



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Les enfants nés par extraction instrumentale sont-ils plus sensibles à  
une expérience douloureuse à l'âge de deux mois ?**

**Etude prospective monocentrique de suivi de cohorte, au CHRU de  
Lille, entre septembre 2012 et octobre 2015**

Présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2016 à 18heures  
Au Pôle Formation  
**Par Claire Claverie**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Assesseurs :**

**Madame la Professeure Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

**Monsieur le Professeur Laurent STORME**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Thameur RAKZA**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

**EDIN** : Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né

**DAN** : Douleur Aigue du Nouveau-né

**NIPE** : Newborn Infant Parasympathic Evaluation

**CHRU** : Centre Hospitalier Régional Universitaire

**SA** : Semaines d'Aménorrhées

**ECG** : Electrocardiogramme

**INSERM** : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

**IHAB** : Initiative Hôpital Ami des Bébés

**Q1** : Premier quartile

**Q2** : Deuxième quartile

**g** : Grammes

**cm** : Centimètres

## Table des matières

<b>I. Résumé</b> .....	<b>p13</b>
<b>II. Summary</b> .....	<b>p14</b>
<b>III. Introduction</b> .....	<b>p15</b>
<b>IV. Matériel et méthode</b> .....	<b>p18</b>
1. Type et période de l'étude .....	p18
2. Population étudiée .....	p18
3. Différentes méthodes d'évaluation de la douleur utilisées au cours de l'étude .....	p19
A) Scores comportementaux .....	p19
a) Score EDIN .....	p19
b) Score DAN .....	p19
B) Evaluation de la variabilité du rythme cardiaque : index NIPE.....	p20
a) Acquisition des séries RR	
b) Filtrage des séries RR	
c) Calcul de l'index NIPE	
4. Déroulement de l'étude.....	p22
A) Intervenants .....	p22
B) Différents temps de l'étude .....	p22
a) Premier temps : évaluation de la douleur à la naissance	
b) Deuxième temps : évaluation de la douleur à deux mois lors des premières vaccinations	
C) Constitution de différents groupes .....	p23
5. Analyse statistique .....	p24

<b>V. Résultats</b> .....	<b>p25</b>
1. Données générales .....	p25
A) Premier temps de l'étude .....	p26
B) Perdus de vue .....	p29
C) Deuxième temps de l'étude .....	p31
2. Objectif principal : Score comportemental DAN .....	p33
3. Objectif secondaire : Analyse de la variabilité du rythme cardiaque par l'index NIPE .....	p34
<b>VI. Discussion</b> .....	<b>p36</b>
1. Résultats principaux .....	p36
2. Comparaison à la littérature .....	p37
3. Perspectives .....	p42
<b>VII. Conclusion</b> .....	<b>p44</b>
<b>VIII. Références bibliographiques</b> .....	<b>p45</b>
<b>IX. Annexes</b> .....	<b>p48</b>
Annexe 1 : Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né .....	p48
Annexe 2 : Score de Douleur Aigue du Nouveau-né .....	p49
Annexe 3 : Fiche de recueil de données à la naissance .....	p50
Annexe 4 : Fiche de recueil de données à deux mois .....	p51

## I. RESUME

**Introduction :** La perception de la douleur existe dès vingt-cinq semaines d'aménorrhées. Or, du fait d'un système nerveux immature, la perception de la douleur serait majorée chez le nouveau-né, et plusieurs études ont montré qu'une expérience précoce de la douleur pouvait modifier sa perception dans la vie future. L'objectif de notre étude était d'analyser l'impact de l'extraction instrumentale sur le ressenti de la douleur à deux mois lors des premières vaccinations.

**Méthode :** Notre étude était prospective et monocentrique. Trois groupes étaient constitués après évaluation du score comportemental Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né (EDIN) entre la deuxième et la quatrième heure de vie : nouveau-nés nés par voie basse non instrumentalisée (G1), nés par extraction instrumentale et non douloureux (G2), nés par extraction instrumentale et douloureux (G3). Ces nouveau-nés étaient revus à deux mois pour les premières vaccinations avec évaluation de la douleur par le score comportemental Douleur Aigue du Nouveau-né (DAN). Une évaluation parallèle aux deux temps de l'étude était réalisée par un score de douleur physiologique non invasif analysant la variabilité du rythme cardiaque (index Newborn Infant Parasympathic Evaluation NIPE).

**Résultats :** Quarante-six nouveau-nés étaient inclus dans l'étude (quinze dans G1, dix-sept dans G2, quatorze dans G3) dont huit étaient perdus de vue. A la naissance, les scores d'EDIN étaient plus élevés dans G2 (médiane = 2) et G3 (médiane=6) en comparaison à G1 (médiane=0) ( $p<0,001$ ). Le score de DAN était plus élevé quinze minutes après les vaccinations dans G3 (médiane=4) en comparaison à G2 (médiane=3) ( $p<0,001$ ) et G1 (médiane=1) ( $p<0,001$ ). Les scores de DAN avant et pendant l'injection étaient comparables entre les trois groupes. Il n'y avait pas de différence entre les groupes selon l'index NIPE, ni à la naissance ni au temps des vaccinations.

**Conclusion :** Notre étude indiquait que les nouveau-nés nés par extraction instrumentale et douloureux à la naissance avaient une réponse comportementale à la douleur plus élevée au décours des vaccinations réalisées à l'âge de deux mois. Il n'y avait pas de différence entre les groupes selon l'index NIPE, mais il existait probablement des biais d'enregistrement.

## II. SUMMARY

**Background:** Pain perception is present from twenty-five weeks gestational age. Furthermore, newborns are more sensitive because of an immature nervous system and many studies suggest that painful experience during the early perinatal period results in changes in future pain sensitivity. The objective of this study was to determine the effects of instrumental vaginal delivery on pain response to first immunizations at two months.

**Method:** This study was prospective and monocentric. Newborn were enrolled in three groups after pain evaluation between two and four hours after birth using the EDIN pain scale: newborns born by vaginal delivery (G1), newborns painless born by instrumental vaginal delivery (G2) and newborns painful born by instrumental vaginal delivery (G3). These children were reassessed at two months to realize the first immunizations and pain evaluation using the DAN scale. We also assessed newborn pain by a non-invasive and objective index using heart rate variability (index NIPE).

**Results:** Forty-six children were enrolled in this study (fifteen in G1, seventeen in G2, fourteen in G3), but eight were lost to follow-up. At birth, EDIN scale were higher in G2 (median =2) and G3 (median = 6) than in G1 (median =0) ( $p < 0,001$ ). Fifteen minutes after the first immunizations, DAN scale were higher in G3 (median=4) than in G2 (median=3) ( $p < 0,001$ ) and in G1 (median =1) ( $p < 0,001$ ). Before and during immunizations, DAN scale was similar in the three groups. There was no difference in the three groups using index NIPE, neither at birth nor at immunizations.

