délimité en avant et sur les côtés par les arcades dentaires. Le vomer est un os médian perpendiculaire au palais dur. L'anatomie de base est reprise dans la **Figure A.3**. Dans cette étude, il a été différencié les mesures :

- du palais dans sa globalité, incluant les arcades dentaires ;
- et du palais dur médian, situé en arrière du foramen incisif, constitué par les processus palatins des os maxillaires, les os palatins et surmontés du vomer.

La distinction est schématisée dans la **Figure A.4**.

Figure A.3 : Anatomie du palais, vue sagittale

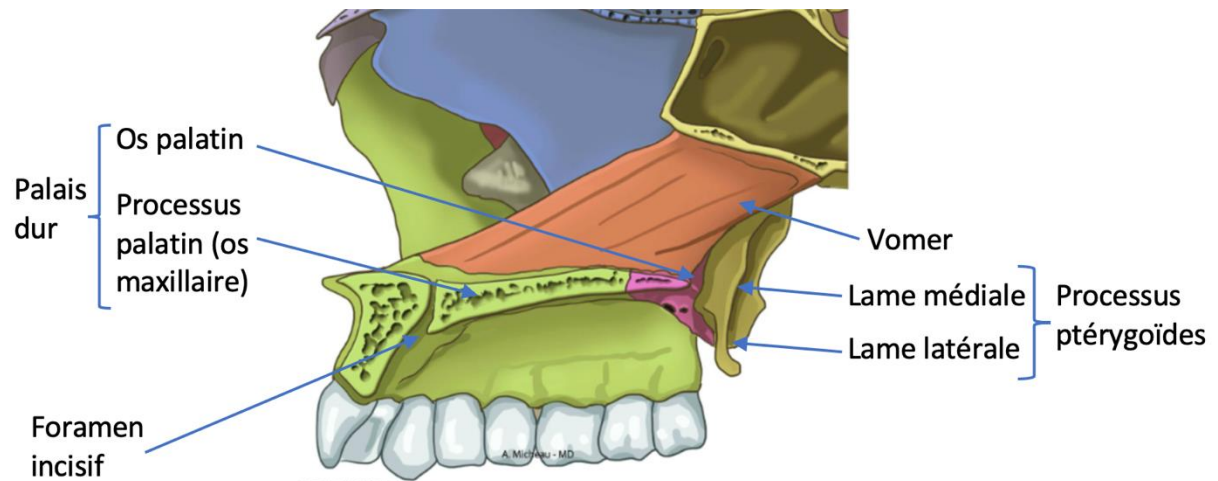
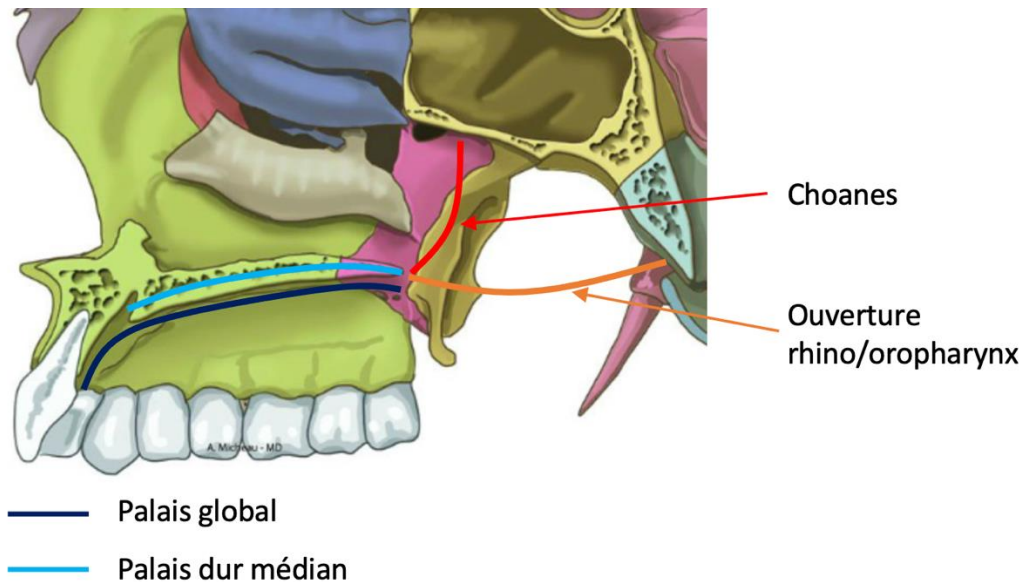
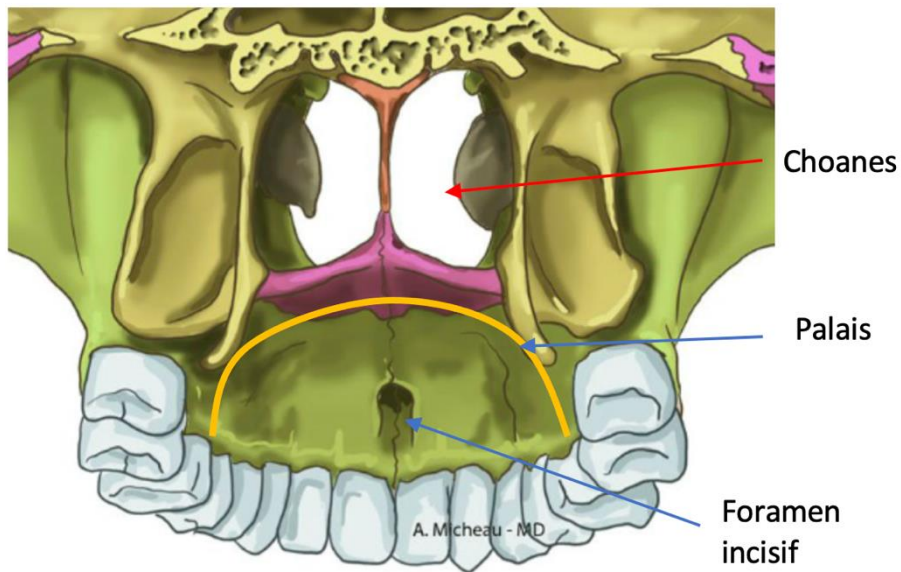


Figure A.4 : Anatomie du palais dur médian versus du palais dans sa globalité, vue sagittale



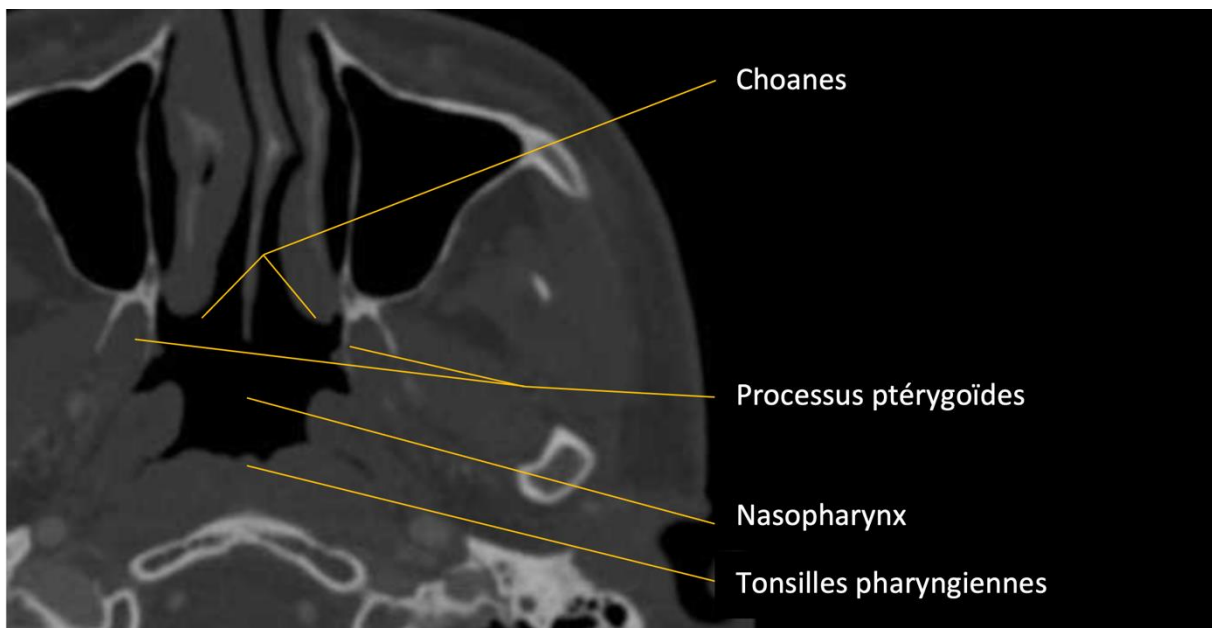
Les choanes définissent les orifices postérieurs internes ouvrant les fosses nasales sur le rhinopharynx. La ligne horizontale passant par le palais dur et le voile du palais délimite le rhinopharynx et l'oropharynx. Les choanes sont identifiées dans les **Figures A.5** et **A.6**.

Figure A.5 : Vue postérieur du palais et des choanes



Les processus ptérygoïdes - et plus précisément les lames médiales - délimitent de façon latérale le nasopharynx avec les muscles tenseurs et élévateurs du voile du palais.

Figure A.6 : Anatomie scanographique du nasopharynx



Facteurs de risque respiratoires

L'implication du système respiratoire dans la survenue du décès est déjà suspectée et documentée (29–31). Au cours des autopsies, il est fréquemment retrouvé des signes évocateurs d'asphyxie, comme des anomalies parenchymateuses pulmonaires, une congestion viscérale et pulmonaire et des pétéchies séreuses, qui ne sont pas retrouvées

chez les enfants décédés d'une autre étiologie. Dans une étude de Hunt & *al.*, il serait retrouvé dans presque deux tiers des cas des signes d'hypoxie chronique sur l'analyse microscopique du parenchyme cérébral. Selon une étude de Jones & *al.* l'analyse du LCR retrouve une augmentation de la concentration de VEGF (vascular endothelial growth factor) chez les enfants ayant présenté une MIN, signant une hypoxie ayant précédé le décès (25,32,33).

Une étude de 2012 de l'équipe du Dr. Rambaud & *al.* a comparé la conformation des voies aériennes supérieures chez les enfants ayant présenté une MSN durant leur sommeil à une cohorte d'enfants suivis pour un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS), et a montré des caractéristiques similaires entre les deux groupes. Il existait une étroitesse du complexe naso-maxillaire – avec un palais haut et étroit, également appelé palais ogival – avec ou sans rétroposition de la mandibule et des voies aériennes apparaissant globalement étroites. Cette étroitesse des voies aériennes supérieures serait associée, chez certains enfants, à une histoire clinique évocatrice de syndrome obstructif au cours du sommeil présente depuis plusieurs mois ou années (34). Ces facteurs de risque anatomiques pourraient être déterminés tôt dans la vie, certains présentant possiblement un caractère familial (35–37). Des études plus récentes font également suspecter un lien étroit entre la MIN et de potentiels troubles respiratoires obstructifs au cours du sommeil (38–40).

L'apnée obstructive du sommeil (SAOS) de l'enfant, a été décrite pour la première fois par Christian Guilleminault & *al.* en 1976 (41,42). Ils ont par la suite décrit un phénotype facial à risque de troubles ventilatoires du sommeil, associant une rétroposition mandibulaire, un menton étroit, une face longue dite adénoïdienne, un palais ogival et une hyperdivergence mandibulaire (43). Par la suite, plusieurs variantes anatomiques à risque de troubles obstructifs ont été décrites. Concernant le complexe mandibulaire, la diminution de la longueur mandibulaire est corrélée à la sévérité du trouble obstructif (44). La rétro-mandibulie, une malposition linguale, des troubles de l'articulé dentaire ou encore une macroglossie sont également à risque (45). Concernant le palais, on retient l'étroitesse, l'augmentation de la hauteur et l'angulation fermée du palais, ou encore une rétro-maxillie (46). Enfin, une déviation de la cloison nasale peut également être associée à un trouble ventilatoire du sommeil. Il existe donc des phénotypes particuliers dans le SAOS (47,48).

Dans l'hypothèse du triple risque de Filiano & *al.*, ces anomalies morphologiques pourraient intervenir comme un facteur de vulnérabilité, ajoutées aux autres facteurs de risque déjà connus. D'une part en s'associant à l'immaturation des systèmes de contrôle cardio-respiratoire pendant les 6 premiers mois de vie (49). D'autre part en constituant un terrain sensible aux infections ORL intercurrentes, favorisant ainsi l'obstruction aiguë des voies aériennes supérieures (50–52). D'autres facteurs extrinsèques peuvent se surajouter, notamment les facteurs de risque liés au couchage et les infections respiratoires, intervenant ainsi comme de potentiels facteurs déclenchants. Il est donc désormais communément admis que les MIN sont multifactorielles, et les troubles respiratoires tiennent un rôle clairement identifié aussi bien en tant qu'étiologie de la MIN qu'en tant que facteur de risque.

C'est sous tendu par ces hypothèses que cette étude a cherché à trouver de potentiels facteurs de risque de MIN, en se basant sur l'évaluation scanographique de la mandibule et du complexe naso-maxillaire chez les enfants ayant présenté une MIN comparativement à une population générale d'enfants. L'objectif principal a été de montrer s'il n'existait pas une étroitesse de la mandibule et du complexe naso-maxillaire, pouvant ainsi être considérée comme un potentiel facteur de risque de MIN. L'objectif secondaire a été de confirmer une étude préalable, montrant que le palais ogival – c'est-à-dire haut et étroit – peut être considéré comme un facteur de risque de MIN, et s'il pouvait être un bon élément pouvant faire suspecter une anomalie plus globale de la filière aérienne supérieure.

II. MATERIEL ET METHODE

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins, multicentrique : CHU (centre hospitalo-universitaire) de Nantes, Toulouse et Rennes. Les examens ont été réalisés dans le cadre du bilan initial de prise en charge des MIN, après consentement des parents ou dans un cadre médico-légal. Concernant les imageries des CHU de Toulouse et de Rennes, l'autorisation de traitement des imageries a été donnée par les centres en question.

2. Population

Cas

Critères d'inclusion :

Tous les enfants pris en charge dans le cadre d'une MIN dans les CHU de Nantes, Toulouse et Rennes :

- Nantes : enfants pris en charge de 2008 à 2020, correspondant à la période dont les imageries étaient disponibles sur le PACS (Picture archiving and communication system) du CHU.
- Rennes : enfants pris en charge de 2005 à 2016, correspondant à la période dont les imageries étaient disponibles jusqu'à leur date de récupération.
- Toulouse : enfants pris en charge de 2008 à 2017, correspondant également à la période dont les imageries étaient disponibles jusqu'à leur date de récupération.

Critères d'exclusion :

- Enfants âgés de plus de 13 mois afin de répondre à la définition anglo-saxonne communément admise dans la littérature scientifique.
- Absence d'exploration encéphalique réalisée lors de la prise en charge ou exploration maxillo-faciale incomplète.
- Images scanner non disponibles.

Les enfants dont l'exploration de la mandibule était incomplète n'ont pas été exclus si l'exploration du palais avait été réalisée.

Témoins

Les témoins ont été inclus de façon mono-centrique (CHU de Nantes), par screening du PACS du CHU de Nantes, avec pour objectif un appariement de 1 cas pour 2 témoins, sur le sexe et l'âge (± 15 jours).

Critères d'inclusion :

- Enfants âgés de moins de 12 mois révolus.
- Enfants ayant bénéficié d'une TDM (Tomodensitométrie) encéphalique entre 2008 et 2020.

Critères de non inclusion :

- Exploration maxillo-faciale incomplète.
- Examen présentant trop d'artéfacts liés aux mouvements de l'enfant et limitant ainsi la réalisation de mesures correctes.
- TDM demandée dans un contexte d'une prématurité <34 SA en raison de l'absence de cas présentant une prématurité inférieure à 34SA.
- Enfants pris en charge pour malaise grave ou arrêt cardio-respiratoire.
- Enfants ayant présenté une MIN ultérieurement.
- TDM réalisée dans le cadre du bilan d'une anomalie malformative syndromique, d'une maladie génétique pouvant induire des anomalies morphologiques notamment cranio-faciales ou d'une pathologie oncologique.

Critères d'exclusions :

- La présence d'une pathologie tumorale bénigne ou maligne modifiant les rapports anatomiques.
- Un traumatisme crânien entraînant une modification des rapports anatomiques osseux (liée notamment à des fractures du massif facial) et limitant ainsi la réalisation de mesures correctes.

Règles d'appariement :

En cas de plusieurs témoins pouvant être appariés avec un cas, nous avons privilégié (critères de sélection dans l'ordre hiérarchique d'application) :

- Les enfants dont la demande d'examen était liée à un facteur tiers (traumatisme, infection ORL ou fièvre).
- Les scanners dont l'exploration présentait le moins d'artéfacts liés aux mouvements.
- Les enfants dont l'âge était le plus proche de celui du témoin.

A noter que lorsqu'un enfant avait un scanner dans un contexte traumatique ou infectieux, même si dans ses antécédents il existait une malformation, une prématurité ou encore une anomalie génétique, il n'était pas exclu car la demande de la TDM était pour un motif distinct.

3. Recueil des mesures

L'ensemble des mesures a été réalisé sur une console de visualisation Carestream PACS (Vue de Carestream version 12.1.6.1005) du CHU de Nantes, avec une analyse en double oblique et dans les plans de coupe définis ci-après. L'ensemble des mesures a été effectué sur les structures osseuses. L'ensemble des scanners disponibles était acquis en coupes millimétriques (1mm ou 1,25mm). La réalisation des mesures a été effectuée par un seul observateur sur l'ensemble des cas et des témoins, sur coupes natives. Les mesures sont exprimées en millimètres (mm) pour les longueurs et degrés (°) pour les angles.

L'étroitesse de la filière aérienne supérieure a été évaluée par mesure de la largeur des choanes, la largeur du palais à différents niveaux, la largeur des processus ptérygoïdes, la largeur mandibulaire au niveau des condyles et des angles mandibulaires. La présence d'un palais ogival a été évaluée de manière visuelle et par différentes mesures du palais (hauteur, largeur, et angulation) dans différents plans.

Mandibule

- Plan sagittal strict (**Figure B.1**) :
 - Longueur du corps mandibulaire au niveau du plancher de la mandibule (de l'angle mandibulaire à la face antérieure du corps) (1).
 - Hauteur de la branche mandibulaire (de l'angle mandibulaire au milieu du condyle) (2).
 - Hauteur du processus coronoïde (de l'angle mandibulaire à l'extrémité supérieure du processus coronoïde) (3).