**Conclusion:** This study indicated that newborns born by instrumental vaginal delivery and painful at birth had a higher pain response after first immunizations at two months. There was no difference using index NIPE, but recording bias probably existed.

### III. INTRODUCTION

La douleur est définie par l'Association Internationale d'Etude de la Douleur comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes » (1).

A la naissance, la perception de la douleur existe, une réponse corticale aux stimuli douloureux étant présente dès vingt-cinq semaines d'aménorrhées (SA) (2). Du fait d'un système nerveux immature, la perception de la douleur du nouveau-né serait majorée (3). En effet, chez les nouveau-nés il existe au niveau de la corne dorsale, zone périphérique de la transmission de la douleur, une transmission excitatrice majorée et un moindre effet du système inhibiteur descendant (2).

La douleur est une expérience subjective dont une évaluation objective peut s'avérer difficile, d'autant plus chez le nouveau-né qui n'a pas encore acquis la communication par le langage. Pourtant la reconnaissance de la douleur chez le nouveau-né est essentielle, permettant une prise en charge efficace et peut-être ainsi la prévention de ses effets à long terme.

Dans la pratique clinique, l'évaluation de la douleur des nouveau-nés est le plus souvent réalisée par hétéro-évaluation à l'aide de scores (4). Plusieurs scores ont été définis et validés, la plupart étant des scores comportementaux, nécessitant leur utilisation par des personnes expérimentées.

Cependant, depuis plusieurs années, une nouvelle méthode non-invasive d'évaluation de la douleur et de l'inconfort du nouveau-né se développe par l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque. Il s'agit de déterminer l'influence du système nerveux central au niveau du nœud sinusal, par les systèmes sympathique et parasympathique, à l'origine de la variabilité du rythme cardiaque. L'analyse de la variabilité du rythme cardiaque dans les hautes fréquences (0,15-0,40 Hertz) correspond au système parasympathique seul, influencé par l'arythmie respiratoire (chaque cycle inspiratoire provoque une augmentation de la fréquence cardiaque par diminution de l'influence du système parasympathique).

La douleur et le stress augmentent l'influence du système sympathique et diminuent donc celle du système parasympathique. Ainsi, la diminution de la variabilité du rythme cardiaque dans les hautes fréquences correspond seulement à une diminution de l'influence du système parasympathique, reflétant la présence de douleur (5) (6).

En pratique clinique, l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque permettait par exemple d'évaluer l'efficacité de l'EMLA® avant les ponctions veineuses des nouveau-nés (7), ou d'évaluer la douleur des nouveau-nés après ponction veineuse au talon (8).

Par la suite, le développement du logiciel Néodoloris® a permis l'évaluation de la douleur par analyse de la variabilité du rythme cardiaque grâce à un enregistrement du rythme cardiaque (9). Il s'agit donc d'une méthode d'évaluation objective et non invasive de la douleur.

Les recommandations pour la prise en charge de la douleur du nouveau-né comprennent les méthodes non pharmacologiques et les traitements pharmacologiques (10) (11) (4). Les méthodes non pharmacologiques à privilégier sont le peau à peau, l'allaitement maternel, la succion non nutritive et le saccharose oral (10). Plusieurs études ont ainsi constaté une diminution des scores de douleur comportementaux (réponses faciales, cris) et physiologiques (fréquence cardiaque, taux d'hémoglobine oxygénée par analyse de spectroscopie infra-rouge) chez les nouveau-nés bénéficiant de peau à peau lors de ponctions veineuses (12) (13) (14). Les mêmes observations étaient faites concernant l'allaitement maternel (15) (16) (17). Le paracétamol est le traitement pharmacologique recommandé pour la prise en charge des douleurs légères à modérées (11) (4).

L'extraction instrumentale est recommandée en cas d'anomalies du rythme cardiaque suggérant une acidose fœtale, et peut être envisagée après trente minutes d'efforts expulsifs inefficaces (18). Elle permet ainsi de réduire la morbi-mortalité des nouveau-nés lors des accouchements par voie basse. Il s'agit d'une pratique fréquente (environ 11% des accouchements par voie basse en France) ([www.inserm.fr](http://www.inserm.fr), « Enquête Nationale Périnatale 2010 »), mais qui peut avoir des conséquences sur la mère (augmentation du risque d'épisiotomie, de lésions périnéales, de problèmes de sphincter anal) et le nouveau-né (augmentation du taux

de céphalématomes, d'hématomes sous galléaux, d'hémorragies intracrâniennes) (18). Par ailleurs, plusieurs études ont montré que les nouveau-nés nés par extraction instrumentale ont des scores de douleur et/ou d'inconfort plus élevés dans les premières heures de vie (19) (20).

D'un autre côté, il a été démontré qu'une expérience précoce de la douleur pouvait modifier la perception de la douleur dans la vie future. Selon deux études de Taadio et al., les enfants circoncis ont par exemple une douleur majorée aux vaccinations réalisées à quatre et six mois (21), et les nouveau-nés exposés à des actes douloureux répétés à la naissance ont une hypersensibilité à la douleur dès le deuxième jour de vie (22). Selon une étude de Peters, les enfants opérés en période néonatale seraient plus douloureux lors d'une deuxième chirurgie seulement si celle-ci est réalisée au niveau du même site opératoire (23). Ainsi, plusieurs questions et controverses persistent sur les mécanismes de cette mémorisation de la douleur (existence dès les premières heures de vie, délai d'apparition, influence de la prise en charge précoce...).

Une étude préliminaire a permis de mettre en évidence un score de douleur plus élevé quinze minutes après les premières vaccinations à l'âge de deux mois chez les nouveau-nés nés par extraction instrumentale (24). Cependant, l'effectif était faible avec seulement treize nouveau-nés.

L'objectif principal de notre étude était d'analyser l'impact de l'extraction instrumentale sur le ressenti de l'inconfort et de la douleur à deux mois lors des premières vaccinations par le score comportemental DAN, en fonction des scores comportementaux de douleur et d'inconfort à la naissance.

L'objectif secondaire était d'analyser cet impact par une évaluation objective de la douleur via l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque.

## **IV. MATERIELS ET METHODES**

### **1. Type et période de l'étude**

L'étude était prospective, monocentrique (service des Suites de Naissance de la maternité de Jeanne De Flandre, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille), entre septembre 2012 et octobre 2015.

Un accord était obtenu auprès des responsables de la salle de naissance et des suites de naissance.

L'étude était présentée oralement et par écrit aux deux parents.

Un consentement éclairé des deux parents était obtenu par écrit avant la participation à l'étude.

### **2. Population étudiée**

Les critères d'inclusion étaient les nouveau-nés nés à terme (37SA à 41SA+6), issus de grossesses eutociques, nés par voie basse en présentation céphalique.

Les critères d'exclusion étaient les nouveau-nés prématurés (<37SA) ou post-termes (>41SA+6), petits pour l'âge gestationnel ou macrosomes, ayant une malformation congénitale, ou ayant présenté des complications néonatales (pH au cordon inférieur à 7,15 ou Apgar inférieur à 7 à cinq minutes de vie indicateurs d'anoxie périnatale, gestes de réanimation néonatale, plexus brachial, fracture de clavicule, paralysie faciale, infection materno-foetale).

L'objectif de ces critères d'exclusion était double. Premièrement, ils permettaient d'éliminer les facteurs pouvant être à l'origine de douleur ou d'inconfort chez le nouveau-né autre que l'extraction instrumentale (plexus brachial, fracture de clavicule, gestes de réanimation, pathologies organiques). Enfin, ils permettaient d'éliminer les facteurs influençant la variabilité du rythme cardiaque (terme, poids de naissance, anoxie périnatale) (6).

D'autres paramètres étaient recueillis (présence d'un circulaire, durée des efforts expulsifs, temps de travail).

### **3. Différentes méthodes d'évaluation de la douleur utilisées au cours de l'étude**

#### **A) Scores comportementaux**

##### **a) Score EDIN**

L'EDIN est un score comportemental développé pour évaluer la douleur prolongée du nouveau-né.

Il est composé de cinq items : visage, corps, sommeil, relation et réconfort. Chaque item est gradué de 0 à 3, correspondant à une intensité croissante, avec un score total compris donc entre 0 et 15 (annexe 1). Le nouveau-né est considéré douloureux si le score est supérieur ou égal à 5. Il s'agit d'un outil d'évaluation valide (évalue seulement la douleur), avec une bonne fiabilité inter-juge (coefficient Kappa à 0,6) et une cohérence interne correcte (coefficient alpha à 0,62) (25).

##### **b) Score DAN**

Le score de DAN est un score comportemental qui permet d'évaluer la douleur aiguë du nouveau-né. Il est composé de trois items : réponses faciales, mouvements des membres, et expression vocale de la douleur. L'item réponses faciales est gradué de 0 à 4, les autres de 0 à 3, correspondant à une intensité croissante, avec un score total compris donc entre 0 et 10 (annexe 2). Le nouveau-né est considéré douloureux si le score est supérieur ou égal à 3. Il s'agit d'un outil d'évaluation valide (évalue seulement la douleur), avec une bonne fiabilité inter-juge (coefficient de Krippendorff à 91,2) et une bonne cohérence interne (coefficient alpha à 0,88) (25).

## **B) Evaluation de la variabilité du rythme cardiaque : index NIPE**

L'index NIPE est échelonné de 0 à 100, reflétant l'influence du système parasympathique. Ainsi, plus la douleur et l'inconfort sont présents, plus l'influence du système parasympathique diminue, et plus l'index NIPE est bas. Un score proche de cent reflète donc un haut niveau de confort, et un score proche de zéro la présence d'inconfort et/ou douleur.

L'index NIPE était déterminé à partir de plusieurs étapes :

### **a) Acquisitions des séries RR**

Un signal électrocardiogramme (ECG) était transmis à un ordinateur par l'intermédiaire de trois électrodes de monitoring cardiaque et enregistré dans le logiciel Neodoloris® (convertisseur analogique-numérique, société Métrodoloris, parc Eurasanté, Lille, France).

Le signal ECG était numérisé à une fréquence de 250 Hertz (Hz). Un algorithme de détection permettait de définir les séries RR (intervalle de temps entre deux ondes R). Un filtre linéaire permettait l'analyse en temps réel (détection et prise en compte des artefacts).

Chaque série RR était ensuite ré-échantillonnée à 8Hz grâce à un algorithme d'interpolation linéaire, puis isolée dans une fenêtre temporelle d'analyse de 64 secondes.

Dans un premier temps, la valeur moyenne  $M$  de chaque intervalle RR était obtenue par un algorithme d'interpolation selon la formule suivante ( $N$  étant le nombre d'échantillons dans la fenêtre et  $RR_i$  la valeur de l'intervalle RR) :  $M = 1/N \sum (RR_i)$ . Ainsi, la variabilité inter-patient due à des différences de fréquences cardiaques basales était éliminée, permettant la comparabilité des séries.

Dans un second temps, la valeur moyenne  $M$  des intervalles RR de la fenêtre était soustraite de chaque échantillon :  $RR_i = (RR_i - M)$ .

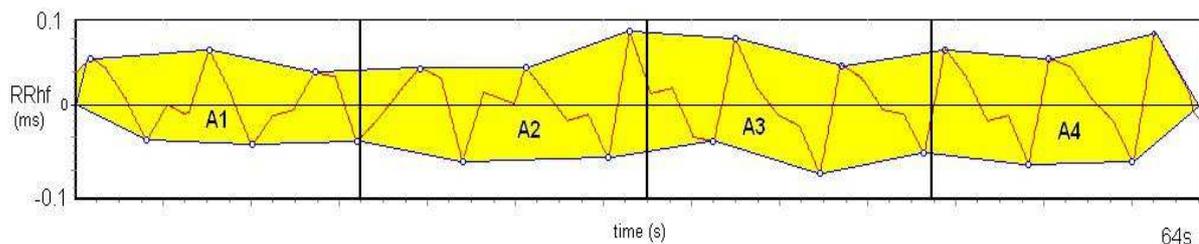
Enfin, les séries RR étaient normalisées en utilisant leurs formes vectorielles.

### b) Filtrage des séries RR

La variabilité du rythme cardiaque est influencée par le système parasympathique seul dans les hautes fréquences. Les séries RR normalisées étaient donc filtrées au-delà de 0,15 Hz à l'aide d'un filtre numérique avec transformation de Wavelet.

### c) Calcul de l'index NIPE

La mesure des surfaces des séries RR normalisées et filtrées dans les hautes fréquences permettait de s'affranchir des variations de la fréquence ventilatoire. Les maxima et minima locaux étaient détectés, et la délimitation des contours des enveloppes supérieures et inférieures permettait de calculer quatre sous-aires (sous fenêtre de 16 secondes) : A1, A2, A3, A4.



L'aire sous la courbe minimale était calculée :  $AUC_{min} = \min (A1, A2, A3, A4)$ .

Afin d'obtenir une valeur entre 0 et 100, l'index NIPE était calculé ainsi :

$$NIPE = 100 \times [a \times AUC_{min} + b] / 12.8$$

(  $a=5,1$  et  $b=1,2$  étant déterminés de manière empirique sur un échantillon de 200 patients pour conserver la cohérence entre l'effet visuel de la courbe RR filtrée et la mesure effective de l'index NIPE, 12,8 correspondant à la surface théorique totale de la fenêtre d'analyse de 64 secondes) (19) (9).

## **4. Déroulement de l'étude**

### **A. Intervenants**

Deux investigateurs participaient à l'étude, ils différaient aux deux temps. L'investigateur intervenant au deuxième temps de l'étude ne connaissait pas le groupe d'appartenance des patients.

L'index NIPE était déterminé à posteriori par un ingénieur de l'équipe du CIC-IT 1403 de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), expérimenté dans ce logiciel, sans connaissance du groupe d'appartenance des patients, ni de la valeur des scores EDIN et DAN.