- Angle formé par l'axe du corps mandibulaire et l'axe des branches mandibulaires (4).
- Angle formé par l'axe du corps mandibulaire et l'axe des processus coronoïdes (5).

Figure B.1 : Plan sagittal de la mandibule



- Plan axial de la mandibule (**Figures B.2, B.3 et B.4**) :
 - Angle formé par les axes des hémicorps mandibulaires en passant par les 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} bourgeons dentaires des cadrans 3 et 4 (6).
 - Largeur entre les angles mandibulaires (mesurée à leur face interne) (7).
 - Angle du plancher mandibulaire, traduisant l'ouverture postérieure du plancher de la mandibule (entre les deux angles mandibulaires et la face

postérieure de la symphyse mandibulaire), et délimitant l'espace sublingual (8).

- Largeur inter condylienne (à leur face la plus interne) (9).

Figure B.2 : Plan axial des corps

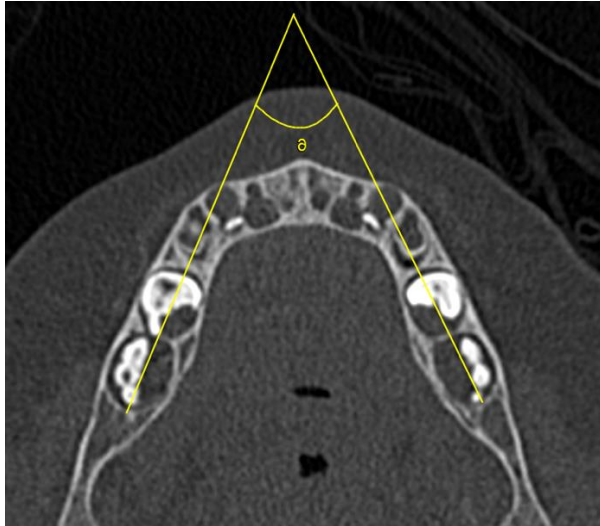


Figure B.3 : Plan axial du plancher

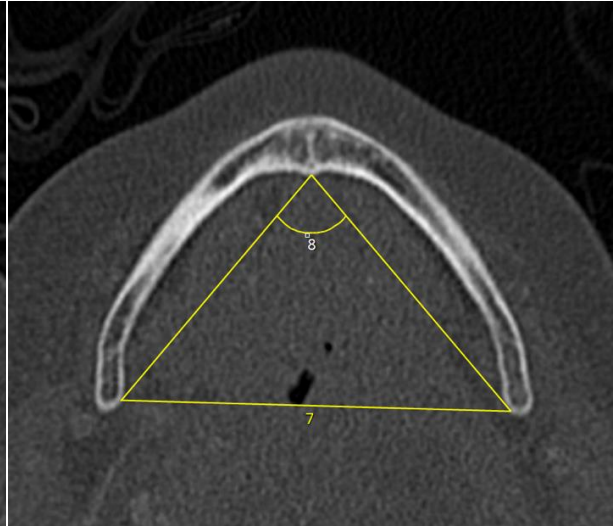


Figure B.4 : Plan axial passant par les condyles



Pour la mandibule il a ensuite été calculé :

- La longueur totale de la mandibule : longueur du corps (1) + hauteur de la branche mandibulaire (2).
- La longueur mandibulaire projetée (1bis) : longueur du corps (1) + longueur projetée de la branche mandibulaire sur le plan de la longueur mandibulaire.

(Figure B.5)

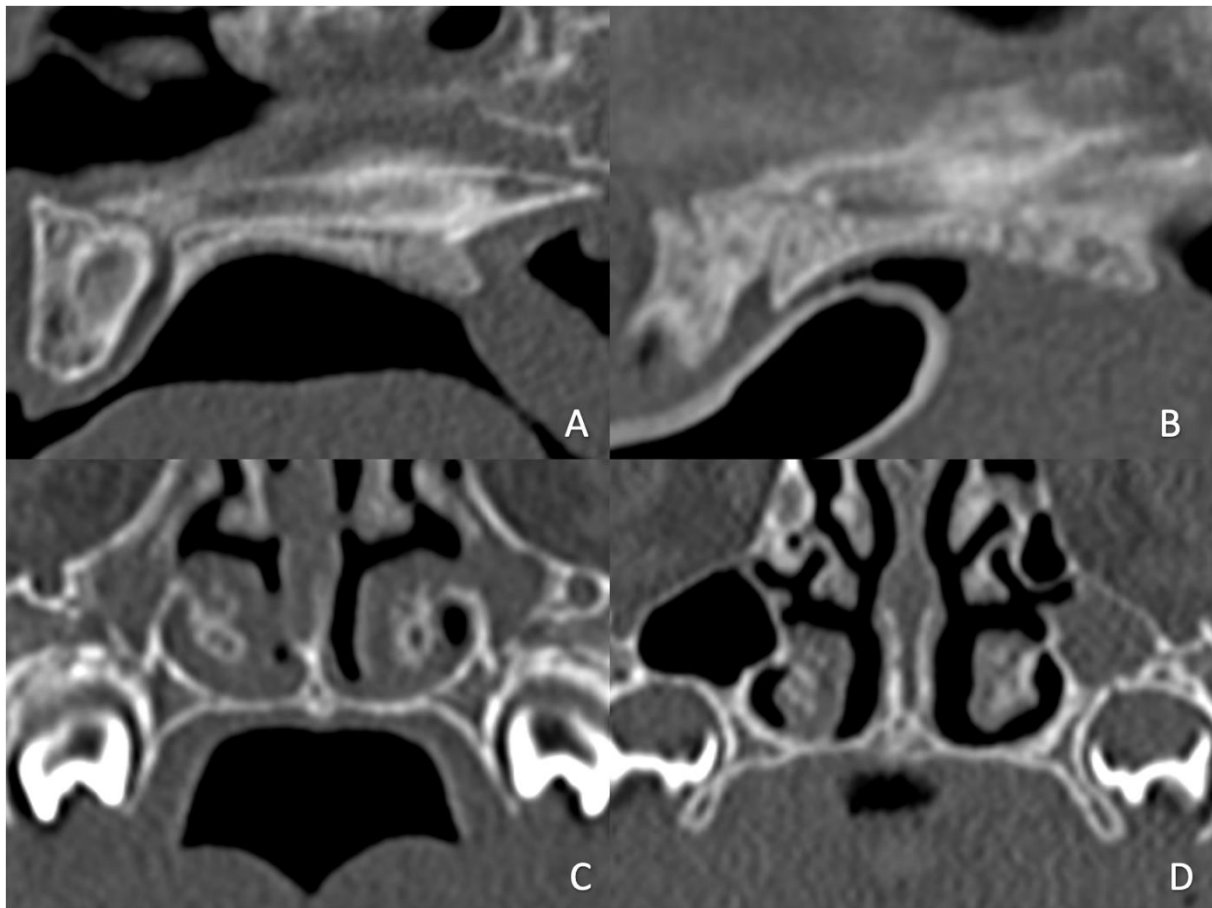
Figure B.5 : Plan sagittal de la mandibule (longueur projetée)



Palais

La présence ou non d'un palais ogival, évaluée sur l'aspect visuel du palais, a été recueillie. La **Figure B.6** illustre un palais dont l'aspect est jugé ogival (Fig. A et C) et un palais dont l'aspect apparaît normal (Fig. B et D).

Figure B.6 : Illustration d'un palais jugé ogival et d'un palais jugé normal.



A : palais ogival dans un plan sagittal

B : palais non ogival dans un plan sagittal

C : palais ogival dans un plan coronal

D : pas non ogival dans un plan coronal

- Plan sagittal strict (**Figures B.7 et B.8**) :
 - Longueur (10), hauteur (11) et angle du palais (12) (de la face postérieure de la portion alvéolaire de l'os maxillaire à la portion postérieure de la lame horizontale de l'os palatin).
 - Longueur (13), hauteur (14) et angle du palais médian (15) (de l'arrière du foramen incisif à la portion postérieure de la lame horizontale de l'os palatin).

Figure B.7 : Plan sagittal du palais

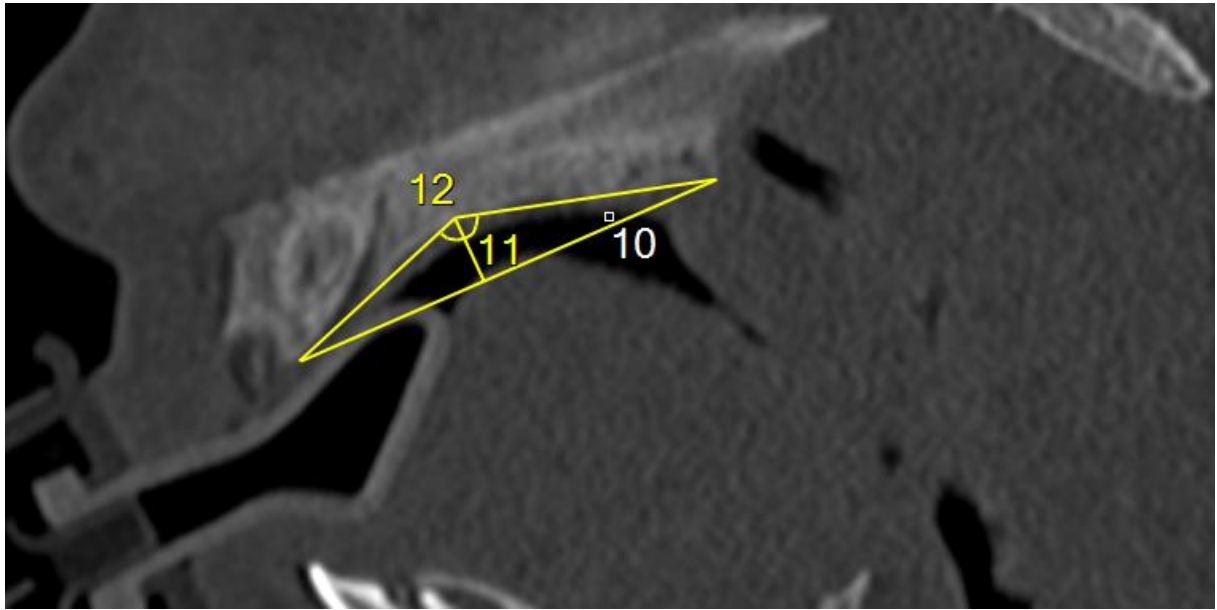
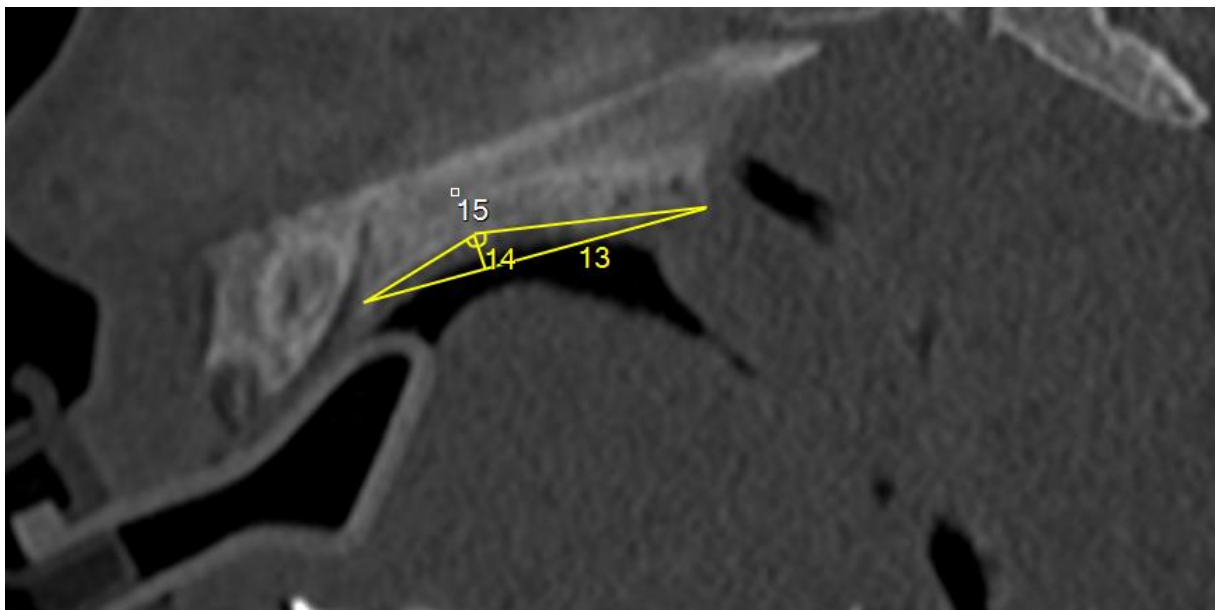


Figure B.8 : Plan sagittal du palais médian



- Plan coronal strict (**Figures B.9, B.10 et B.11**) :

- Largeur (16), hauteur (17) et angle du palais (18) à la jonction des 5^{eme} et 6^{eme} bourgeons dentaires.
- Largeur (19) et angle du palais (20) à la jonction des 4^{eme} et 5^{eme} bourgeons.
- Largeur du palais à la jonction des 3^{eme} et 4^{eme} bourgeons. (21)

Pour le palais il a été calculé le rapport : largeur du palais à la jonction des 5^{eme} et 6^{eme} bourgeons dentaires (16) sur hauteur du palais médian (14).

Figure B.9 : Plan coronal du palais à la jonction des 5^{ème} et 6^{ème} bourgeons dentaires

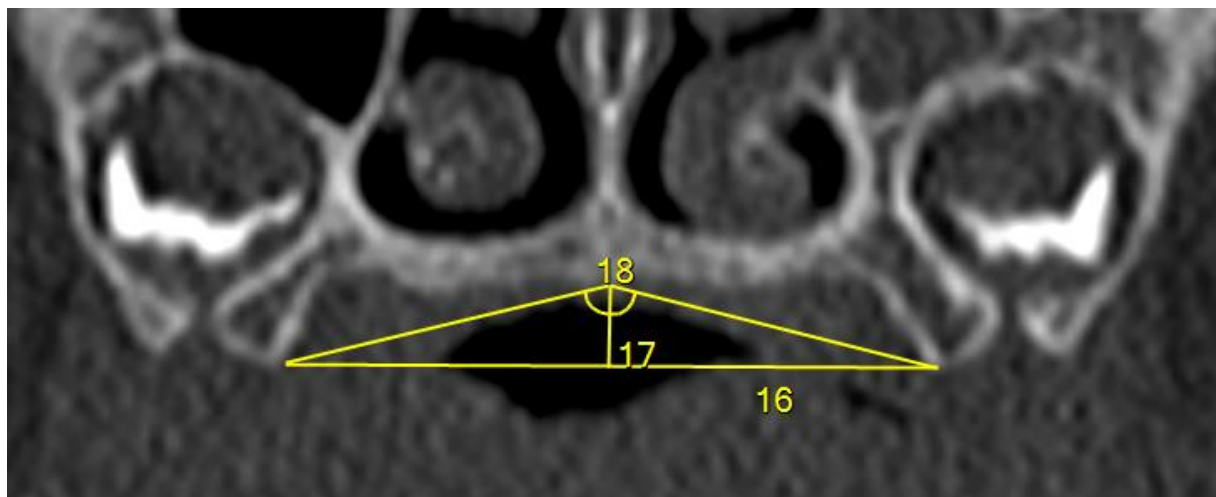


Figure B.10 : Plan coronal du palais à la jonction des 4^{ème} et 5^{ème} bourgeons dentaires

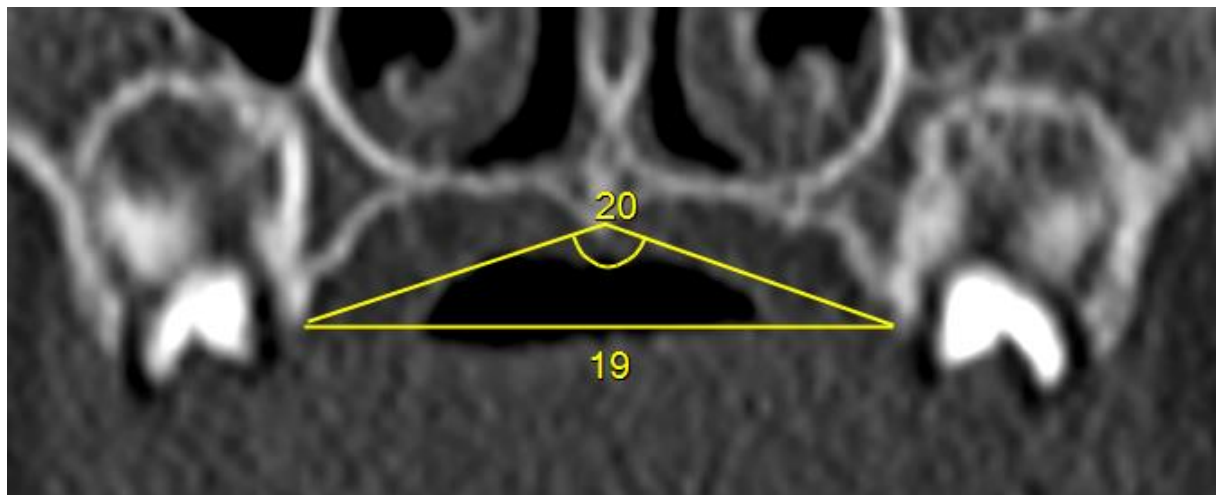
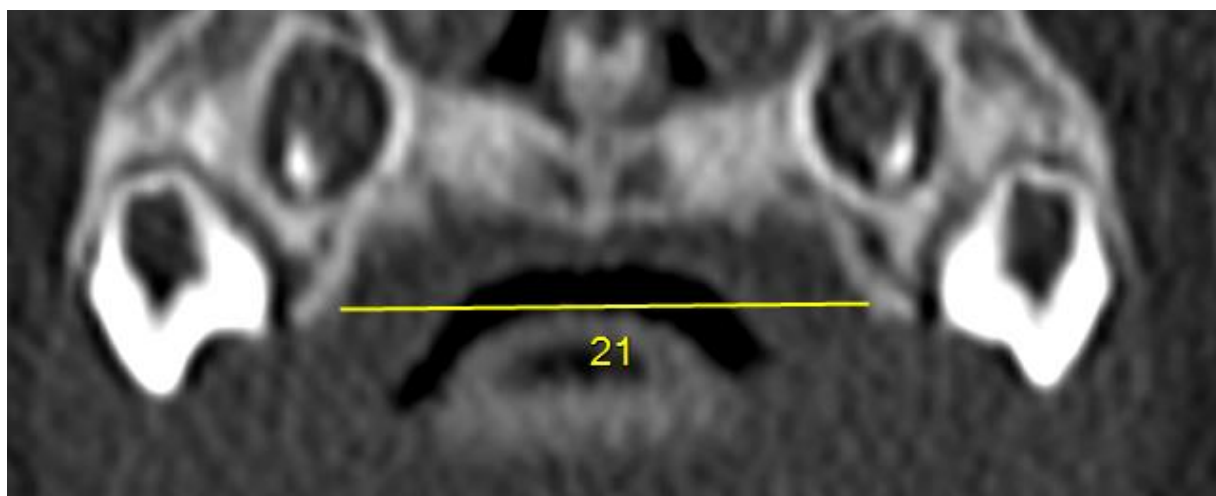