### **B. Différents temps de l'étude**

L'étude était réalisée en deux temps.

#### **a) Premier temps : Evaluation de l'inconfort et de la douleur à la naissance**

L'évaluation de l'inconfort et de la douleur était réalisée en suite de naissance entre la deuxième et la quatrième heure de vie.

Le score EDIN était calculé par le personnel médical ou paramédical expérimenté travaillant en suite de naissance (pédiatres ou puéricultrices).

Un signal ECG était enregistré dans le logiciel Néodoloris®. Le temps d'enregistrement était de trente minutes.

Au cours de l'enregistrement, selon le choix des parents, les nouveau-nés pouvaient bénéficier de la mise en peau à peau et d'une alimentation par allaitement maternel ou biberon (les soins centrés sur la famille et sur la relation mère-enfant étaient privilégiés dans le cadre de la démarche Initiative Hôpital Ami des Bébé (IHAB)).

## **b) Deuxième temps : Evaluation de l'inconfort et de la douleur lors des premières vaccinations à deux mois**

Les vaccinations recommandées par le Ministère de la Santé Publique étaient réalisées après vérification de non contre-indication. Il s'agissait de l'Infanrix hexa® (Diphtérie Tétanos Poliomyélite Haemophilus influenzae B Coqueluche Hépatite B) et du Prevenar 13® (Pneumocoque) ([www.inpes.santpubliquefrance.fr](http://www.inpes.santpubliquefrance.fr), « Calendrier des vaccinations »).

Les vaccins étaient réalisés dans le quadrant supéro-externe des deux cuisses par injection intramusculaire avec les aiguilles fournies par le laboratoire pharmaceutique.

Les recommandations de bonne pratique clinique étaient proposées aux parents et mises en place selon leur choix : anesthésie locale par crème à base de lidocaïne-prilocaine 5% (Emla®) vingt à soixante minutes avant le geste, bébés à bras, alimentation par allaitement maternel ou biberon, première vaccination par Infanrix hexa® (moins douloureux que le Prevenar 13®) (25) (26).

L'évaluation de l'inconfort et de la douleur était faite en trois temps par évaluation du score DAN et détermination de l'index NIPE selon le schéma suivant :

- T1 = branchement du moniteur ECG et début de l'enregistrement dans le logiciel Néodoloris®
- T2 = T1 + 15min : vaccinations
- T3 = T2 + 15min : arrêt de l'enregistrement

## **C. Constitution de différents groupes**

Après évaluation du score EDIN, trois groupes de nouveau-nés étaient constitués : groupe témoin (G1), groupe extraction instrumentale non douloureux (EDIN <5) (G2), groupe extraction instrumentale douloureux (EDIN ≥ 5) (G3).

## 5. Analyse statistique

La comparaison des groupes était réalisée par un test statistique non paramétrique de Kruskal-Wallis. En cas de significativité, celui-ci était suivi d'un test U de Mann-Whitney pour comparer les groupes deux à deux.

Pour les données binaires, un test du  $\chi^2$  était utilisé. En cas d'effectif théorique inférieur à cinq, un test de Fisher était utilisé.

Les variables étaient considérées comme statistiquement significatives si l'indice de significativité  $p$  était inférieur à 0,05.

L'analyse statistique était effectuée à l'aide du logiciel SPSS 20.0® par un ingénieur de l'INSERM.

## V. RESULTATS

### 1. Données générales

Entre septembre 2012 et octobre 2015, quarante-six nouveau-nés étaient inclus dans le service des suites de naissance de la maternité de l'hôpital Jeanne de Flandre au CHRU de Lille. La figure 1 décrit le diagramme de flux des inclusions dans l'étude.

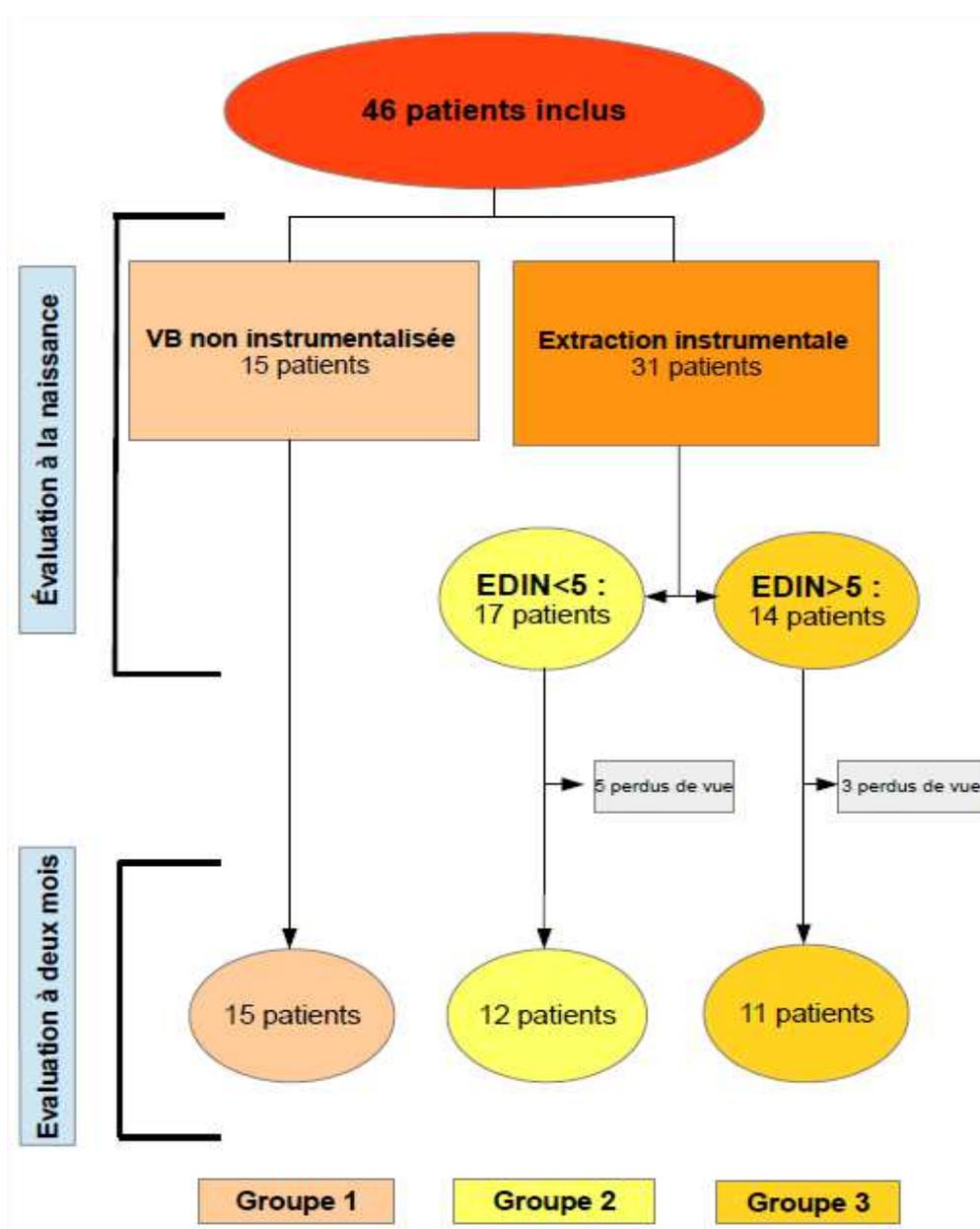


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

## A) Premier temps de l'étude

L'évaluation du score EDIN entre la deuxième et la quatrième heure de vie permettait de répartir les nouveau-nés en trois groupes : quinze dans le groupe 1 (naissance par voie basse non instrumentalisée), dix-sept dans le groupe 2 (nouveau-nés non douloureux nés par extraction instrumentale), et quatorze dans le groupe 3 (nouveau-nés douloureux nés par extraction instrumentale).

Les nouveau-nés nés par extraction instrumentale avaient des scores d'inconfort et de douleur plus élevés les premières heures de vie. En effet, le score EDIN médian était de 6 dans le groupes 3 (nouveau-nés douloureux nés par extraction instrumentale) et de 2 dans le groupe 2 (nouveau-nés non douloureux nés par extraction instrumentale) versus 0 dans le groupe 1 (naissance par voie basse non instrumentalisée) ( $p < 0.01$ ) (Figure 2).

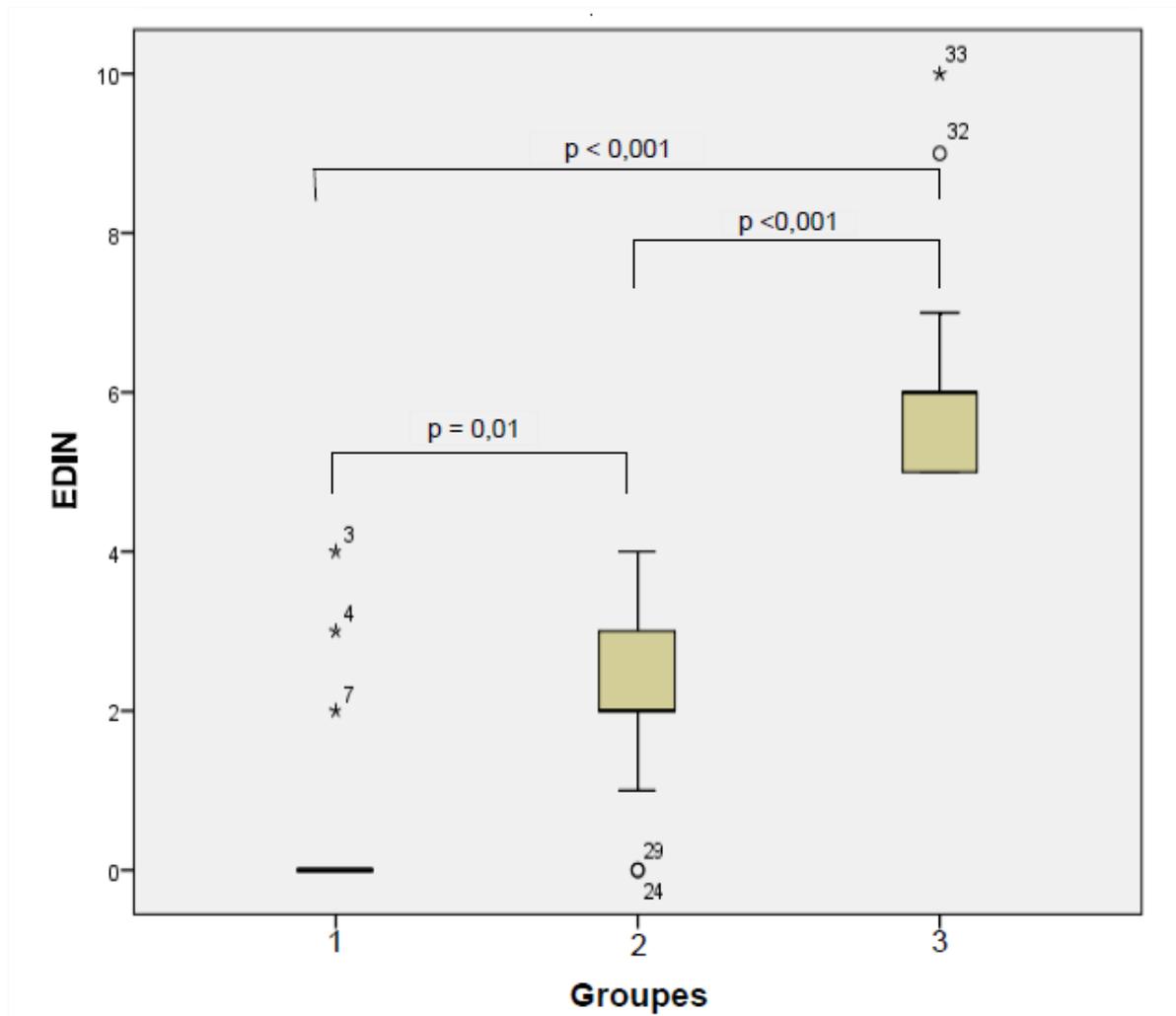


Figure 2 : Scores EDIN en fonction des groupes

Les caractéristiques des nouveau-nés à la naissance sont représentées dans le tableau 1.

Les nouveau-nés présentant une bosse séro-sanguine ou un céphalématome étaient plus nombreux dans les groupes de nouveau-nés nés par extraction instrumentale (douze cas dans le groupe 3 et neuf dans le groupe 2) que dans le groupe des nouveau-nés nés par voie basse non instrumentalisée (un seul cas) ( $p < 0,001$ ).

Sept nouveau-nés du groupe 3 avaient un liquide méconial à la naissance, un seul dans les groupes 1 et 2 ( $p = 0,003$ ).

Dans les groupes 1 et 2, un seul nouveau-né présentait un circulaire à la naissance, ils étaient trois dans le groupe 3 ( $p < 0,0001$ ).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur les autres paramètres analysés.

L'analyse de l'index NIPE ne mettait pas en évidence de différence de douleur ou d'inconfort entre les nouveau-nés des trois groupes (score médian de 59,16 dans le groupe 1, 58,39 dans le groupe 2, et de 56,6 dans le groupe 3) ( $p = 0,47$ ).