Figure B.11 : Plan coronal du palais à la jonction des 3^{ème} et 4^{ème} bourgeons dentaires



Choanes et pharynx

- Choanes (**Figures B.12 et B.13**) :
 - Hauteur des choanes (22).
 - Largeur des choanes (23).
 - Surface des choanes, obtenue par la formule : $(\text{largeur} / 4) \times \text{hauteur} \times \Pi$

Figure B.12 : Plan para-sagittal des choanes

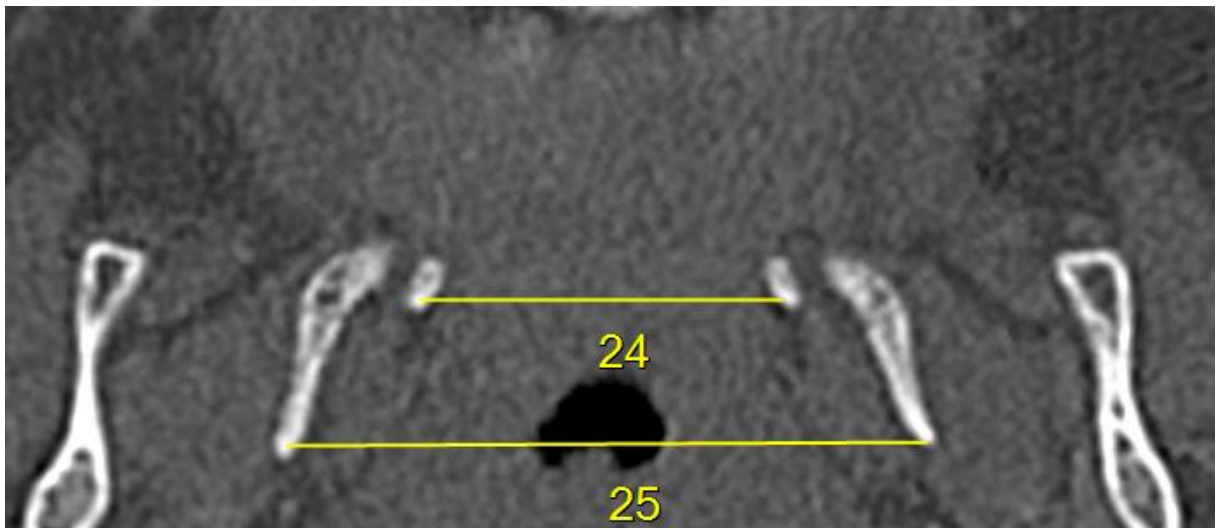


Figure B.13 : Plan axial des choanes



- Processus ptérygoïdes (**Figure B.14**) :
 - Largeur entre les lames médiales des processus ptérygoïdes (24).
 - Largeur entre les lames latérales des processus ptérygoïdes (25).

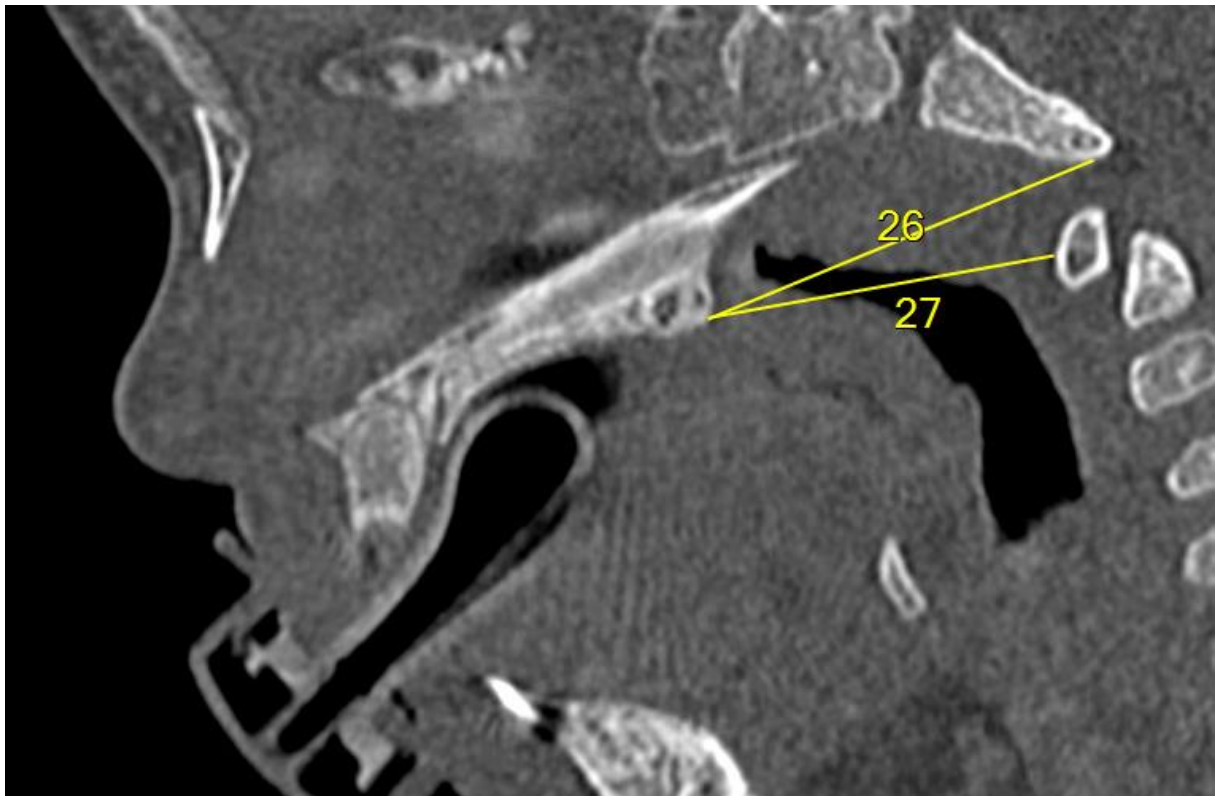
Figure B.14 : Plan axial passant par les processus ptérygoïdes



- Ouverture rhino pharyngée (**Figure B.15**) :
 - Distance entre le bord postérieur de la lame horizontale de l'os palatin et C1 (26).
 - Distance entre le bord postérieur de la lame horizontale de l'os palatin et C0 (27).

Il a enfin été calculé un score d'étroitesse des voies aériennes supérieures défini par :
 largeur des choanes (23) + largeur du palais à la jonction des 5^{ème} et 6^{èmes} bourgeons (16) +
 Largeur entre les lames médiales des processus ptérygoïdes (24) + largeur entre les angles
 mandibulaires (7)

Figure B.15 : Plan sagittal du pharynx



4. Recueil des données cliniques

Cas

Pour l'ensemble des enfants ayant présenté une MIN, les dossiers cliniques ont été relus, afin de reclasser les enfants selon différentes classifications reconnues dans la littérature.

Ces classifications sont définies en **annexe 3** :

- Classification de Fleming : la plus largement reconnue et utilisée, faisant la différence entre la MIN et la MSN ainsi que la présence ou non de facteurs de risque ; sans critère d'âge.
- Classification de l'OMIN : faisant la différence entre la MIN et la MSN, et la présence ou non de facteurs de risque.

Les causes du décès ainsi que les facteurs de risque retenus ont été collectés.

Témoins

Pour l'ensemble des témoins appariés, il a été recueilli :

- Le motif de la réalisation de la TDM encéphalique, du massif facial ou de la sphère ORL.
- La présence ou non de variantes anatomiques non pathogènes, et la découverte fortuite d'une éventuelle malformation sur le crâne ou le massif facial.

5. Analyses statistiques

S'agissant de la description des populations, les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives de distribution jugée normale ont été exprimées en moyennes et écart-types, tandis que celles de distribution non normale ont été exprimées en médianes et intervalles interquartiles. Concernant la variable « palais ogival », l'intervalle de confiance a été calculé selon la méthode de Clopper-Pearson.

S'agissant de la comparaison des populations, afin d'étudier l'association entre chaque variable isolée et la variable explicative « mort subite » (soit l'appartenance aux groupes cas ou témoins), un test de McNemar pour échantillons appariés a été réalisé pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives dont la distribution est jugée normale, un test de Student pour échantillons appariés a été réalisé pour comparer les moyennes entre les

groupes. En cas de distribution non normale, un test non paramétrique pour échantillons appariés (test des signes) a été réalisé.

Ensuite, toujours dans le but d'expliquer la variable « mort subite » (groupes cas et témoins) en prenant en compte plusieurs paramètres explicatifs potentiels, une régression logistique conditionnelle univariée puis multivariée a été réalisée. Les variables quantitatives ont préalablement été standardisées (soustraction de la moyenne, puis division par l'écart-type de la distribution observée dans l'échantillon) et les *Odds Ratio* (OR, ou rapports de cotes) ont donc été calculés pour une déviation standard (SD).

Afin de déterminer les corrélations entre les variables, un graphique de corrélation a été réalisé à partir du calcul des coefficients de corrélation de Pearson. La sélection des variables pour les modèles de régression s'est faite sur la pertinence clinique et grâce à la méthode statistique de sélection pas à pas descendante dans un premier temps avec l'ensemble des variables et dans un second temps avec l'ensemble des variables quantitatives (exclusion de la variable « palais ogival »). La variable qualitative « palais ogival » a, quant à elle, été soustraite du modèle dans un second temps pour plusieurs raisons ; premièrement elle était la seule variable qualitative du modèle ; deuxièmement cette variable pouvait être suspecte de présenter une corrélation forte avec l'ensemble des autres variables. Les valeurs critiques (*p-values*) associées ont été calculées par le test de Wald. Le risque alpha a été fixé pour l'ensemble des analyses à 5 %, sans prise en compte de la multiplicité des tests (pas de correction en dépit de l'inflation du risque alpha).

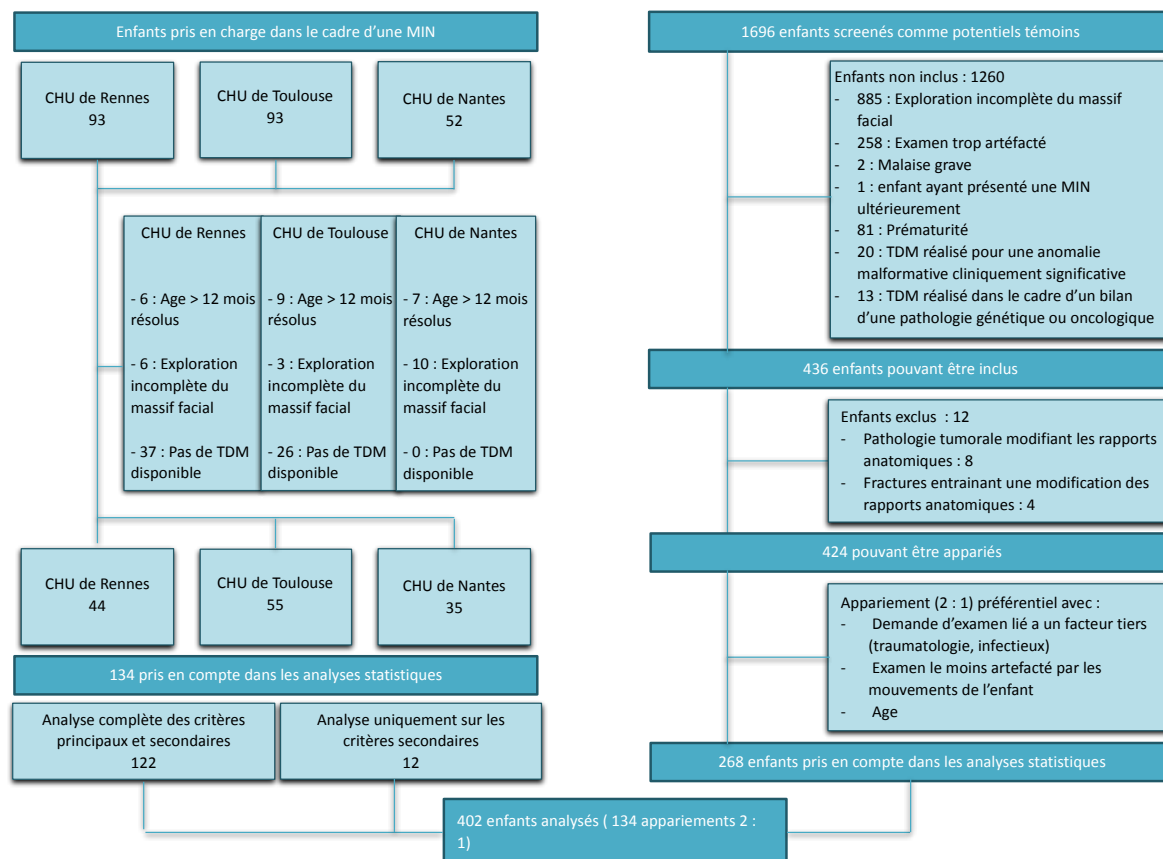
Les mêmes méthodes statistiques ont secondairement été appliquées afin d'expliquer la variable binaire « palais ogival » (appréciée par le radiologue).

L'ensemble des analyses a été réalisé grâce au logiciel R (version 4.1.0) et notamment les librairies « *survival* » et « *corrplot* ».

III. RESULTATS

1. Données cliniques

Figure C.1 : flow chart



Cas

Deux cent trente-huit enfants ont été inclus et cent-quatre enfants ont été exclus secondairement : 22 avaient un âge supérieur à 12 mois révolus, pour 63 d'entre eux la TDM encéphalique n'était pas disponible et pour 19 enfants l'exploration du massif facial était incomplète. Au total, 134 cas ont été pris en compte dans les analyses statistiques. La **Figure C.1**, résume le processus d'inclusion des enfants ayant présenté une MIN.

Il y avait une proportion plus importante de garçons avec 61.9% (n=83) des enfants et un pic d'incidence chez les enfants âgés de 1.5 – 6 mois. La **Figure C.2** illustre la répartition des cas en fonction de l'âge. L'autopsie et le bilan complémentaire complet étaient réalisés dans 84% (n=110) des cas. Après reclassification de l'ensemble des dossiers cliniques, seulement 18.2% (n=24) des MIN étaient expliquées selon la classification de Fleming. Les facteurs de risque ont été listés et repris chez l'ensemble des cas, le couchage inadapté apparaissant

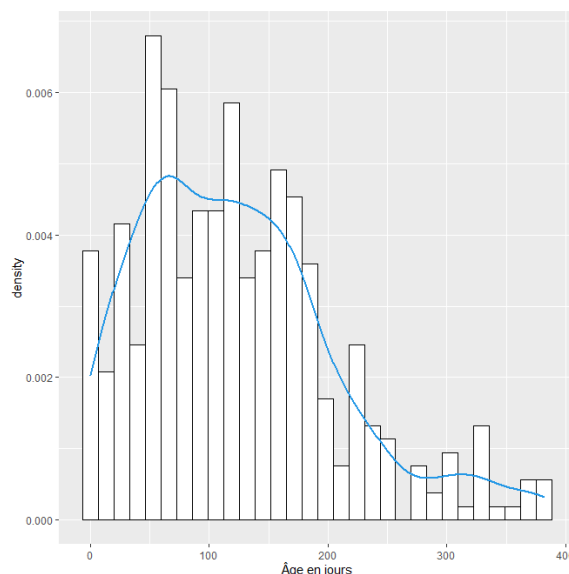
comme le principal facteur de risque (55.3%), suivi par le décubitus ventral (38.6%) et le tabagisme passif ou in utero (31.1%). Le **Tableau 1** reprend l'ensemble des données concernant les enfants ayant présenté une MIN.

Tableau 1 : description démographique des cas.

	CAS	Données manquantes (%)
n	134	
Sexe masculin (%)	83 (61.9)	0.0
Age en jours (median (IQR))	112.50 (57.00, 167.00)	0.0
Autopsie (%)	114 (86.4)	1.5
Bilan étiologique complet (%)	110 (84.0)	2.2
Classification OMIN (%)		1.5
MIN expliquée	22 (16.7)	
MSN avec FDR	75 (56.8)	
MSN sans FDR	13 (9.8)	
MIN non expliquée - insuffisamment explorée	15 (11.4)	
MIN potentiellement expliquée - investigation incomplète	7 (5.3)	
Classification Fleming (%)		1.5
Incertain	5 (3.8)	
IB	14 (10.6)	
IIA	45 (34.1)	
IIB	44 (33.3)	
III	24 (18.2)	
FACTEURS DE RISQUE (%)	73 (55.3)	1.5
Couchage inadapté		
Co-sleeping	20 (15.2)	1.5
Couché en DV retrouvé en DV	51 (38.6)	1.5
Couché en DL retrouvé en DV	4 (3.0)	1.5
Couché en DD retrouvé en DV	23 (17.4)	1.5
Tabagisme passif ou <i>in utero</i>	41 (31.1)	1.5
RCIU ou petit poids de naissance	5 (3.8)	1.5
Prématurité <37 SA	11 (8.3)	1.5
Contexte infectieux récent	32 (24.2)	1.5
ATCD familiaux de MIN	6 (4.5)	1.5
RGO	11 (8.3)	1.5
Précarité sociale	16 (12.1)	1.5
Pathologie cardiaque connue	5 (3.8)	1.5
Autres facteurs*	13 (9.8)	1.5

* toxicomanie, obésité maternelle, consanguinité, troubles alimentaires, éthylisme maternel, pathologie respiratoire ou génétique, absence de vaccination.
IQR=interquartile range, MIN=Mort inattendue du nourrisson, MSN=Mort subite du nourrisson, DV=décubitus ventral, DL=décubitus latéral, DD=décubitus dorsal, RCIU=retard de croissance intra-utérin, ATCD=antécédent, RGO=reflux gastro-œsophagien.