Tableau 1 : Caractéristiques des nouveau-nés à la naissance

	Groupe 1 (n=15)		Groupe 2 (n=17)		Groupe 3 (n=14)		p
	Médiane (Q1-Q3)	n	Médiane (Q1-Q3)	n	Médiane (Q1-Q3)	n	
Age mère	30 (25-33)		30 (25-34)		30 (27,75-32,75)		0,96
Parité	2 (1-3)		1 (1-2)		1 (1-1,25)		0,06
Terme (SA)	39		40		38,5		0,36
Poids (g)	3410 (3250-3600)		3285 (3055-3540)		3415 (3340-3535)		0,34
Périmètre crânien (cm)	34,75 (34-35,25)		35 (34-36)		36 (34-36,5)		0,35
Diamètre BiPariétal (cm)	94,5 (92-94,5)		96 (94-97,5)		96 (94-99)		0,73
Apgar à 1minute	10 (10-10)		10 (10-10)		10 (10-10)		0,6
Apgar à 5minutes	10 (10-10)		10 (10-10)		10 (10-10)		0,32
Apgar à 10minutes	10 (10-10)		10 (10-10)		10 (10-10)		0,32
pH artériel	7,24 (7,21-7,357)		7,27 (7,215-7,31)		7,23 (7,20-7,30)		0,87
pH veineux	7,34 (7,31-7,39)		7,31 (7,275-7,36)		7,3 (7,26-7,34)		0,17
Durée de travail (heures)	5 (2,8125 - 6)		6,25 (5,06-8,44)		5,5 (3-11,5)		0,27
Durée des efforts expulsifs (minutes)	12		17 (12,25-20)		16,5 (10-26,25)		0,15
Présence de circulaire		1		1		3	<0,0001
Liquide méconial		1		1		7	0
Bosse séro-sanguine ou céphalématome		1		9		12	<0,0001
Peau à peau		12		15		14	0,32
Allaitement maternel pendant enregistrement		12		13		13	0,58
EDIN	0 (0-0)		2 (2-2)		6 (5-6,25)		<0,0001
NIFE	59,16 (56,36-61,73)		58,39 (52,45-62,50)		56,60 (55,17-59,67)		0,47

Q1 : premier quartile ; Q2 : deuxième quartile ; SA : semaine d'aménorrhées ; g : grammes ; cm : centimètres

## **B) Perdus de vue**

Sur les quarante-six nouveau-nés inclus, huit étaient perdus de vue (cinq dans le groupe 2 et trois dans le groupe 3) (Figure1). Les caractéristiques des patients perdus de vue sont représentées dans le tableau 2, et étaient comparables à celles des patients non perdus de vue. Les effectifs étaient trop faibles pour permettre une analyse en sous-groupes. Toutefois, les nouveau-nés perdus de vue ayant des paramètres de naissance comparables aux autres, nous faisons l'hypothèse que leur existence n'influe pas sur les résultats.

**Tableau 2 : Caractéristiques des nouveau-nés perdus de vue**

	Total (n=46)		p	Groupe 2 (n=17)		Groupe 3 (n=14)	
	Perdus de vue (n=8)	Non perdus de vue (n=38)		Perdus de vue (n=5)	Non perdus de vue (n=12)	Perdus de vue (n=3)	Non perdus de vue (n=11)
<b>PN (g)</b>	3365	3405	0,86	3360	3233	3370	3420
<b>PC(cm)</b>	34,5	35	0,16	35	35	34	36
<b>BIP (cm)</b>	94,5	96	0,35	96	96,5	94	98
<b>Apgar (1min)</b>	10	10	0,23	10	10	10	10
<b>Apgar (5min)</b>	10	10	0,65	10	10	10	10
<b>Apgar (10min)</b>	10	10	0,65	10	10	10	10
<b>EDIN</b>	3,5	2	0,26	3	2	6	6

### **C) Deuxième temps de l'étude**

Les caractéristiques des nourrissons et les conditions d'enregistrement au deuxième temps de l'étude sont représentées dans le tableau 3. Les nourrissons des trois groupes étaient comparables en terme de biométries, de mesures antalgiques préventives (Emla® et paracétamol), et de conditions d'enregistrement (mise au sein, mise à bras).

**Tableau 3 : Caractéristiques des nourrissons et des conditions de vaccination au deuxième temps de l'étude**

	Groupe 1 (n=15)		Groupe 2 (n=12)		Groupe 3 (n=11)		p
	Médiane (Q1-Q3)	n	Médiane (Q1-Q3)	n	Médiane (Q1-Q3)	n	
<b>Poids (g)</b>	5315 (4945-5835)		5570 (4350-5890)		5080 (4810-6020)		0,9
<b>Taille (cm)</b>	57 (56-57,5)		56,750 (56-60)		57 (56-58,5)		0,76
<b>Périmètre crânien (cm)</b>	38,75 (37,88-40,63)		39 (38,38-40,13)		39,8 (38,5-4,75)		0,37
<b>BCG</b>		1		2		0	0,12
<b>EMLA</b>		13		11		11	0,52
<b>Paracétamol</b>		0		0		1	0,28
<b>Mise au sein avant</b>		6		5		6	0,76
<b>Mise au sein pendant</b>		6		3		6	0,56
<b>Mise au sein après</b>		4		4		6	0,35
<b>Bras</b>		15		11		9	0,33

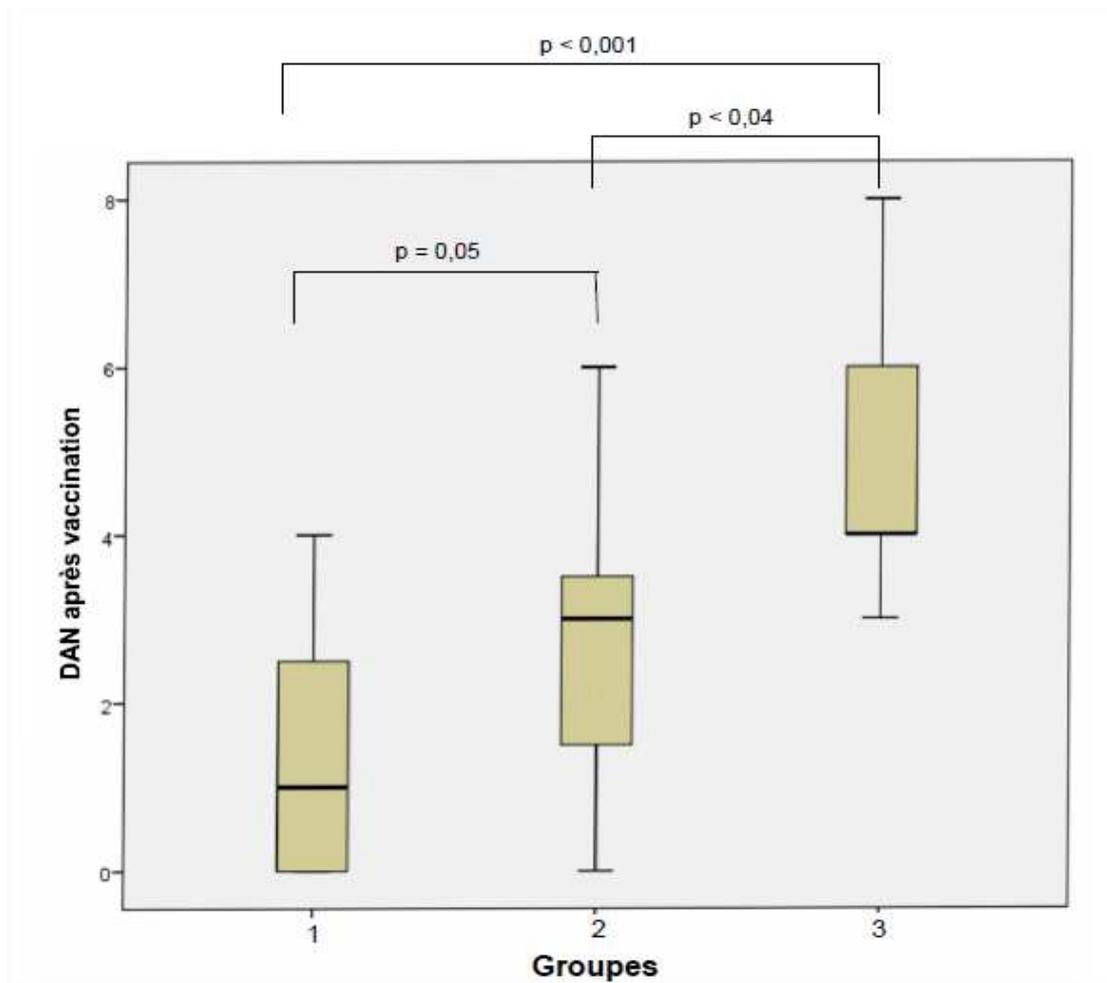
## 2. Objectif principal : Score comportemental DAN