Figure C.2 : Graphique de densité de l'âge des sujets



Témoins

Mille six cent quatre-vingt-seize enfants pouvaient être considérés comme potentiels témoins après screening du PACS. Mille deux cent soixante n'ont pas été inclus ; en grande partie du fait de l'absence d'exploration satisfaisante du massif facial (n=885) et en raison d'artéfacts liés aux mouvements (n=258). Au total, 436 enfants ont finalement été inclus. Secondairement, 12 enfants ont été exclus pour pathologie tumorale (n=8) et pour pathologie traumatologique (n=4) entraînant une modification des rapports anatomiques. Finalement, 268 enfants sur les 424 ont été appariés et analysés, selon les critères prédéfinis. La **Figure C.1** résume le processus d'inclusion des enfants témoins.

Parmi ces enfants, 40.3% (n=104) avaient eu un scanner pour traumatisme crânien (TC), 14.7% (n=38) pour infection ORL, 10.9% (n=28) pour convulsion et 7.8% (n=20) pour malaise non grave. Les autres motifs plus minoritaires étant listés dans le **Tableau 2**. Il était retrouvé de façon fortuite pour 0.7% (n=2) des enfants une malformation crânienne, à savoir une étroitesse des orifices piriformes et un rétrécissement des choanes. Enfin, 2.2% (n=6) avaient quant à eux une variante anatomique, à savoir une fusion précoce de suture (n=4) ou une suture accessoire (n=2). Le **Tableau 2** reprend l'ensemble des facteurs de risque retrouvés au cours du bilan initial, ainsi que les variantes anatomiques et les malformations découvertes fortuitement au cours de l'analyse de l'imagerie.

n	Témoins 1	Témoins 2	TOTAL	Données manquantes (%)
	134	134	268	
Indication du scanner (%)				3.7
TC	48 (36.9)	56 (43.8)	104 (40.3)	-
Fièvre	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (1.6)	-
HTIC	3 (2.3)	2 (1.6)	5 (1.9)	-
Hypotonie	4 (3.1)	0 (0.0)	4 (1.6)	-
Déformation	5 (3.8)	3 (2.3)	8 (3.1)	-
Autres	10 (7.7)	8 (6.2)	18 (7.0)	-
Infection ORL	16 (12.3)	22 (17.2)	38 (14.7)	-
Malaise	7 (5.4)	13 (10.2)	20 (7.8)	-
Vomissements	7 (5.4)	1 (0.8)	8 (3.1)	-
Déficit neurologique	4 (3.1)	2 (1.6)	6 (2.3)	-
Convulsions	14 (10.8)	14 (10.9)	28 (10.9)	-
Troubles respiratoires	6 (4.6)	2 (1.6)	8 (3.1)	-
Hypoxie néonatale	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	-
Torticolis	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)	-
Découverte fortuite (%)				
Malformation crânienne	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)	0.0
Variation anatomique crânienne	5 (3.7)	1 (0.7)	6 (2.2)	0.0

Tableau 2 : Population des témoins

TC=traumatisme crânien, HTIC=hypertension intracrânienne

2. Données conformationnelles et analyses univariées

Mandibule

Dans les analyses statistiques appariées cas-témoins, la largeur mandibulaire, mesurée au niveau des angles mandibulaires, était statistiquement plus étroite chez les cas, mesurée à 51.00 mm (+/-4.98) contre 51.81 mm (+/- 4.49) chez les témoins vivants avec un OR à 0.69 (0.49 – 0.95) (p=0.023). De cette étroitesse découle un angle d'ouverture postérieure du plancher plus fermé chez les cas où il était mesuré à 80.68° (+/-5.62) contre 82.31° (+/-6.35) chez les témoins avec un OR à 0.69 (0.52 – 0.91) (p=0.0087). La largeur inter condylienne ne présentait pas de différence statistiquement significative en analyse univariée conditionnelle avec un OR à 0.74 (0.54-1.02) (p=0.66).

Il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les cas et les témoins concernant la longueur mandibulaire (OR à 1.34 (0.92 – 1.96) (p=0.13)), l'angulation des hémicorps mandibulaires (OR à 1.11 (0.89 – 1.38) (p=0.37)), la hauteur des branches (0.76 (0.52 – 1.11) (p=0.16)) et la hauteur des processus coronoïdes (OR à 0.83 (0.55 – 1.27) (p=0.40)). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative des angulations entre le corps et les branches mandibulaires (OR à 1.02 (0.81 – 1.29) (p=0.86)), le corps mandibulaire et les processus coronoïdes (OR à 0.91 (0.73 – 1.14) (p=0.42)) ou encore sur la longueur

mandibulaire totale (OR à 1.13 (0.69 – 1.83) (p=0.632)) ou projetée (OR à 0.90 (0.66 – 1.21) (p=0.479)).

Palais

Dans un plan coronal, la largeur du palais mesurée à la jonction des 5^{eme} et 6^{eme} bourgeons dentaires était statistiquement plus étroite chez les cas, mesurée à 23.88 mm (+/- 2.36) contre 24.41 mm (+/- 2.38) chez les témoins avec un OR à 0.72 (0.56 – 0.94) (p=0.014). Elle était également plus étroite à la jonction des 4^{eme} et 5^{eme} bourgeons dentaires chez les cas, mesurée à 22.75 mm (+/-2.23) contre 23.16 mm (+/-2.22) chez les témoins avec un OR à 0.78 (0.61 – 1.00) (p=0.049). La largeur mesurée à la jonction des 3^{eme} et 4^{eme} bourgeons dentaires ne présentait pas de différence statistiquement significative après analyse univariée conditionnelle (OR 0.83 (0.66 – 1.04) (p=0.10)).

La hauteur du palais dans un plan coronal mesurée à la jonction des 5^{eme} et 6^{eme} bourgeons dentaires était quant à elle statistiquement plus haute mesurée à 3.67 mm (+/-0.75) contre 3.52 (+/-0.76) avec un OR à 1.28 (1.01 – 1.62) (p=0.038). En découle une angulation plus aiguë du palais à la jonction des 5^{eme} et 6^{eme} bourgeons dentaires mesurée à 145.61° (+/- 6.31) versus 148.08° (+/- 6.39) avec un OR à 0.65 (0.52 – 0.82) (p=0.0003) ; ainsi qu'à la jonction des 4^{eme} et 5^{eme} bourgeons dentaires à 132.37 mm (+/-7.31) versus 134.96 mm (+/- 6.60) chez les témoins avec un OR à 0.65 (0.51 – 0.82) (p=0.0004).

Dans un plan sagittal, la hauteur du palais était plus importante chez les cas où elle était mesurée à 5.30 mm (+/- 0.90) contre 5.11 mm (+/- 0.88) chez les témoins avec un OR à 1.30 (1.04 – 1.64) (p=0.024). Cette différence apparaissait encore plus marquée sur la mesure du palais médian où elle était mesurée à 3.12 mm (+/-0.62) contre 2.88 mm (+/- 0.59) chez les témoins avec un OR à 1.55 (1.23 – 1.95) (p=0.0002). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la longueur du palais (OR à 0.97 (0.73 – 1.29) (p=0.85)) et du palais médian (OR à 0.97 (0.75 – 1.25) (p=0.81)). Seule l'angulation du palais médian dans le plan sagittal présentait une différence statistiquement significative en analyse univariée mesurée à 142.62° (+/-6.37) contre 144.57° (+/-6.25) avec un OR à 0.72 (0.58 – 0.90) (p=0.0041). L'angulation du palais n'était pas statistiquement significative (OR à 0.83 (0.66 – 1.04) (p=0.11)).

Le ratio largeur du palais à la jonction des 5^{eme} et 6^{eme} bourgeons dentaires sur la hauteur du palais médian présentait une différence statistiquement significative, calculé à 7.95 (+/-1.76) chez les enfants ayant présenté une MIN contre 8.84 (+/-2.00) chez les enfants vivants avec un OR à 0.59 (0.46 – 0.76) ($p<0.0001$).

Concernant l'analyse visuelle du palais, il a été considéré ogival chez 67.9% (59.3 – 75.7) des cas ayant présenté une MIN et chez 12.7% (9.9 – 17.3) des témoins vivant avec un OR à 20.48 (9.45 – 44.41) ($p<0.0001$).

Choanes, pharynx et score d'étroitesse

Concernant les choanes, il a été mis en évidence une différence significative sur la hauteur (OR à 0.57 (0.38 – 0.86) ($p=0.0074$)) et la largeur (OR à 0.59 (0.44 – 0.79) ($p=0.0004$)) des choanes avec des choanes apparaissant moins hautes et moins larges, en découle une plus petite surface chez les cas, calculée à 106.83 mm² (+/-27.63) contre 113.52mm² (+/-29.20) chez les témoins avec un OR à 0.45 (0.30 – 0.69) ($p=0.0002$).

A propos des processus ptérygoïdes respectivement mesurés entre les lames médiales et entre les lames externes, il existait une étroitesse plus marquée entre les lames médiales et les lames externes chez les enfants ayant présenté une MIN, mesurée à 20.97 mm (+/-2.59) et 35.30 mm (+/-3.60) chez les cas contre 21.57 mm (+/-2.44) et 36.19 mm (+/-3.36) chez les témoins, avec des OR respectivement à 0.67 (0.51 – 0.89) ($p=0.0051$) et à 0.63 (0.47 – 0.84) ($p=0.0016$).

Concernant l'ouverture du nasopharynx sur l'oropharynx mesurée entre le bord postérieur du palais osseux et C0 et le bord postérieur du palais osseux et C1, il n'existait pas de différence significative sur l'ouverture mesurée avec C0 (OR à 0.91 (0.69 – 1.19) ($p=0.49$)) et il existait une différence pour C1 (OR à 0.51 (0.32 – 0.80) ($p=0.0033$)), cependant, du fait d'une ossification tardive de C1, 53% des données étaient manquants.

Enfin, il existait une différence statistiquement significative sur le score d'étroitesse calculé à 110.85 mm (+/-10.35) chez les cas contre 113.17 mm (+/-9.37) chez les témoins

avec un OR à 0.59 (0.42 – 0.83) (p=0.0023). L'ensemble des résultats est rapporté dans les **Tableaux 3 et 4.**

Tableau 3 : Comparaison cas-témoins avec analyses statistiques appariées

	CAS	TEMOINS	p	Données manquantes (%)
n	134	268		
Sexe masculin (%)	83 (61.9)	166 (61.9)	nc	0.0
Age en jours (median [IQR])	113 [57, 167]	112 [60, 167]	0.084\$	0.0
Mandibule (mean (SD))				
Largeur inter condylienne en mm	51.54 (3.97)	51.99 (3.33)	0.030	0.0
Angulation corps en degrés	52.00 (4.55)	51.56 (4.63)	0.17	10.9
Largeur inter angles mandibulaires en mm	51.00 (4.98)	51.81 (4.49)	0.0086	7.7
Angulation du plancher en degrés	80.68 (5.62)	82.31 (6.35)	0.0028	16.7
Longueur corps en mm	35.51 (4.52)	34.92 (4.42)	0.10	16.9
Hauteur branche en mm	23.37 (4.24)	23.71 (4.23)	0.087	10.7
Hauteur processus coronoïde en mm	26.27 (4.15)	26.41 (3.88)	0.34	10.7
Angulation corps/branche en degrés	130.32 (4.88)	130.39 (4.20)	0.95	14.7
Angulation corps/p. coronoïde en degrés	89.26 (3.44)	89.66 (3.46)	0.31	14.7
Longueur mandibulaire totale	58.88 (7.98)	58.50 (7.86)	0.698	16.9
Longueur mandibulaire projetée	15.02 (2.86)	15.12 (2.62)	0.376	14.7
Palais (mean (SD))				
Longueur palais médian en mm	21.01 (2.30)	21.06 (2.16)	0.78	0.0
Hauteur palais médian en mm	3.12 (0.62)	2.88 (0.59)	<0.0001	0.0
Angulation palais médian en degrés	142.62 (6.37)	144.57 (6.25)	0.0005	0.0
Longueur palais en mm	26.52 (2.57)	26.56 (2.59)	0.82	0.0
Hauteur palais en mm	5.30 (0.90)	5.11 (0.88)	0.0083	0.0
Angulation palais en degrés	135.91 (6.61)	136.92 (6.24)	0.059	0.0
Largeur 5-6 en mm	23.88 (2.36)	24.41 (2.38)	0.0017	0.0
Hauteur 5-6 en mm	3.67 (0.75)	3.52 (0.76)	0.0091	0.0
Angulation 5-6 en degrés	145.61 (6.31)	148.08 (6.39)	<0.0001	0.0
Largeur 4-5 en mm	22.75 (2.23)	23.16 (2.22)	0.012	0.0
Angulation 4-5 en degrés	132.37 (7.31)	134.96 (6.60)	<0.0001	0.0
Largeur 3-4 en mm	19.45 (1.93)	19.76 (1.92)	0.042	0.0
Palais ogival (%)	91 (67.9)	34 (12.7)	<0.0001	0.0
Ratio palais largeur 5-6 / hauteur palais médian	7.95 (1.76)	8.84 (2.00)	<0.0001	0.0
Choanes et pharynx (mean (SD))				
Ouverture rhinopharyngé (C0) en mm	29.55 (2.63)	29.69 (2.49)	0.39	0.0
Ouverture rhinopharyngé (C1) en mm	26.94 (2.31)	28.27 (2.71)	<0.0001	53.0
Largeur choanes en mm	15.17 (1.46)	15.62 (1.44)	<0.0001	0.0
Hauteur choanes en mm	8.88 (1.71)	9.16 (1.78)	0.0014	0.2
Surface choanes en mm ²	106.83 (27.63)	113.52 (29.20)	<0.0001	0.2
Largeur inter ptérygo. (lame médiale) en mm	20.97 (2.59)	21.57 (2.44)	0.0007	0.0
Largeur inter ptérygo. (lame latérale) en mm	35.30 (3.60)	36.19 (3.36)	0.0001	0.0
Score d'étroitesse des voies aériennes en mm	110.85 (10.35)	113.17 (9.37)	0.0004	7.7

nc=Valeur de p non calculable en raison d'un appariement sur l'âge

\$=test non paramétrique du signe pour échantillons appariés

Un t-test pour échantillons appariés a été réalisé pour les variables quantitatives normales

Un test de McNemar pour échantillons appariés a été réalisé pour les variables qualitatives

IQR=Interquartile range, SD=standard deviation

Tableau 4 : Régression logistique conditionnelle univariée pour expliquer la MIN

Régression logistique univariée conditionnelle (normalisée)				
	OR [IC à 95%]	<i>p</i>	Effectif total de calcul	Effectif des cas
Sexe masculin	<i>nc</i>	<i>nc</i>	-	-
Age en mois [+1 SD]	0.48 [0.09-2.43]	0.37	402	134
Mandibule [+1 SD]				
Largeur inter condylienne	0.74 [0.54-1.02]	0.066	402	134
Angulations corps	1.11 [0.89-1.38]	0.37	358	125
Largeur inter angles mandibulaires	0.69 [0.49-0.95]	0.023	371	128
Angulation du plancher	0.69 [0.52-0.91]	0.0087	335	132
Longueur corps	1.34 [0.92-1.96]	0.13	334	122
Hauteur branche	0.76 [0.52-1.11]	0.16	359	122
Hauteur processus coronoïde	0.83 [0.55-1.27]	0.40	359	122
Angulation corps/branche	1.02 [0.81-1.29]	0.86	343	122
Angulation corps/p. coronoïde	0.91 [0.73-1.14]	0.42	343	122
Longueur mandibulaire totale	1.13 [0.69-1.83]	0.632	334	122
Longueur mandibulaire projetée	0.90 [0.66-1.21]	0.479	343	122
Palais [+1 SD]				
Longueur palais médian	0.97 [0.75-1.25]	0.81	402	134
Hauteur palais médian	1.55 [1.23-1.95]	0.0002	402	134
Angulation palais médian	0.72 [0.58-0.90]	0.0041	402	134
Longueur palais	0.97 [0.73-1.29]	0.85	402	134
Hauteur palais	1.30 [1.04-1.64]	0.024	402	134
Angulation palais	0.83 [0.66-1.04]	0.11	402	134
Largeur 5-6	0.72 [0.56-0.94]	0.014	402	134
Hauteur 5-6	1.28 [1.01-1.62]	0.038	402	134
Angulation 5-6	0.65 [0.52-0.82]	0.0003	402	134
Largeur 4-5	0.78 [0.61-1.00]	0.049	402	134
Angulation 4-5	0.65 [0.51-0.82]	0.0004	402	134
Largeur 3-4	0.83 [0.66-1.04]	0.10	402	134
Palais ogival	20.48 [9.45-44.41]	<0.0001	402	134
Ratio palais largeur 5-6 / hauteur palais médian	0.59 [0.46-0.76]	<0.0001	402	134
Choanes et pharynx [+1 SD]				
Ouverture rhinopharyngé (C0)	0.91 [0.69-1.19]	0.49	402	134
Ouverture rhinopharyngé (C1)	0.51 [0.32-0.80]	0.0033	189	65
Largeur choanes	0.59 [0.44-0.79]	0.0004	402	134
Hauteur choanes	0.57 [0.38-0.86]	0.0074	401	133
Surface choanes	0.45 [0.30-0.69]	0.0002	401	133
Largeur inter ptérygo. (Lame médiale)	0.67 [0.51-0.89]	0.0051	402	134
Largeur inter ptérygo. (Lame latérale)	0.63 [0.47-0.84]	0.0016	402	134
Score d'étroitesse des voies aériennes	0.59 [0.42-0.83]	0.0023	371	128

nc=valeurs non calculables en raison d'un appariement sur l'âge

SD=standard deviation

OR=Odds ratio

IC=intervalle de confiance

Afin d'améliorer la comparaison des OR entre les variables, toutes les variables quantitatives ont été normalisées par une soustraction de leur moyenne et une division par leur écart-type.

3. Analyses multivariées

Dans un premier temps, l'ensemble des variables a intégré dans le modèle, et les variables d'intérêts ont été sélectionnées par la méthode statistique de sélection pas à pas descendante. Ces résultats sont rapportés dans la *sélection 1* du **Tableau 5** dans l'**annexe 4**.

La variable « palais ogival » présentait une différence statistiquement significative avec un OR se renforçant en analyse multivariée, évalué alors à 38.84 (13.00 – 116.0) ($p < 0.0001$). Les autres variables qui présentaient une différence statistiquement significative persistante en analyse multivariée étaient : la largeur des choanes (OR à 0.55 (0.32 – 0.88) ($p = 0.014$)) et l'angulation du plancher mandibulaire (OR à 0.40 (0.22 – 0.71) ($p = 0.0017$)). Les variables : « angle du palais » et « angle des hémicorps mandibulaires » présentaient quant à elles une différence statistiquement significative avec un rapport de cote en faveur des témoins. Ces résultats paradoxaux peuvent s'expliquer par la puissance de la variable « palais ogival ».

Dans un second temps, l'ensemble des variables quantitatives a été intégré dans le modèle d'analyse multivariée. Les variables ont été sélectionnées sur leur pertinence clinique (*sélection 2* du **Tableau 6**) et par la méthode statistique de sélection pas à pas descendante (*sélection 3* du **Tableau 6**). La sélection clinique (*sélection 2*) s'est appuyée sur le graphique de corrélation des variables et leur pertinence clinique. Le graphique de corrélation des variables est rapporté dans la **Figure C.3** en **annexe 5**.

A l'étage mandibulaire, il persistait en analyse multivariée une angulation statistiquement plus fermée du plancher mandibulaire chez les cas avec un OR à 0.69 (0.48 – 0.099) ($p = 0.048$), se renforçant dans le modèle avec sélection statistique des variables avec un OR à 0.50 (0.35 – 0.74) ($p = 0.0004$).

Au niveau du palais, dans un plan coronal, l'angulation du palais apparaissait plus fermée avec un OR mesuré à 0.75 (0.57 – 0.996) ($p = 0.47$), celle-ci se renforçant également dans le modèle de sélection statistique des variables avec un OR à 0.71 (0.54 – 0.92) ($p = 0.0096$). Le ratio largeur du palais 5-6 sur la hauteur du palais médian était quant à lui toujours significatif en analyse multivariée avec un OR à 0.74 (0.56 – 0.98) ($p = 0.037$) dans la sélection clinique des variables.

La surface des choanes était statistiquement plus petite de façon persistante chez les témoins quelle que soit la méthode de sélection des variables avec un OR mesuré à 0.50 (0.27 – 0.91) ($p = 0.023$) dans le modèle avec sélection clinique des variables et un OR mesuré à 0.55 (0.34 – 0.88) ($p = 0.012$) dans le modèle de sélection statistique des variables.

Enfin, il n'apparaissait plus de différence statistiquement significative concernant le score d'étroitesse des voies aériennes supérieures en analyse multivariée. L'ensemble des résultats est rapporté dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Régression logistique conditionnelle multivariée pour expliquer la MIN (sans la variable « palais ogival »)

Régression logistique multivariée conditionnelle (normalisée) sans la variable palais ogival				
n = 121 cas	Sélection 2		Sélection 3	
	OR [IC à 95%]	p	OR [IC à 95%]	p
Mandibule [+1 SD]				
Largeur inter condylienne	-	-	-	-
Angulations corps	-	-	1.52 [1.11-2.07]	0.0083
Largeur inter angles mandibulaires	-	-	nc	nc
Angulation du plancher	0.69 [0.48-0.99]	0.048	0.50 [0.35-0.74]	0.0004
Longueur corps	-	-	-	-
Hauteur branche	-	-	-	-
Hauteur processus coronoïde	-	-	-	-
Angulation corps/branche	-	-	-	-
Angulation corps/p. coronoïde	-	-	-	-
Longueur mandibulaire totale	1.18 [0.60-2.31]	0.635	-	-
Longueur mandibulaire projetée	-	-	-	-
Palais [+1 SD]				
Longueur palais médian	-	-	-	-
Hauteur palais médian	-	-	-	-
Angulation palais médian	-	-	-	-
Longueur palais	-	-	-	-
Hauteur palais	-	-	-	-
Angulation palais	-	-	-	-
Largeur 5-6	-	-	nc	nc
Hauteur 5-6	-	-	-	-
Angulation 5-6	0.75 [0.57-0.996]	0.047	0.71 [0.54-0.92]	0.0096
Largeur 4-5	-	-	-	-
Angulation 4-5	-	-	-	-
Largeur 3-4	-	-	-	-
Palais ogival	-	-	-	-
Ratio palais largeur 5-6 / hauteur palais médian	0.74 [0.56-0.98]	0.037	-	-
Choanes et pharynx [+1 SD]				
Ouverture rhinopharyngé (C0)	1.17 [0.83-1.65]	0.380	-	-
Largeur choanes	-	-	nc	nc
Hauteur choanes	-	-	-	-
Surface choanes	0.50 [0.27-0.91]	0.023	0.55 [0.34-0.88]	0.012
Largeur inter ptérygo. (Lame médiale)	-	-	nc	nc
Largeur inter ptérygo. (Lame latérale)	-	-	-	-
Score d'étroitesse des voies aériennes	1.06 [0.62-1.83]	0.821	-	-

nc=non calculée. Les variables concernées sont redondantes avec la variable « score d'étroitesse des voies aériennes » (cf. calcul de variables).

Elles ne peuvent donc pas être analysées conjointement dans une régression multivariée.

SD=écart-type. IC=intervalle de confiance

Sélection 2 : sélection clinique des variables

Sélection 3 : sélection des variables par méthode statistique « pas a pas descendant »

4. Analyses secondaires

Des analyses secondaires ont été réalisées sur l'ensemble des enfants inclus dans l'étude. La population de l'étude a été stratifiée en deux groupes en fonction de la variable qualitative « palais ogival » (jugée sur un critère visuel et subjectif). L'objectif était de voir si, en présence ou non d'un palais ogival, il existait une étroitesse associée de la filière aérienne supérieure. Plusieurs variables présentaient une différence statistiquement significative après analyse univariée conditionnelle. Après analyse multivariée, seule la hauteur des choanes (OR à 2.75 (1.10 – 7.19) ($p=0.034$)), la surface des choanes (OR à 0.33 (0.13 – 0.83) ($p=0.021$)), le ratio largeur du palais 5-6 sur la hauteur du palais médian (OR à 0.67 (0.45 – 0.99) ($p=0.049$)) et l'angulation du palais dans le plan coronal (OR à 0.51 (0.36 – 0.73) ($p=0.0002$)) et dans le plan sagittal (OR à 0.55 (0.37 – 0.79) ($p=0.0014$)) présentaient une différence statistiquement significative persistante. L'intégralité des résultats est rapportée dans les **Tableaux 7, 8 et 9** dans les **annexes 6,7 et 8**.

IV. DISCUSSION

Le but de l'étude était de mesurer et de comparer différents paramètres des structures osseuses de la face, notamment de la mandibule et du complexe naso-maxillaire, pour mettre en évidence des différences de conformation entre des enfants vivants et des enfants décédés de MIN du même âge et du même sexe. Cette étude a ainsi montré une tendance à l'étroitesse des voies aériennes chez les enfants décédés, à plusieurs étages de la filière aérienne supérieure, à savoir :

- Une tendance à la fermeture de l'angle reliant les angles mandibulaires et la partie médiane de la mandibule, rétrécissant ainsi la largeur du plancher buccal des enfants décédés.
- Une fermeture de l'angulation du palais, et un ratio largeur du palais sur hauteur du palais médian inférieur chez les enfants ayant présenté une MIN traduisant un palais plus haut et étroit chez ces enfants.
- Une diminution de la surface des choanes chez les enfants décédés.
- Nous avons confirmé l'association entre le palais ogival et la MIN, celui-ci pouvant donc être considéré comme un facteur de risque de MIN. Le ratio largeur du palais à la jonction des 5^{eme} et 6^{eme} bourgeons dentaires sur la hauteur du palais médian traduit cette impression de palais ogival.

Les analyses secondaires permettent également de suspecter une association entre le palais ogival et une étroitesse des voies aériennes et notamment une diminution de la superficie des choanes. D'autres paramètres n'ont pas montré de différence statistiquement significative après analyse multivariée, notamment la distance inter-condylienne, la longueur mandibulaire, la longueur du palais, l'ouverture rhino et oro-pharyngée ou encore l'écartement des processus ptérygoïdes. L'ensemble de ces résultats fait donc suspecter l'existence d'un facteur de risque respiratoire chez ces enfants ; comme déjà mentionné par l'équipe du Dr Rambaud (34).

L'imagerie post-mortem représente aujourd'hui une approche médico-légale largement répandue et permet de trouver de nouvelles pistes concernant la compréhension des MIN (53–55). Cette étude conforte donc la pertinence de l'imagerie post-mortem et s'inscrit dans la continuité d'une étude menée dans notre centre qui retrouvait un palais plus haut et étroit chez les enfants ayant présenté une MIN (56).

1. Conformation des voies aériennes dans la population de l'étude

Concernant la mandibule, l'étude retrouvait une fermeture de l'angulation du plancher mandibulaire, traduisant une étroitesse de la mandibule et donc une fermeture de l'espace sublingual (**Figure A.2**). En effet, il semblerait exister chez certains enfants présentant un SAOS une diminution de la largeur mandibulaire (57).

Concernant le palais, la présence d'un palais ogival était fortement associée à la MIN avec une association forte et persistante en analyse multivariée. La présence d'un palais ogival peut donc être considéré comme un facteur de risque de MIN. Malgré le fait que cette évaluation soit subjective, il existe une corrélation inter-observateur correcte dans 96,8% (56). Le rapport largeur du palais à la jonction des 5^{ème} et 6^{ème} bourgeons dentaires sur la hauteur du palais médian semble être un bon indice traduisant l'aspect ogival du palais. Par ailleurs, le palais présentait une angulation plus étroite dans le plan coronal à la jonction des 5^{ème} et 6^{ème} bourgeons dentaires chez les cas et le rapport largeur du palais sur hauteur du palais médian apparaissait inférieur. Ces deux mesures traduisaient donc un palais plus étroit et plus haut chez les enfants décédés d'une MIN.

Le choix de la hauteur du palais médian apparaît pertinent, celle-ci n'est pas dépendante des arcades dentaires (58), et l'impression de palais ogival est fortement associée à l'aspect du palais médian, lui-même lié à l'anatomie du vomer. Le vomer a un rôle important dans le développement du palais et sa croissance va être soumise à des forces externes notamment de succion et de mastication. Il permet de retransmettre les forces appliquées à la base du crâne et représente un support rigide qui apporte de la stabilité (59,60). Le développement du palais et les mécanismes pathologiques qui entrent en jeu restent à ce jour mal expliqués (59,61–63).

Concernant les choanes, elles délimitent l'ouverture nasale postérieure (**Figures A.4, A.5 et A.6**). Il existait une diminution de leur superficie chez les enfants ayant présenté une MIN. Chez les nourrissons, la respiration est nasale (34,64). La réduction de calibre des choanes, dans sa forme la plus pathogène qu'est l'atrésie des choanes, engendre une obstruction nasale complète qui se manifeste précocement par une détresse respiratoire

(65). L'étroitesse des choanes favorise ainsi une respiration buccale, et ce mode de respiration – buccale ou nasale – influe de façon importante sur le développement des voies aériennes et peut engendrer des modifications morphologiques du massif facial. Il est cependant difficile de déterminer leur lien causal de façon précise (66–69). Au surplus, l'étroitesse des choanes engendre des modifications de pression et conduit à un collapsus des voies aériennes (70–72). Il est donc important de repérer tôt ce trait chez les enfants afin de le corriger et rétablir un développement harmonieux (67).

2. Physiopathologie et corrélation entre l'étroitesse des voies aériennes et le SAOS

Le développement du complexe naso-maxillaire et de la mandibule fait intervenir de nombreux facteurs dès le stade embryonnaire (59–61). Il est important que ce développement se fasse de façon correcte, afin de permettre un bon fonctionnement des voies aériennes supérieures (succion, respiration nasale, déglutition) (73). Cependant, l'absence de standardisation des mesures peut rendre difficile la délimitation du physiologique et du pathologique (74). Les processus physiopathologiques qui conduisent à ces variations morphologiques restent encore peu connus et il est difficile à ce jour de savoir si ces anomalies sont la cause, car elles ne sont pas toujours identifiables précocement ou si elles sont la conséquence d'un trouble respiratoire primitif central (75,76). Les apnées d'origine centrale ont été étudiées dans les contextes de prématurité et sont liées à l'immaturité des systèmes de régulation respiratoire (77–80). Les causes centrales et obstructives peuvent également être intriquées (81–83). Par ailleurs, la respiration normale des nouveaux nés et des nourrissons est nasale, et il a été démontré que chez les enfants qui présentent une respiration buccale, il existe un dysfonctionnement des voies aériennes supérieures, pouvant accentuer des anomalies structurales sous-jacentes déjà présentes. Le phénotype facial associé au SAOS a été initialement décrit par Guilleminault & *al.* (73,84).

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est un trouble respiratoire lié au sommeil, relativement fréquent chez les enfants de tous âges (85,86). Sa prévalence serait de 3 à 4% (87). Il se caractérise cliniquement par des ronflements, voire un stridor, en lien avec une obstruction partielle ou complète et récurrente des voies aériennes

supérieures au cours du sommeil. Son diagnostic est posé au cours d'examens du sommeil dédiés qui retrouvent, entre autres, des désaturations intermittentes, des perturbations du sommeil (dont font partie les micro réveils) et une désaturation de l'oxyhémoglobine (88,89).

Les variations morphologiques cranio-faciales ont largement été étudiées dans leur association avec le SAOS (90–92). Et leur correction par traitements orthodontique ou chirurgical permet de traiter le SAOS de façon efficace ; notamment chez les enfants et les jeunes adultes dans les situations où des anomalies morphologiques sont clairement identifiées. Ces traitements concernent surtout le palais (93–95) et la mandibule (96–98). Concernant le palais, l'étéroitesse du maxillaire favorise l'augmentation des résistances des voies aériennes, entraînant ainsi des troubles obstructifs respiratoires (99,100). A l'étage mandibulaire, il est bien connu dans des contextes pathogéniques particuliers, comme la micrognathie ou la rétrognathie, que les anomalies mandibulaires causent une obstruction des voies aériennes pouvant être sévère (101,102). Des anomalies mandibulaires même isolées peuvent être pourvoyeuses de SAOS chez les enfants (103–105). Il a également été décrit des formes de SAOS liées à des étroitesse des fosses nasales, ou à des obstructions nasales chroniques (106,107). Enfin concernant les processus ptérygoïdes, une étude retrouvait une étroitesse plus marquée chez les patients présentant un SAOS (108). Cette association apparaît donc comme une piste intéressante et tient à être renforcée. Il est cependant facile d'envisager qu'une étroitesse du nasopharynx puisse entraîner un syndrome obstructif similaire à celui retrouvé dans l'hypertrophie des tonsilles pharyngiennes (109). On peut même supposer que leur association puisse être à l'origine d'une diminution de calibre plus marquée (83).

En outre, le SAOS entraîne une augmentation de la morbidité cardiorespiratoire, des troubles métaboliques et neurocognitifs et peut avoir un retentissement sur le développement général de l'enfant (110–113). Le dépistage d'un trouble obstructif du sommeil, voire d'un authentique SAOS, apparaît donc important pour de multiples raisons. Dans cette étude, la présence de signes obstructifs durant le sommeil chez les cas n'était pas rapportée dans les dossiers médicaux ; cependant, elle n'est le plus souvent pas recherchée

en pratique courante au cours des entretiens et peut apparaître relativement banale aux yeux des parents dans ce contexte.

3. Corrélation entre le SAOS et la MIN

Le lien entre la MIN et le SAOS a été fait pour la première fois dans les années 70 (114–116), et cette corrélation se basait principalement sur des descriptions anatomiques de l'étroitesse des voies aériennes. Par la suite l'étude du Dr. Rambaud & *al.* est venue renforcer cette hypothèse, se basant sur des comparaisons anatomiques entre des enfants décédés d'une MIN et des enfants vivants présentant un SAOS (34).

Il a également été démontré que les enfants, issus d'une famille avec des antécédents de SAOS, de MIN ou de malaises graves du nourrisson, étaient plus à risque de SAOS et qu'il existait une augmentation de la fréquence de troubles obstructifs dans la fratrie d'enfants ayant présenté une MIN (117–120). Une autre étude a également prouvé qu'il existait plus de MIN ou de malaises graves dans les familles dont plusieurs membres présentaient un SAOS, et cette étude mettait également en évidence des différences anatomiques oro-pharyngées (121). Il a aussi été démontré des anomalies de développement buccal chez les enfants nés prématurément. En effet, il existe une altération de la morphologie du palais en lien avec un défaut de développement lié à la prématurité mais également lié une intubation orotrachéale fréquente et prolongée dans ce contexte. On sait également que ces enfants sont plus à risque de MIN au cours de leurs premiers mois de vie. On pourrait donc suspecter un lien entre ces variations anatomiques plus fréquentes et la MIN (122,123).

A ce stade, plusieurs hypothèses peuvent être avancées et l'étroitesse des voies aériennes supérieures pourrait être le terrain prédisposant à une moindre adaptation aux phénomènes infectieux intercurrents. Il devient alors aisé d'imaginer la potentialisation fatale des différents facteurs de risque (infection aiguë des voies aériennes supérieures, étroitesse des voies aériennes supérieures, couchage ventral et/ou inadapté), associée à une période critique du développement, reprenant alors le modèle du triple risque de Filiano & *al.*. Cette hypothèse est confortée par les signes fréquemment retrouvés lors des autopsies, évocateurs d'asphyxie mécanique, comme les pétéchies intra thoraciques, traduisant une suffocation, ou l'œdème parenchymateux cérébral marqué (34,114,115,124). Les

nombreuses campagnes, menées dans les années 90, concernant l'environnement de sommeil des enfants ont également fait diminuer le taux d'incidence des MIN (125,126).

L'autre hypothèse serait que cette conformation oro-faciale particulière soit le reflet d'un trouble respiratoire obstructif infra-clinique ou pauci-clinique, éventuellement pourvoyeur de dysrégulations centrales et de modifications cardio-tensionnelles (127–130). Ces dysrégulations sont sources d'une augmentation de la morbidité, avec par exemple un risque d'hypertension artérielle, d'hypertension artérielle pulmonaire, de dysfonction endothéliale, de diabète, de troubles de la régulation lipidique ou de déficit neurocognitif (131).

Une étude réalisée sur les agneaux, suppose que l'obstruction des voies aériennes entraîne une augmentation des efforts respiratoires, une ouverture active des voies aériennes avec la sollicitation d'une respiration buccale et un éveil moyennant des chémorécepteurs. En période de vulnérabilité, ces réponses peuvent faire défaut (132).