Avant les vaccinations, les nourrissons étaient tous confortables (DAN < 3), ne présentant pas de différences des scores DAN ( $p=0,29$ ) (tableau 4).

Pendant les vaccinations, les nourrissons étaient tous douloureux (score DAN  $\geq$  3). Le score DAN médian était de 7 dans le groupe 1, 8,5 dans le groupe 2 et 9 dans le groupe 3 ( $p=0,09$ ) (tableau 4).

Quinze minutes après les vaccinations, les nourrissons nés par extraction et douloureux à la naissance (groupe 3) avaient un score comportemental d'inconfort et de douleur plus élevé que les nourrissons des autres groupes (tableau 4) (figure 3).

Les nourrissons nés par extraction mais non douloureux à la naissance (groupe 2) avaient un score DAN plus élevé que les nourrissons nés par voie basse non instrumentalisée (groupe 1), mais la différence n'était pas statistiquement significative



( $p=0,05$ ) (tableau 4) (figure 3).

**Figure 3 : Scores DAN quinze minutes après les vaccinations en fonction des**

**groupes**

### **3. Objectif secondaire : Analyse de la variabilité du rythme cardiaque par l'index NIPE**

Il n'y avait pas de différence de l'index NIPE entre les trois groupes avant la vaccination ( $p=0,27$ ).

Pendant la vaccination, l'index NIPE médian était de 48 dans le groupe 1, 51 dans le groupe 2 et 45 dans le groupe 3. Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes ( $p=0,35$ ).

Quinze minutes après la vaccination, l'index NIPE médian était de 48 dans le groupe 1, 53 dans le groupe 2 et 49 dans le groupe 3. Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes ( $p=0,53$ ) (tableau 4).

Tableau 4 : Scores de DAN et index NIPE au deuxième temps de l'étude

			Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	
			Médiane (Q1-Q3)	Médiane (Q1-Q3)	Médiane (Q1-Q3)	p
Vaccins	Avant	DAN	0 (0-3)	0 (0-2,75)	1 (0-3)	0,29
		NIPE	53 (50-60)	52 (46,25-58)	58 (49,75-62)	0,27
	Pendant	DAN	7 (6-9)	8,5 (6,5-9,75)	9 (8-9)	0,09
		NIPE	48 (45-51)	51 (45-56)	45 (42-52)	0,35
	Après	DAN	1 (0-3)	3 (1,25-3,75)	4 (4-6)	<b>&lt;0,0001</b>
		NIPE	48 (46-57)	53 (49-58)	49 (45,75-65,25)	0,53

## VI. DISCUSSION

### 1. Résultats principaux

Notre étude était monocentrique et prospective, réalisée entre septembre 2012 et octobre 2015.

Quarante-six nouveau-nés étaient inclus, dont huit étaient perdus de vue.

Trois groupes étaient constitués en fonction des modalités de naissance et du score comportemental d'inconfort et de douleur EDIN des premières heures de vie (nouveau-nés nés par voie basse non instrumentalisée, nouveau-nés nés par extraction instrumentalisée non douloureux et nouveau-nés nés par extraction instrumentalisée douloureux).

Les enfants étaient revus à l'âge de deux mois pour les premières vaccinations par un deuxième investigateur ne connaissant pas leur groupe d'appartenance.

Une double évaluation de l'inconfort et de la douleur était réalisée par un score comportemental : le score DAN, et une mesure physiologique et non invasive analysant la variabilité du rythme cardiaque : l'index NIPE.

Le score DAN quinze minutes après les premières vaccinations à deux mois était plus élevé de manière significative chez les enfants nés par extraction et douloureux les premières heures de vie.

Notre étude suggérait donc qu'une expérience douloureuse précoce en période néonatale modifierait la réponse aux stimuli douloureux futurs (celle-ci étant augmentée dans notre étude).

L'analyse de l'index NIPE ne mettait en évidence aucune différence entre les différents groupes, ni à la naissance, ni lors des premières vaccinations.

## 2. Comparaison à la littérature

Notre étude était originale car portant sur l'impact de l'inconfort et de la douleur des nouveau-nés à terme de maternité (beaucoup d'études portant sur les nouveau-nés prématurés). De plus, notre étude était prospective, monocentrique et réalisée par deux investigateurs principaux. Cela permettait : d'analyser des nouveau-nés dont la prise en charge était homogène, de diminuer les biais d'évaluation des scores comportementaux et les biais de réalisation des vaccins (les conditions de ceux-ci ayant été par ailleurs standardisées sur les recommandations de bonnes pratiques), et la réalisation d'une étude en aveugle (l'investigateur vaccinant l'enfant ne connaissant pas le groupe d'appartenance du nouveau-né).

Par ailleurs, l'évaluation de l'inconfort et de la douleur était double, par la réalisation de scores comportementaux et d'un score physiologique non invasif. Les scores comportementaux sont les moyens d'évaluation les plus utilisés dans la pratique quotidienne de la maternité, notamment le score EDIN (27). Celui-ci a déjà été utilisé pour évaluer l'inconfort et la douleur des nouveau-nés les premières heures de vie après une extraction instrumentalisée (20) (24). Ces études mettaient également en évidence un score plus élevé chez ces nouveau-nés. Toutefois, les scores comportementaux sont subjectifs, et nécessitent une utilisation par un personnel expérimenté. Alors, des scores physiologiques objectifs se développent. Nous pouvons par exemple citer la mesure de paramètres physiologiques tels que la fréquence cardiaque, la saturation transcutanée en oxygène ou la mesure de la tension artérielle (28) (15), mais ces paramètres ne dépendent pas seulement de l'inconfort et de la douleur ressentis ; le dosage du cortisol salivaire (28) (29), mais dont l'interprétation n'est pas faite en temps réel; ou encore la spectroscopie à infra-rouge reflétant le taux d'hémoglobine oxygénée dépendant de l'activité corticale et étant ainsi influencée par l'inconfort et la douleur (14).