4. Points forts et limites de l'étude

Cette étude apparaît novatrice ; en effet il n'existe que peu d'articles dans la littérature traitant de la conformation mandibulaire et du complexe naso-maxillaire dans la MIN depuis les observations faites en 2012 par le Dr Rambaud & *al.* et peu d'études ont utilisé l'imagerie post-mortem pour la description anatomique des voies aériennes (34). La taille de la cohorte est l'un des points forts de cette étude, 132 imageries post-mortems d'enfants de moins de 1 an pris en charge dans le cadre d'une MIN, ont été rassemblées, avec un recrutement des cas sur 3 centres français de référence dans la MIN (Nantes, Toulouse et Rennes). La méthodologie avec l'appariement sur l'âge à plus ou moins 15 jours et sur le sexe, ainsi que l'application de critères de sélection des témoins rend nos résultats pertinents. Parmi l'ensemble des témoins éligibles, nous avons tenté, par un algorithme de sélection, d'apparier avec nos cas des témoins tentant de se rapprocher de la population générale des enfants. En effet, une partie des enfants nécessitant un scanner peut ne pas être représentative de la population générale, c'est pour cela que nous avons privilégié certains motifs de demande d'imagerie, à savoir la traumatologie et la recherche de complications d'infections ORL. Il ne semble pas exister de déterminisme particulier

favorisant ces pathologies. Ce choix reste discutable et peut induire un potentiel biais d'attrition. Mais il est difficile d'envisager d'un point de vue éthique que l'on puisse réaliser des TDM encéphaliques chez des enfants parfaitement sains dans un objectif de recherche.

Nos résultats sont en accord avec ce qui a déjà été rapporté, à savoir une étroitesse des voies aériennes supérieures comme potentiel facteur de risque de MIN. Cette étude a également pu fournir une première série de paramètres sur les différentes structures osseuses de la face chez l'enfant, dont il n'existe que très peu de données basées sur une évaluation scanographique à ce jour. Les résultats permettent d'appréhender la croissance normale de différentes structures anatomiques des voies aériennes, dont la croissance a lieu au cours des premiers mois et années de vie (133). Le recueil de données complémentaires pourrait se discuter, permettant d'approcher une définition de la mandibule et du palais « normal » chez une série d'enfants sans trouble respiratoire obstructif authentifié lors des premiers mois de vie.

Concernant les critères d'inclusion et d'exclusion des témoins, l'objectif était d'obtenir une population représentative de la population générale des enfants. N'ont pas été inclus les enfants dont la demande était un malaise grave ou ayant présenté une MIN ultérieurement car se rapprochant de la population des cas. Les enfants dont le motif de la TDM était une prématurité, une pathologie oncologique, génétique ou malformative, n'ont également pas été inclus afin de ne pas concentrer dans la population de l'étude des pathologies rares. Par ailleurs, le choix de prendre le motif de la TDM, a permis d'inclure dans la cohorte des enfants chez lesquels on pouvait par exemple retrouver dans les antécédents une pathologie génétique ou une prématurité, tout comme cela est le cas dans la population générale des enfants, sans pour autant concentrer leur fréquence dans la cohorte de témoins.

Cette étude présente des limites, l'appariement des cas avec des témoins issus d'un seul centre – le CHU de Nantes – a pu induire de potentiels biais de représentativité de la population des témoins comparativement aux cas issus de différents centres. Il n'a pas été possible pour des raisons techniques de récupérer des imageries d'enfants témoins des mêmes centres desquels étaient issus les cas. La période d'inclusion des témoins n'était pas strictement identique à celle des enfants ayant présenté une MIN, mais elle était

relativement similaire. De plus il n'a pas été testé l'homogénéité des populations de cas issus des différents centres. La réalisation des mesures a été effectuée par un seul observateur. Il serait nécessaire que ces mesures soient effectuées par différents observateurs afin de pouvoir moyenner les résultats et d'évaluer la reproductibilité des mesures. Enfin, toujours concernant la réalisation des mesures, il n'était pas possible de réaliser les mesures en aveugle du fait de signes radiologiques de l'état post-mortem.

Le choix des variables et du modèle d'analyse statistique présente également des limites. La multitude de variables choisies et la redondance de certaines mesures entre elles (multiples largeurs de la filière aérienne supérieure, multiples hauteurs et angulations du palais) apparaissaient peu compatibles avec un modèle de régression logistique. En effet, comme déjà mentionné il existait de multiples corrélations, aussi bien positives que négatives, entre les variables. Afin de limiter cette redondance, nous avons limité la sélection clinique des variables dans le modèle d'analyse multivariée (*sélection 2* du modèle de régression logistique multivariée, **Tableau 6**) en s'appuyant sur le graphique de corrélation (**Figure C.3, annexe 5**). Certaines variables cliniquement pertinentes, comme le score d'étroitesse des voies aériennes, la largeur et la hauteur du palais ou encore la largeur mandibulaire, ne présentaient plus de différence statistiquement significative après analyse multivariée dans les sélections par méthode statistique, cela pouvant en partie être expliqué par le choix du modèle statistique et les multiples corrélations entre les variables. A contrario, les variables présentant une différence statistiquement significative dans l'analyse multivariée, malgré les corrélations, apparaissaient pertinentes et présentaient une force statistique. Une variable présentait des résultats paradoxaux avec un OR en faveur des témoins, à savoir l'angulation des hémicorps mandibulaires, cela pouvant s'expliquer en partie par la faible précision de cette mesure.

Il n'a pas pu être recueilli de renseignements réguliers sur la qualité du sommeil ou la présence d'un potentiel trouble obstructif sous-jacent, du fait de l'absence de données disponibles dans les dossiers, aussi bien des cas que des témoins. Il en va de même concernant l'utilisation de la tétine, chez les témoins elle n'était que très rarement mentionnée dans le dossier clinique et sa présence/absence sur le scanner ne préjugait pas

de son utilisation au quotidien. Chez les cas, son utilisation n'était pas systématiquement mentionnée.

5. Perspectives

Cette étude ouvre de multiples perspectives de recherche. Il apparaîtrait par exemple intéressant de mener une étude similaire à celle du Dr Rambaud (34), en appariant des enfants ayant présenté une MIN avec des enfants suivis pour un SAOS connu et de réaliser une évaluation par imagerie de leurs voies aériennes.

Ces différentes mesures pourraient être comparées individuellement à une mesure encéphalique ne concernant pas les voies aériennes et dont les normes sont bien connues, afin de voir s'il existe réellement une étroitesse des voies aériennes comparativement aux autres structures. Par exemple, le périmètre crânien dont la mesure apparaît aisée sur une TDM encéphalique. Une variable à évaluer nous semble cliniquement pertinente, à savoir le score d'étroitesse des voies aériennes que nous avons établi, il serait probablement intéressant de tester cette variable comparativement au périmètre crânien.

De multiples pistes concernant la conformation des voies aériennes supérieures peuvent être envisagées, telle que la volumétrie des voies aériennes, l'étude de la cloison nasale, l'étude de l'hypo-pharynx et des cartilages cervicaux. Il serait également pertinent de poursuivre la description de l'anatomie « normale » des voies aériennes chez le nourrisson.

Enfin, il serait intéressant de mener une étude sur l'association entre la présence d'un palais ogival et une étroitesse globale des voies aériennes supérieures – comme elle a pu être explorée dans nos analyses secondaires. Le palais ogival apparaît d'évaluation clinique aisée. D'après nos analyses secondaires, on peut suspecter que la présence d'un palais ogival soit associée à une réduction de calibre des choanes. Il faudrait voir par une étude dédiée s'il n'existe pas d'autres variantes anatomiques à risque de trouble obstructif associées au palais ogival.

Par ailleurs, il serait intéressant d'évaluer le dépistage clinique d'un palais de type ogival à la naissance, notamment chez les enfants nés prématurément, ceci présentant un risque accru de MIN (14). Le recours à des examens irradiants ou invasifs pour explorer le palais et les autres structures apparaît difficilement envisageable en pratique systématique. Une

alternative possible serait l'utilisation de la photogrammétrie ou de la stéréophotogrammétrie, techniques permettant de déterminer des dimensions, des volumes, des angles et des reconstructions 3D à l'aide de photographies. Elles présentent l'avantage de ne pas être irradiantes et peu invasives. Ces techniques ont déjà été utilisées dans des études sur les fentes palatines, la séquence de Pierre Robin, la micrognathie et d'autre anomalies morphologiques maxillo-faciales (134–139). Elles présentent par ailleurs une bonne corrélation avec les images radiographiques et les mesures directes (140). Il faudra quand même souligner que 12.7% des enfants vivants de cette étude présentaient un palais ogival. Il pourrait être intéressant qu'en présence d'un palais ogival, des signes cliniques de syndrome obstructif durant le sommeil soient recherchés de façon plus attentive.

Au vu des résultats et des études déjà menées, le SAOS pourrait tenir une place prépondérante dans la physiopathologie de la MIN. Il semblerait donc pertinent de sensibiliser les parents et les médecins à la qualité de sommeil des enfants ainsi que de les informer sur les signes d'alertes devant faire suspecter un trouble obstructif respiratoire, voire un authentique SAOS, avec notamment la présence de ronflements, voire d'un stridor (141–143). Les recommandations américaines préconisent la réalisation d'une polysomnographie devant la présence de ronflements chez un enfant, afin de ne pas méconnaître la présence d'un SAOS (144). Pour renforcer la théorie du trouble obstructif comme potentiel facteur de risque de MIN, il devrait être envisagé au cours de la prise en charge des MIN d'explorer rétrospectivement la qualité du sommeil des enfants et de rechercher de potentiels signes cliniques qui auraient pu alerter sur la présence d'un trouble sous-jacent. Il pourrait être ensuite envisagé d'évaluer l'impact de potentielles campagnes de prévention du SAOS chez les nourrissons.

Enfin, une piste qu'il apparaîtrait également intéressant d'approfondir concerne les prédispositions génétiques. De multiples pistes génétiques existent dans la MIN et elles concernent notamment les facteurs de risque cardiaques, respiratoires, métaboliques et neurologiques (25,25,145,146). A notre connaissance, il n'existe pas d'association génétique concernant la conformation des voies aériennes supérieures et notamment le palais ogival.

V. Conclusion

La conformation mandibulaire et du complexe naso-maxillaire chez les enfants ayant présenté une MIN semble apparaître globalement plus étroite comparativement aux enfants vivants. On retiendra de l'étude deux nouvelles associations fortes avec la MIN, à savoir : la fermeture de l'angulation du plancher mandibulaire (traduisant une étroitesse de la mandibule et une fermeture de l'espace sublingual) et le rétrécissement de la superficie des choanes. Ces deux variantes anatomiques étaient jusqu'à ce jour inconnues dans la MIN. Elles peuvent donc être considérées comme de potentiels facteurs de risque de MIN. On confirme également la présence d'un palais haut et étroit, traduit par l'impression de palais ogival, chez les enfants ayant présenté une MIN. On peut donc considérer le palais ogival comme un facteur de risque de MIN.

Le lien causal entre ces différences anatomiques et la survenue d'une MIN est quant à lui plus difficile à établir de façon certaine, cependant, de multiples pistes convergent vers un potentiel trouble obstructif respiratoire du sommeil sous-jacent, voire un authentique SAOS. La reconnaissance précoce de signes cliniques évocateurs de ce trouble obstructif apparaît donc primordiale et pourrait être la première étape dans l'investigation d'un éventuel SAOS. Il semble important de sensibiliser les parents à l'étude du sommeil de leur enfant et il serait également judicieux de recueillir ces données à l'interrogatoire dans les contextes de MIN.

ANNEXES

Annexe 1

Un examen clinique complet	• Poids, taille, PC • Température corporelle • FO
Des examens biologiques qui seront prélevés avec les mêmes précautions d'asepsie que chez un enfant vivant	• 2 hémocultures faites sur 2 ponctions différentes • NFS, plaquettes • CRP, • Ponction lombaire • Prélèvement d'humour vitrée (ionogramme, taux de sucre, peptide C, éventuellement toxiques) • ECBU par sondage • Bactériologie : sur prélèvements nez, pharynx, trachée (si possible après réintubation), selles • Virologie : IF sur nez, pharynx, trachée (VRS, influenza, parainfluenza, adénovirus) et PCR (entérovirus), selles • Toxicologie¹: sang, urines, liquide gastrique, bile, cheveux avec racines, chambre antérieure de l'œil prélevés de façon conservatoire • Sérum pour profil des acyl carnitines plasmatiques • En cas d'orientations particulières (suspicion de maladie génétique) : culture de peau , recherche génétique de QT long en cas d'antécédents dans la fratrie ou les ascendants proches, prélèvement fait lors du test de Guthrie à la naissance à se procurer auprès du GREPAM²
Des examens radiologiques faits et interprétés par un radiologue pédiatre	• Crâne : F + P • Rachis : F + P • Bassin : F • Quatre membres de face • Radio thorax • Ou bien si possible TDM ou IRM corps entier
Une imagerie cérébrale	• TDM ou • IRM (choix de l'examen en fonction des possibilités)
Des prélèvements à conserver	• Sang, sérum, LCR et urines congelés • Sang sur papier buvard

Annexe 2

Box 1: Environmental factors associated with an increased risk of sudden infant death syndrome (SIDS)*

Maternal and antenatal risk factors

- Smoking
- Alcohol use (especially periconceptionally and in first trimester)
- Illegal drug use (especially opiates)
- Inadequate prenatal care
- Low socioeconomic status
- Low age
- Low level of education
- Single marital status
- Increased parity
- Short interval between pregnancies
- Intrauterine hypoxia
- Fetal growth retardation

Infant risk factors

- Age (peak 2-4 mo, but peak may be decreasing)
- Male sex
- Race/ethnic background (e.g., black, Native Indian, other indigenous group)
- No pacifier (“dummy”) used at bed time
- Prematurity
- Prone or side sleeping position
- Recent febrile illness
- Exposure to tobacco smoke
- Soft sleeping surface, soft bedding
- Thermal stress/overheating
- Face covered by bedding
- Sharing bed with parents or siblings
- Sleeping in own room rather than in parents’ room
- Colder season, no central heating

*Adapted from Hunt and Hauck.⁷

Annexe 3

Classification selon Fleming (1)

- 0 : incertain (information collectée insuffisante)
- IA : mort subite inattendue (pas de facteur contributif noté)
- IB : mort subite inattendue (facteurs mais n'expliquant pas le décès)
- IIA : mort subite du nourrisson (facteurs qui peuvent avoir contribué au décès)
- IIB : mort subite du nourrisson (facteurs qui ont contribué au décès)
- III : mort inattendue expliquée.

Classification selon l'OMIN :

- MIN expliquée
- MSN avec FDR
- MSN sans FRD
- MIN non expliqué mais insuffisamment explorée
- MIN potentiellement expliqué mais investigation incomplète

Annexe 4

Tableau 5 : Régression logistique conditionnelle multivariée pour expliquer la MIN

Régression logistique multivariée conditionnelle (normalisée)		
n = 121 cas	Sélection 1	
	OR [IC à 95%]	p
Mandibule [+1 SD]		
Largeur inter condylienne	-	-
Angulations corps	1.87 [1.20-2.92]	0.0055
Largeur inter angles mandibulaires	-	-
Angulation du plancher	0.40 [0.22-0.71]	0.0017
Longueur corps	-	-
Hauteur branche	-	-
Hauteur processus coronoïde	-	-
Angulation corps/branche	-	-
Angulation corps/p. coronoïde	-	-
Longueur mandibulaire totale	-	-
Longueur mandibulaire projetée	-	-
Palais [+1 SD]		
Longueur palais médian	-	-
Hauteur palais médian	-	-
Angulation palais médian	-	-
Longueur palais	-	-
Hauteur palais	-	-
Angulation palais	1.87 [1.27-2.76]	0.0015
Largeur 5-6	-	-
Hauteur 5-6	-	-
Angulation 5-6	-	-
Largeur 4-5	-	-
Angulation 4-5	-	-
Largeur 3-4	-	-
Palais ogival	38.84 [13.00-116.0]	<0.0001
Ratio palais largeur 5-6 / hauteur vome	-	-
Choanes et pharynx [+1 SD]		
Ouverture rhinopharyngé (C0)	-	-
Largeur choanes	0.55 [0.32-0.88]	0.014
Hauteur choanes	-	-
Largeur inter ptérygo. (Lame médiale)	-	-
Largeur inter ptérygo. (Lame latérale)	-	-

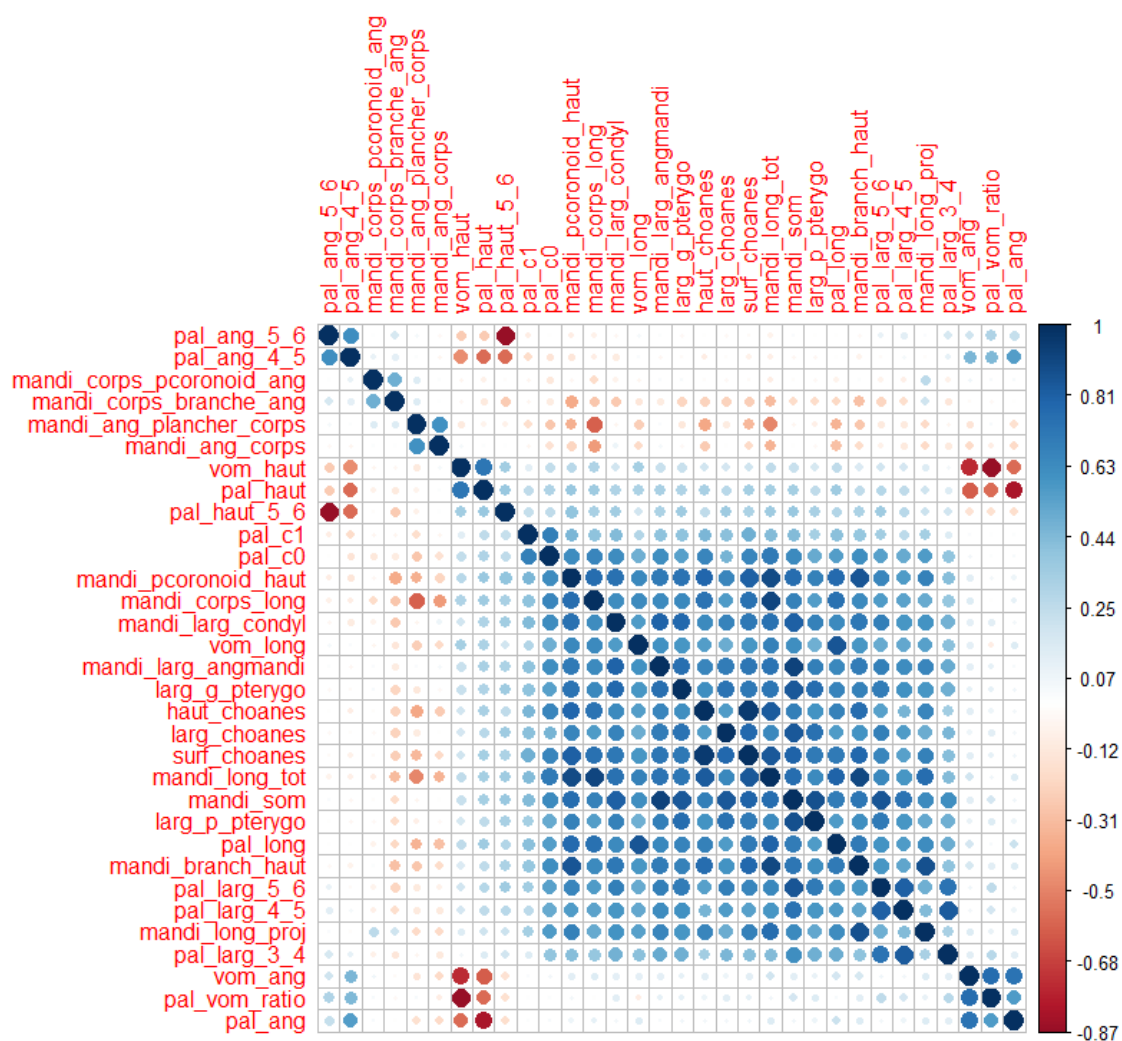
nc=non calculée. La variable « longueur mandibulaire projetée » est redondante avec la variable « longueur corps » dont elle est extraite (cf calcul de variables). Elles ne peuvent donc pas être analysées conjointement dans une régression multivariée.

SD=écart-type. IC=intervalle de confiance

Sélection 1 : sélection statistique de variables par la méthode : « pas à pas descendant »

Annexe 5

Figure C.3 : Graphique de corrélation des variables numériques



Annexe 6

Tableau 7 : Analyses secondaires : description des mesures anatomiques stratifiées par la variable « palais ogival »

n	PALAIS OGIVAL		p	Données manquantes (%)
	OUI	NON		
	125	277		
Mandibule (mean (SD))				
Largeur inter condylienne en mm	51.76 (3.60)	51.88 (3.55)	0.768	0.0
Angulation corps en degrés	52.50 (4.51)	51.35 (4.60)	0.027	10.9
Largeur inter angles mandibulaires en mm	51.30 (4.83)	51.64 (4.60)	0.514	7.7
Angulation du plancher en degrés	81.78 (6.02)	81.69 (6.20)	0.891	16.7
Longueur corps en mm	35.23 (4.19)	35.09 (4.59)	0.790	16.9
Hauteur branche en mm	23.16 (4.02)	23.80 (4.32)	0.187	10.7
Hauteur processus coronoïde en mm	26.32 (3.91)	26.38 (4.01)	0.894	10.7
Angulation corps/branche en degrés	130.21 (4.50)	130.44 (4.43)	0.645	14.7
Angulation corps/p. coronoïde en degrés	89.34 (3.54)	89.60 (3.42)	0.513	14.7
Longueur mandibulaire totale	58.34 (7.34)	58.79 (8.16)	0.628	16.9
Longueur mandibulaire projetée	14.82 (2.79)	15.21 (2.65)	0.212	14.7
Palais (mean (SD))				
Longueur palais médian en mm	20.87 (2.15)	21.12 (2.23)	0.285	0.0
Hauteur palais médian en mm	3.25 (0.59)	2.82 (0.58)	<0.001	0.0
Angulation palais médian en degrés	140.76 (5.62)	145.35 (6.15)	<0.001	0.0
Longueur palais en mm	26.31 (2.48)	26.65 (2.62)	0.215	0.0
Hauteur palais en mm	5.67 (0.83)	4.95 (0.83)	<0.001	0.0
Angulation palais en degrés	132.66 (6.00)	138.35 (5.73)	<0.001	0.0
Largeur 5-6 en mm	23.91 (2.33)	24.38 (2.39)	0.069	0.0
Hauteur 5-6 en mm	3.78 (0.75)	3.47 (0.75)	<0.001	0.0
Angulation 5-6 en degrés	144.82 (6.04)	148.36 (6.36)	<0.001	0.0
Largeur 4-5 en mm	22.69 (2.28)	23.17 (2.19)	0.042	0.0
Angulation 4-5 en degrés	130.03 (6.56)	135.94 (6.31)	<0.001	0.0
Largeur 3-4 en mm	19.37 (2.00)	19.79 (1.88)	0.044	0.0
Largeur 5-6 / hauteur palais médian	7.55 (1.36)	9.00 (2.04)	<0.001	0.0
Choanes et pharynx (mean (SD))				
Ouverture rhinopharyngé (C0) en mm	29.70 (2.58)	29.62 (2.52)	0.761	0.0
Ouverture rhinopharyngé (C1) en mm	27.47 (2.29)	27.97 (2.79)	0.232	53.0
Largeur choanes en mm	15.18 (1.51)	15.61 (1.43)	0.006	0.0
Hauteur choanes en mm	9.01 (1.63)	9.09 (1.82)	0.656	0.2
Surface choanes en mm ²	108.33 (26.61)	112.65 (29.72)	0.165	0.2
Largeur inter ptérygo. (lame médiale) en mm	20.95 (2.78)	21.56 (2.35)	0.024	0.0
Largeur inter ptérygo. (lame latérale) en mm	35.41 (3.62)	36.11 (3.37)	0.058	0.0
Score d'étroitesse des voies aériennes	111.14 (10.41)	112.94 (9.42)	0.099	7.7

Un t-test a été réalisé pour les variables quantitatives normales

Annexe 7

Tableau 8 : Régression logistique univariée pour expliquer la variable « palais ogival »

Régression logistique univariée conditionnelle (normalisée)		
	OR	p
Mandibule [+1 SD]		
Largeur inter condylienne	0.97 [0.78-1.20]	0.767
Angulation corps en degrés	1.28 [1.03-1.61]	0.028
Largeur inter angles mandibulaires	0.93 [0.75-1.16]	0.513
Angulation du plancher en degrés	1.02 [0.81-1.28]	0.890
Longueur corps en mm	1.03 [0.82-1.30]	0.789
Hauteur branche en mm	0.86 [0.68-1.07]	0.187
Hauteur processus coronoïde	0.98 [0.79-1.23]	0.894
Angulation corps/branche	0.95 [0.75-1.19]	0.644
Angulation corps/p. coronoïde	0.93 [0.74-1.16]	0.511
Longueur mandibulaire totale	0.94 [0.75-1.19]	0.627
Longueur mandibulaire projetée	0.86 [0.68-1.08]	0.212
Palais [+1 SD]		
Longueur palais médian	0.89 [0.72-1.10]	0.284
Hauteur palais médian	2.17 [1.71-2.80]	<0.001
Angulation palais médian	0.43 [0.33-0.55]	<0.001
Longueur palais	0.87 [0.71-1.08]	0.215
Hauteur palais	2.50 [1.95-3.27]	<0.001
Angulation palais	0.34 [0.25-0.44]	<0.001
Largeur 5-6	0.82 [0.66-1.02]	0.070
Hauteur 5-6	1.51 [1.21-1.89]	<0.001
Angulation 5-6	0.56 [0.44-0.70]	<0.001
Largeur 4-5	0.80 [0.64-0.99]	0.043
Angulation 4-5	0.35 [0.26-0.46]	<0.001
Largeur 3-4	0.80 [0.65-0.99]	0.045
Largeur 5-6 / hauteur palais médian	0.36 [0.26-0.49]	<0.001
Choanes et pharynx [+1 SD]		
Ouverture rhinopharyngé (C0)	1.03 [0.84-1.28]	0.760
Largeur choanes	0.95 [0.77-1.18]	0.655
Hauteur choanes	0.74 [0.59-0.92]	0.007
Surface choanes	0.86 [0.69-1.06]	0.165
Largeur inter ptérygo. (lame médiale)	0.78 [0.63-0.97]	0.025
Largeur inter ptérygo. (lame latérale)	0.81 [0.65-1.01]	0.059
Score d'étroitesse des voies aériennes	0.83 [0.67-1.03]	0.100

Annexe 8

Tableau 9 : Régression logistique multivariée pour expliquer la variable « palais ogival »

Méthode de sélection des variables : pas à pas descendant

Régression logistique multivariée conditionnelle (normalisée)		
	OR	p
Mandibule [+1 SD]		
Largeur inter condylienne	-	-
Angulation corps en degrés	-	-
Largeur inter angles mandibulaires	-	-
Angulation du plancher en degrés	-	-
Longueur corps en mm	-	-
Hauteur branche en mm	-	-
Hauteur processus coronoïde	-	-
Angulation corps/branche	-	-
Angulation corps/p. coronoïde	-	-
Longueur mandibulaire totale	-	-
Longueur mandibulaire projetée	-	-
Palais [+1 SD]		
Longueur palais médian	-	-
Hauteur palais médian	-	-
Angulation palais médian	-	-
Longueur palais	-	-
Hauteur palais	-	-
Angulation palais	0.55 [0.37-0.79]	0.0014
Largeur 5-6	-	-
Hauteur 5-6	-	-
Angulation 5-6	-	-
Largeur 4-5	-	-
Angulation 4-5	0.51 [0.36-0.73]	0.0002
Largeur 3-4	-	-
Largeur 5-6 / hauteur palais médian	0.67 [0.45-0.99]	0.049
Choanes et pharynx [+1 SD]		
Ouverture rhinopharyngé (C0)	-	-
Largeur choanes	-	-
Hauteur choanes	2.75 [1.10-7.19]	0.034
Surface choanes	0.33 [0.13-0.83]	0.021
Largeur inter ptérygo. (lame médiale)	-	-
Largeur inter pterygo. (lame latérale)	-	-
Score d'étroitesse des voies aériennes	-	-

BIBLIOGRAPHIE

1. Fleming PJ, Blair PS, Sidebotham PD, Hayler T. Investigating sudden unexpected deaths in infancy and childhood and caring for bereaved families: an integrated multiagency approach. *BMJ*. 5 févr 2004;328(7435):331- 4.
2. Haute Autorité de Santé - Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans). 2007 févr.
3. Fleming PJ, Blair PS, Pollard K, Platt MW, Leach C, Smith I, et al. Pacifier use and sudden infant death syndrome: results from the CESDI/SUDI case control study. CESDI SUDI Research Team. *Arch Dis Child*. août 1999;81(2):112- 6.
4. Beckwith JB. Defining the Sudden Infant Death Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 mars 2003;157(3):286.
5. Levieux K, Patural H, Harrewijn I, Huchet EB, Visme S de, Gallot G, et al. The French prospective multisite registry on sudden unexpected infant death (OMIN): rationale and study protocol. *BMJ Open*. 1 avr 2018;8(4):e020883.
6. Levieux K, Patural H, Harrewijn I, Hanf M, Gras Leguen C. Prise en charge des morts inattendues du nourrisson par les centres de référence français : état des lieux des pratiques en 2013. *Arch Pédiatrie*. 1 avr 2015;22(4):360- 7.
7. Addison S, Arthurs OJ, Thayyil S. Post-mortem MRI as an alternative to non-forensic autopsy in fetuses and children: from research into clinical practice. *Br J Radiol*. avr 2014;87(1036):20130621.
8. Lamont P, Sachinwalla T, Pamphlett R. Myelin in SIDS: assessment of development and damage using MRI. *Pediatrics*. mars 1995;95(3):409- 13.
9. Prodhomme O, Seguret F, Martrille L, Pidoux O, Cambonie G, Couture A, et al. Organ volume measurements: comparison between MRI and autopsy findings in infants following sudden unexpected death. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2012;97(6):F434-438.
10. Lewis C, Hutchinson JC, Riddington M, Hill M, Arthurs OJ, Fisher J, et al. Minimally invasive autopsy for fetuses and children based on a combination of post-mortem MRI and endoscopic examination: a feasibility study. *Health Technol Assess Winch Engl*. août 2019;23(46):1- 104.
11. Carlin RF, Moon RY. Risk Factors, Protective Factors, and Current Recommendations to Reduce Sudden Infant Death Syndrome: A Review. *JAMA Pediatr*. 1 févr 2017;171(2):175- 80.

12. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate*. 1994;65(3- 4):194- 7.
13. Friedmann I, Dahdouh EM, Kugler P, Mimran G, Balayla J. Maternal and obstetrical predictors of sudden infant death syndrome (SIDS). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2 oct 2017;30(19):2315- 23.
14. Malloy MH, Hoffman HJ. Prematurity, Sudden Infant Death Syndrome, and Age of Death. *Pediatrics*. 1 sept 1995;96(3):464- 71.
15. Is sudden infant death syndrome still more common in very low birthweight infants in the 1990s? - Sowter - 1999 - Medical Journal of Australia - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.1999.tb123719.x>
16. Wagner M, Samson-Dollfus D, Menard J. Sudden unexpected infant death in a French county. *Arch Dis Child*. nov 1984;59(11):1082- 7.
17. E. A. Mitchell, J. Milerad. Smoking and the Sudden Infant Death Syndrome. *Rev Environ Health*. 1 avr 2006;21(2):81- 104.
18. Zhang K, Wang X. Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Leg Med Tokyo Jpn*. mai 2013;15(3):115- 21.
19. Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *The Lancet*. 17 janv 2004;363(9404):185- 91.
20. TASK FORCE ON SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2016 Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics*. nov 2016;138(5).
21. Moon RY, TASK FORCE ON SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Evidence Base for 2016 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics*. nov 2016;138(5).
22. Tappin D, Ecob R, Brooke H. Bedsharing, Roomsharing, and Sudden Infant Death Syndrome in Scotland: A Case-control Study. *J Pediatr*. 1 juill 2005;147(1):32- 7.
23. Waynforth D. Mother–Infant Co-Sleeping and Maternally Reported Infant Breathing Distress in the UK Millennium Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2020;17(9):2985.
24. Allen K, Anderson TM, Chajewska U, Ramirez J-M, Mitchell EA. Factors associated with age of death in sudden unexpected infant death. *Acta Paediatr*. 2021;110(1):174- 83.
25. Hunt CE, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *CMAJ Can Med Assoc J*. 20 juin

2006;174(13):1861- 9.

26. L  er K, D  rk T, Vennemann M, Roth  mel T, Klintschar M. Polymorphisms in genes of respiratory control and sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med.* sept 2015;129(5):977- 84.

27. Huang W-T, Chen RT, Hsu Y-C, Glasser JW, Rhodes PH. Vaccination and unexplained sudden death risk in Taiwanese infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* janv 2017;26(1):17- 25.

28. Behnam-Terneus M, Clemente M. SIDS, BRUE, and Safe Sleep Guidelines. *Pediatr Rev.* sept 2019;40(9):443- 55.

29. Rizzo S, De Gaspari M, Carturan E, Paradiso B, Favretto D, Thiene G, et al. A standardized postmortem protocol to assess the real burden of sudden infant death syndrome. *Virchows Arch.* 1 ao  t 2020;477(2):177- 83.

30. Thach BT. The role of respiratory control disorders in SIDS. *Respir Physiol Neurobiol.* 15 nov 2005;149(1):343- 53.

31. Fleming KA. Viral respiratory infection and SIDS. *J Clin Pathol.* nov 1992;45(11 Suppl):29- 32.

32. Themes UFO. Control of Breathing: Development, Apnea of Prematurity, Apparent Life-Threatening Events, Sudden Infant Death Syndrome [Internet]. *Obgyn Key.* 2016 [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://obgynkey.com/control-of-breathing-development-apnea-of-prematurity-apparent-life-threatening-events-sudden-infant-death-syndrome/>

33. Jones KL, Krous HF, Nadeau J, Blackbourne B, Zielke HR, Gozal D. Vascular endothelial growth factor in the cerebrospinal fluid of infants who died of sudden infant death syndrome: evidence for antecedent hypoxia. *Pediatrics.* f  vr 2003;111(2):358- 63.

34. Rambaud C, Guilleminault C. Death, nasomaxillary complex, and sleep in young children. *Eur J Pediatr.* sept 2012;171(9):1349- 58.

35. Kang J-H, Sung J, Song Y-M, Kim Y-H. Heritability of the airway structure and head posture using twin study. *J Oral Rehabil.* mai 2018;45(5):378- 85.

36. Chi L, Comyn F-L, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI, et al. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Sleep.* 1 oct 2014;37(10):1689- 98.

37. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, et al. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 f  vr 2006;173(4):453- 63.

38. Guilleminault C, Powell N, Heldt G, Riley R. Small upper airway in near-miss sudden

- infant death syndrome infants and their families. *The Lancet*. févr 1986;327(8478):402- 7.
39. Tonkin SL, Gunn TR, Bennet L, Vogel SA, Gunn AJ. A review of the anatomy of the upper airway in early infancy and its possible relevance to SIDS. *Early Hum Dev*. févr 2002;66(2):107- 21.
40. Guilleminault C, Dement WC, Monod N. Syndrome mort subite du nourrisson : apnées au cours du sommeil. Nouvelle hypothèse. *Nouv Presse Médicale*. 1973;2(20):1355- 8.
41. Chien YH, Guilleminault C. Revue historique sur le syndrome d'apnée obstructive du sommeil chez l'enfant. *Arch Pédiatrie*. févr 2017;24:S2- 6.
42. Recognition of Sleep-disordered Breathing in Children | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/98/5/871.long>
43. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976;27:465- 84.
44. Tepedino M, Illuzzi G, Laurenziello M, Perillo L, Taurino AM, Cassano M, et al. Craniofacial morphology in patients with obstructive sleep apnea: cephalometric evaluation. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 18 juill 2020 [cité 6 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869420300975>
45. Aubertin G, Schröder C, Sevin F, Clouteau F, Lamblin M-D, Vecchierini M-F. Diagnostic clinique du syndrome d'apnées obstructives du sommeil de l'enfant. *Médecine Sommeil*. 1 juin 2017;14(2):68- 76.
46. Rabasco J, Vigo A, Vitelli O, Noce S, Pietropaoli N, Evangelisti M, et al. Apparent life-threatening events could be a wake-up call for sleep disordered breathing. *Pediatr Pulmonol*. déc 2016;51(12):1403- 8.
47. Cohen-Lévy J, Potenza J, Couloigner V. Syndrome d'apnée obstructive du sommeil de l'enfant : stratégie thérapeutique. *Arch Pédiatrie*. févr 2017;24:S39- 47.
48. Zucconi M, Caprioglio A, Calori G, Ferini-Strambi L, Oldani A, Castronovo C, Smirne S. Craniofacial modifications in children with habitual snoring and obstructive sleep apnoea: a case-control study. *Eur Respir J*. 1999 Feb;13(2):411-7. doi: 10.1183/09031936.99.13241199. PMID: 10065690.
49. Horne RSC. Cardio-respiratory control during sleep in infancy. *Paediatr Respir Rev*. 1 juin 2014;15(2):163- 9.
50. Blood-Siegfried J. The role of infection and inflammation in sudden infant death syndrome. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009;31(4):516- 23.

51. Alfelali M, Khandaker G. Infectious causes of sudden infant death syndrome. *Paediatr Respir Rev.* déc 2014;15(4):307- 11.
52. Kruger MM, Martin LJ, Maistry S, Heathfield LJ. A systematic review exploring the relationship between infection and sudden unexpected death between 2000 and 2016: A forensic perspective. *Forensic Sci Int.* août 2018;289:108- 19.
53. Grabherr S, Egger C, Vilarino R, Campana L, Jotterand M, Dedouit F. Modern post-mortem imaging: an update on recent developments. *Forensic Sci Res.* 2017;2(2):52- 64.
54. Aalders MC, Adolphi NL, Daly B, Davis GG, de Boer HH, Decker SJ, et al. Research in forensic radiology and imaging; Identifying the most important issues. *J Forensic Radiol Imaging.* mars 2017;8:1- 8.
55. Sarda-Quarello L, Tuchtan L, Bartoli C, Bourlière-Najean B, Petit P, Sigaudy S, et al. Imagerie post-mortem périnatale : état des lieux, point de vue et perspectives, échographiques en particulier. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2015;43(9):612- 5.
56. Mathilde Ducloyer^{1,2}, M.D, Matthieu Wargny³, M.D., Charlotte Medo², M.D, Pierre-Antoine Gourraud³, Ph.D, Renaud Clement¹, M.D, Karine Levieux⁴M.D, Christèle Gras-Le Guen⁴,Ph.D, Pierre Corre⁵Ph.D, Caroline Rambaud, M.D⁶. The ogival palate: an underestimated risk marker of Sudden Unexpected Death in Infancy. *International journal of Legal Medicine*;
57. Fernandes Fagundes NC, d'Apuzzo F, Perillo L, Puigdollers A, Gozal D, Graf D, et al. Potential impact of pediatric obstructive sleep apnea on mandibular cortical width dimensions. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 22 mars 2021;
58. Kihara T, Kaihara Y, Iwamae S, Niizato N, Gion S, Taji T, et al. Three-dimensional longitudinal changes of maxilla and mandible morphology during the pre dental period. *Eur J Paediatr Dent.* juin 2017;18(2):139- 44.
59. Keros-Naglić J, Bagi C, Muftić O. [The vomer and its role in the transfer of pressure in the masticatory system]. *Acta Med Iugosl.* 1989;43(5):357- 71.
60. Hilloowala R, Kanth H. The transmission of masticatory forces and nasal septum: structural comparison of the human skull and Gothic cathedral. *Cranio J Craniomandib Pract.* juill 2007;25(3):166- 71.
61. Ren S, Ma L, Sun Z, Qian J. Relationship between palate-vomer development and maxillary growth in submucous cleft palate patients. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* mai 2014;51(3):314- 9.
62. Bush JO, Jiang R. Palatogenesis: morphogenetic and molecular mechanisms of secondary palate development. *Dev Camb Engl.* 15 janv 2012;139(2):231- 43.

63. Botti S, Rumeau C, Gallet P, Jankowski R. Vomeropremaxillary joint: A marker of evolution of the species. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* avr 2017;134(2):83- 7.
64. Guilleminault C, Akhtar F. Pediatric sleep-disordered breathing: New evidence on its development. *Sleep Med Rev.* déc 2015;24:46- 56.
65. Cozzi F, Steiner M, Rosati D, Madonna L, Colarossi G. Clinical manifestations of choanal atresia in infancy. *J Pediatr Surg.* mars 1988;23(3):203- 6.
66. Chambi-Rocha A, Cabrera-Domínguez ME, Domínguez-Reyes A. Breathing mode influence on craniofacial development and head posture. *J Pediatr (Rio J).* avr 2018;94(2):123- 30.
67. El Aouame A, Daoui A, El Quars F. Nasal breathing and the vertical dimension: A cephalometric study. *Int Orthod.* déc 2016;14(4):491- 502.
68. Torre C, Guilleminault C. Establishment of nasal breathing should be the ultimate goal to secure adequate craniofacial and airway development in children. *J Pediatr (Rio J).* avr 2018;94(2):101- 3.
69. Bakor SF, Enlow DH, Pontes P, De Biase NG. Craniofacial growth variations in nasal-breathing, oral-breathing, and tracheotomized children. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod.* oct 2011;140(4):486- 92.
70. Cai Y, Goldberg AN, Chang JL. The Nose and Nasal Breathing in Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am.* juin 2020;53(3):385- 95.
71. Awad MI, Kacker A. Nasal Obstruction Considerations in Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am.* oct 2018;51(5):1003- 9.
72. Tan J, Huang J, Yang J, Wang D, Liu J, Liu J, et al. Numerical simulation for the upper airway flow characteristics of Chinese patients with OSAHS using CFD models. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1 mars 2013;270(3):1035- 43.
73. Guilleminault C, Sullivan SS, Huang Y. Sleep-disordered breathing, orofacial growth, and prevention of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin.* mars 2019;14(1):13- 20.
74. 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.* 28 oct 2005;1:8.
75. Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2012;185(8):805- 16.
76. Thach BT. Potential central nervous system involvement in sudden unexpected Infant deaths and the sudden infant death syndrome. *Compr Physiol.* 1 juill 2015;5(3):1061- 8.
77. Theobald K, Botwinski C, Albanna S, McWilliam P. Apnea of prematurity: diagnosis,

- implications for care, and pharmacologic management. *Neonatal Netw NN*. sept 2000;19(6):17- 24.
78. Martin RJ, Wilson CG. Apnea of prematurity. *Compr Physiol*. oct 2012;2(4):2923- 31.
 79. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol*. oct 2008;43(10):937- 44.
 80. Miller MJ, Martin RJ. Apnea of prematurity. *Clin Perinatol*. déc 1992;19(4):789- 808.
 81. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome. *Chest*. 1 sept 1993;104(3):781- 7.
 82. Stupak HD, Park SY. Gravitational forces, negative pressure and facial structure in the genesis of airway dysfunction during sleep: a review of the paradigm. *Sleep Med*. nov 2018;51:125- 32.
 83. Finer NN, Barrington K. Respiratory effort with airway closure during mixed apneas. *J Pediatr*. 1 juin 1999;134(6):796- 7.
 84. Trabalon M, Schaal B. It takes a mouth to eat and a nose to breathe: abnormal oral respiration affects neonates' oral competence and systemic adaptation. *Int J Pediatr*. 2012;2012:1- 10.
 85. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. sept 2012;130(3):e714-755.
 86. Selvadurai S, Voutsas G, Propst EJ, Wolter NE, Narang I. Obstructive sleep apnea in children aged 3 years and younger: Rate and risk factors. *Paediatr Child Health*. 2 nov 2020;25(7):432- 8.
 87. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 15 févr 2008;5(2):242- 52.
 88. Rundo JV, Downey R. Polysomnography. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:381- 92.
 89. Ehsan Z, Ishman SL. Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am*. déc 2016;49(6):1449- 64.
 90. Guilleminault C, Huang Y-S. From oral facial dysfunction to dysmorphism and the onset of pediatric OSA. *Sleep Med Rev*. août 2018;40:203- 14.
 91. Katyal V, Pamula Y, Martin AJ, Daynes CN, Kennedy JD, Sampson WJ. Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing: Systematic review and meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. janv 2013;143(1):20-30.e3.
 92. Bozzini M, Di Francesco R. Managing obstructive sleep apnoea in children: the role of

- craniofacial morphology. *Clinics*. 11 nov 2016;71(11):664- 6.
93. Pirelli P, Saponara M, De Rosa C, Fanucci E. Orthodontics and obstructive sleep apnea in children. *Med Clin North Am*. mai 2010;94(3):517- 29.
 94. Machado-Júnior A-J, Zancanella E, Crespo A-N. Rapid maxillary expansion and obstructive sleep apnea: A review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 juill 2016;21(4):e465-469.
 95. Camacho M, Chang ET, Song SA, Abdullatif J, Zaghi S, Pirelli P, et al. Rapid maxillary expansion for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. juill 2017;127(7):1712- 9.
 96. John CR, Gandhi S, Sakharia AR, James TT. Maxillomandibular advancement is a successful treatment for obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. déc 2018;47(12):1561- 71.
 97. Schendel SA, Powell NB. Surgical orthognathic management of sleep apnea. *J Craniofac Surg*. juill 2007;18(4):902- 11.
 98. Horta R, Marques M, Gomes V, Rebelo M, Reis J, Amarante J. Mandibular distraction in a tracheostomized patient with Pierre-Robin sequence. *Congenit Anom*. juin 2009;49(2):89- 92.
 99. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 15 févr 2008;5(2):253- 62.
 100. Pirila-Parkkinen K, Lopponen H, Nieminen P, Tolonen U, Pirttiniemi P. Cephalometric evaluation of children with nocturnal sleep-disordered breathing. *Eur J Orthod*. 1 déc 2010;32(6):662- 71.
 101. Zaffanello M, Antoniazzi F, Tenero L, Nosetti L, Piazza M, Piacentini G. Sleep-disordered breathing in paediatric setting: existing and upcoming of the genetic disorders. *Ann Transl Med*. sept 2018;6(17):343.
 102. Khayat A, Bin-Hassan S, Al-Saleh S. Polysomnographic findings in infants with Pierre Robin sequence. *Ann Thorac Med*. mars 2017;12(1):25- 9.
 103. Sedaghat AR, Anderson ICW, McGinley BM, Rossberg MI, Redett RJ, Ishman SL. Characterization of obstructive sleep apnea before and after tongue-lip adhesion in children with micrognathia. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. janv 2012;49(1):21- 6.
 104. Padma A, Ramakrishnan N, Narayanan V. Management of obstructive sleep apnea: A dental perspective. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res*. déc 2007;18(4):201- 9.
 105. Benacerraf BR, Bromley B, Jelin AC. Micrognathia. *Am J Obstet Gynecol*. 1 nov

2019;221(5):B13- 5.

106. Lavie P, Fischel N, Zomer J, Eliaschar I. The effects of partial and complete mechanical occlusion of the nasal passages on sleep structure and breathing in sleep. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. févr 1983;95(1- 2):161- 6.
107. Sullivan S, Li K, Guilleminault C. Nasal obstruction in children with sleep-disordered breathing. *Ann Acad Med Singapore*. août 2008;37(8):645- 8.
108. Kuzucu I, Parlak IS, Baklaci D, Guler I, Kum RO, Ozcan M. Morphometric evaluation of the pterygoid hamulus and upper airway in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Surg Radiol Anat SRA*. mai 2020;42(5):489- 96.
109. Paglia L. Respiratory sleep disorders in children and role of the paediatric dentist. *Eur J Paediatr Dent*. mars 2019;20(1):5.
110. Lo Bue A, Salvaggio A, Insalaco G. Obstructive sleep apnea in developmental age. A narrative review. *Eur J Pediatr*. mars 2020;179(3):357- 65.
111. OSA and Cardiovascular Risk in Pediatrics - PubMed [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30790552/>
112. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome--implications for cardiovascular risk - PubMed [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20857866/>
113. Carneiro G, Zanella MT. Obesity metabolic and hormonal disorders associated with obstructive sleep apnea and their impact on the risk of cardiovascular events. *Metabolism*. juill 2018;84:76- 84.
114. BECKWITH BJ. Observations on the pathological anatomy of the sudden infant death syndrome. *Int Conf Causes Sudd Death Infants 1970*. 1970;83- 139.
115. Tonkin S. Sudden infant death syndrome: hypothesis of causation. *Pediatrics*. mai 1975;55(5):650- 61.
116. Guilleminault C, Peraïta R, Souquet M, Dement WC. Apneas during sleep in infants: possible relationship with sudden infant death syndrome. *Science*. 14 nov 1975;190(4215):677- 9.
117. McNamara F, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea in infants: relation to family history of sudden infant death syndrome, apparent life-threatening events, and obstructive sleep apnea. *J Pediatr*. mars 2000;136(3):318- 23.
118. Mathur R, Douglas NJ. Relation between sudden infant death syndrome and adult sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet Lond Engl*. 17 sept 1994;344(8925):819- 20.
119. Milerad J. Snoring in infancy. *Acta Paediatr*. 2003;92(4):411- 2.

120. Oren J, Kelly DH, Shannon DC. Familial occurrence of sudden infant death syndrome and apnea of infancy. *Pediatrics*. sept 1987;80(3):355- 8.
121. Tishler PV, Redline S, Ferrette V, Hans MG, Altose MD. The association of sudden unexpected infant death with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 1996;153(6 Pt 1):1857- 63.
122. Ostfeld BM, Schwartz-Soicher O, Reichman NE, Teitler JO, Hegyi T. Prematurity and Sudden Unexpected Infant Deaths in the United States. *Pediatrics*. juill 2017;140(1):e20163334.
123. 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. *Early Hum Dev*. juin 2012;88(6):413- 20.
124. Krous HF. The microscopic distribution of intrathoracic petechiae in sudden infant death syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. janv 1984;108(1):77- 9.
125. Bloch J, Comité de pilotage. [Surveillance of sudden unexpected deaths in infants less than 2 years]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. juin 2007;14(6):630- 2.
126. Rambaud C, Guilleminault C. “Back to Sleep” and Unexplained Death in Infants. *Sleep*. oct 2004;27(7):1359- 66.
127. Kwok K, Ng DK, Chan C. Cardiovascular changes in children with snoring and obstructive sleep apnoea. *Ann Acad Med Singapore*. août 2008;37(8):715- 21.
128. Ng DK, Chan C, Chow AS, Chow P, Kwok K. Childhood sleep-disordered breathing and its implications for cardiac and vascular diseases. *J Paediatr Child Health*. déc 2005;41(12):640- 6.
129. Koehler U, Reinke C, Sibai E, Hildebrandt O, Sohrabi K, Dette F, et al. [Autonomic dysfunction and cardiac arrhythmia in patients with obstructive and central sleep apnea]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. déc 2011;136(50):2622- 8.
130. Ingram DG, Singh AV, Ehsan Z, Birnbaum BF. Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension in Children. *Paediatr Respir Rev*. juin 2017;23:33- 9.
131. Tan H-L, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nat Sci Sleep*. 25 sept 2013;5:109- 23.
132. Harding R, Jakubowska AE, McCrabb GJ. Postnatal development of responses to airflow obstruction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. août 1995;22(8):537- 43.
133. Barbier G, Boe L-J, Captier G. Vocal tract growth from fetus to adulthood: a longitudinal study. *Biom Hum Anthropol*. 1 janv 2012;
134. Struck R, Cordoni S, Aliotta S, Pérez-Pachón L, Gröning F. Application of

- Photogrammetry in Biomedical Science. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1120:121- 30.
135. Stuani VT, Ferreira R, Manfredi GGP, Cardoso MV, Sant'Ana ACP. Photogrammetry as an alternative for acquiring digital dental models: A proof of concept. *Med Hypotheses.* juill 2019;128:43- 9.
 136. Buck LM, Dalci O, Darendeliler MA, Papageorgiou SN, Papadopoulou AK. Volumetric upper airway changes after rapid maxillary expansion: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod.* 1 oct 2017;39(5):463- 73.
 137. Alpagan Ozdemir S, Esenlik E. Three-Dimensional Soft-Tissue Evaluation in Patients with Cleft Lip and Palate. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 28 nov 2018;24:8608- 20.
 138. Basart H, Suttie M, Ibrahim A, Ferretti P, van der Horst CMAM, Hennekam RC, et al. Objectifying Micrognathia Using Three-Dimensional Photogrammetric Analysis. *J Craniofac Surg.* nov 2018;29(8):2106- 9.
 139. Ramieri V, Basile E, Bosco G, Caresta E, Papoff P, Cascone P. Three-dimensional airways volumetric analysis before and after fast and early mandibular osteodistraction. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* mars 2017;45(3):377- 80.
 140. Negi G, Ponnada S, Aravind NKS, Chitra P. Photogrammetric Correlation of Face with Frontal Radiographs and Direct Measurements. *J Clin Diagn Res JCDR.* mai 2017;11(5):ZC79- 83.
 141. Boudewyns A, Claes J, Van de Heyning P. Clinical practice: an approach to stridor in infants and children. *Eur J Pediatr.* févr 2010;169(2):135- 41.
 142. Tan YH, How CH, Chan YH, Teoh OH. Approach to the snoring child. *Singapore Med J.* avr 2020;61(4):170- 5.
 143. Oliveira VXN, Teng AY. The Clinical Usefulness of Sleep Studies in Children. *Paediatr Respir Rev.* janv 2016;17:53- 6.
 144. Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* avr 2002;109(4):704- 12.
 145. Yamamoto T, Tanaka H, Emoto Y, Umehara T, Fukahori Y, Kuriu Y, et al. Carnitine palmitoyltransferase 2 gene polymorphism is a genetic risk factor for sudden unexpected death in infancy. *Brain Dev.* juin 2014;36(6):479- 83.
 146. Hertz CL, Christiansen SL, Larsen MK, Dahl M, Ferrero-Miliani L, Weeke PE, et al. Genetic investigations of sudden unexpected deaths in infancy using next-generation

sequencing of 100 genes associated with cardiac diseases. Eur J Hum Genet EJHG. juin 2016;24(6):817- 22.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses
; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

NOM : HERNANDEZ

PRENOM : Alexis

Titre de Thèse : Étude de la conformation mandibulaire et du complexe naso-maxillaire dans la mort inattendue du nourrisson (MIN) ; une étude cas-témoins, multicentrique

RESUME

Cette étude cas-témoins, multicentrique, a évalué par tomodensitométrie, la conformation anatomique des voies aériennes supérieures chez les enfants ayant présenté une mort inattendue du nourrisson (MIN). L'étroitesse de la filière aérienne supérieure a été évaluée par des mesures osseuses étagées des voies aériennes supérieures (choanes, palais, pharynx, mandibule) et le palais a été catégorisé visuellement de type ogival ou non ogival. Après comparaison par régression logistique uni- puis multivariée, il existait une étroitesse significative de la filière aérienne à différents étages (choanes, palais, mandibule), et le palais apparaissait ogival de façon significative dans la population des enfants ayant présenté une MIN. Ces facteurs de risque anatomiques défavorables, renforcent ainsi le rôle potentiel d'un trouble obstructif du sommeil sous-jacent pouvant être un terrain prédisposant à la MIN.

MOTS-CLES

MORT INATTENDUE DU NOURRISSON, VOIES AERIENNES, PALAIS OGIVAL, SAOS