Dans notre étude nous avons choisi l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque car dans les hautes fréquences les variations reflètent uniquement l'inconfort et la douleur, l'utilisation est simple par enregistrement d'un électrocardiogramme, et cette méthode pourrait donner une information en temps réel par calcul informatisé de l'index NIPE. Toutefois, nous n'observons aucune différence entre les groupes selon l'index NIPE, ni à la naissance, ni aux premières vaccinations. Ces résultats sont en opposition avec les données de la littérature. En

effet, une étude de quarante-et-un nouveau-nés en maternité permettait de mettre en évidence une corrélation entre le score EDIN et la variabilité du rythme cardiaque en comparant les nouveau-nés nés par voie basse non instrumentalisée ou par extraction instrumentale (19). Dans la comparaison des différentes étapes de la ponction au talon des nouveau-nés, il existait une diminution significative de la variabilité du rythme cardiaque (témoin d'inconfort et/ou de douleur) au moment de la ponction puis au moment de la compression nécessaire à l'obtention de gouttes de sang (8). La présence d'EMLA® avant une ponction veineuse chez les nouveau-nés mettait en évidence des scores de variabilité du rythme cardiaque plus élevés (7).

Dans notre étude, il était important de noter que les conditions d'enregistrement n'étaient pas standardisées, notamment quant à l'alimentation du nouveau-né. Alors, un grand nombre des nouveau-nés bénéficiaient par exemple d'un allaitement maternel lors des enregistrements. Or il a été démontré que l'alimentation du nouveau-né induit une diminution significative de la variabilité du rythme cardiaque (30) (31). Dans ces conditions, les modifications de la variabilité du rythme cardiaque n'étaient peut-être pas seulement liées à la douleur et l'interprétation faussée.

De plus, nos effectifs étaient faibles, influençant la puissance de notre étude. Plusieurs facteurs intervenaient, le principal était la disponibilité des investigateurs, l'un ne travaillant pas à la maternité étudiée sur toute la période de l'étude. Par ailleurs, l'inclusion devait être précoce entre la deuxième et quatrième heure de vie, mais bien souvent les nouveau-nés étaient vus et évalués plus tard en suite de naissance. Enfin, nous étions confrontés à des refus du fait de la nécessité de revenir sur la maternité pour les premières vaccinations, et de l'émergence des anti-vaccins. La nécessité de revenir à deux mois pour la réalisation des vaccins nous a également confronté à un grand nombre de perdus de vue.

Plusieurs études ont étudié l'impact de l'extraction instrumentale sur l'inconfort et la douleur des nouveau-nés à la naissance. A court terme, une étude analysant les réponses des nouveau-nés lors d'une ponction veineuse à 72heures de vie (test du Guthrie) montrait des taux de cortisol salivaire plus élevés chez les nouveau-nés nés par extraction, mais aucune différence des scores comportementaux douloureux (20). Concernant les effets à moyen terme, une étude du taux du cortisol salivaire vingt minutes après les premières vaccinations à deux mois révélait des taux plus élevés chez les enfants nés par extractions

instrumentales (29). Dans l'étude préliminaire, le score DAN quinze minutes après la vaccination était plus élevé chez ces mêmes patients, mais l'effectif était très faible (treize nouveau-nés) (24).

En augmentant les effectifs à quarante-six nouveau-nés dont trente-huit à la fin de l'étude, le score DAN était également plus élevé chez les nouveau-nés nés par extraction instrumentalisée et douloureux à la naissance. Une mémorisation de la douleur semblait alors exister dès les premières heures de vie. Toutefois, plusieurs interrogations et controverses subsistaient quant à ces mécanismes, auxquelles nous avons essayé de répondre grâce à notre étude.

Une première controverse existait sur la corrélation entre le site douloureux initial et la mémorisation de la douleur. En effet, l'étude de la douleur chez des enfants subissant une deuxième chirurgie dans les suites d'une première chirurgie en période néonatale, montrait des scores comportementaux de douleur plus élevés chez les enfants subissant une chirurgie du même site opératoire seulement (23). Dans une autre étude, les enfants circoncis étaient plus douloureux après les premières vaccinations (21), or la circoncision et le site de vaccination (cuisse) pourraient correspondre au même dermatome L2/L3. D'un autre côté, dans l'étude de la sensibilité à la chaleur et aux stimulations mécaniques chez les enfants ayant subi une chirurgie cardiaque dans la période néonatale, il existait des modifications de la sensibilité sur l'ensemble du corps (32).

Dans notre étude, il était difficile d'affirmer si la douleur liée à l'extraction instrumentale était secondaire à une lésion d'un territoire précis ou à un inconfort généralisé. On notait toutefois un nombre plus élevé de nouveau-nés présentant une bosse séro-sanguine ou un céphalématome dans le groupe de nouveau-nés nés par extractions instrumentalisées, ceci étant souvent à l'origine d'inconfort et/ou de douleur. Alors, notre étude ne retrouvait pas de lien entre la mémorisation de la douleur (le site de vaccination correspondant à la cuisse) et le dermatome du tissu initial lésé.

Un deuxième questionnement concernait le lien entre l'intensité de la douleur initiale et les modifications dans le développement des voies douloureuses. Les seuils douloureux aux stimulations mécaniques étaient par exemple plus bas chez les enfants ayant eu une brûlure modérée par rapport aux enfants ayant eu des

brûlures sévères considérés comme moins douloureux (32). Après les premières vaccinations, les enfants ayant bénéficié d'EMLA® avant une circoncision avaient un score visuel analogique de douleur moins élevé que les enfants circoncis n'ayant pas bénéficié d'EMLA® (considérés donc comme plus douloureux), mais un temps de pleurs et des réponses faciales identiques (21).

Dans notre étude, à la naissance, il y avait des différences significatives des scores EDIN entre les trois groupes. Cette même tendance s'observait après les premières vaccinations avec le score DAN. Celui-ci était d'autant plus élevé que le score EDIN l'était à la naissance. Toutefois, la différence n'était pas significative entre les groupes 1 (nouveau-nés nés par voie basse non instrumentalisée) et 2 (nouveau-nés nés par extraction instrumentalisés et non douloureux à la naissance) lors des vaccinations ( $p=0,05$ ). Alors, notre étude montrerait une tendance à la corrélation entre l'intensité du processus douloureux initial et les modifications des réactions douloureuses futures.

Une troisième interrogation était l'effet protecteur de l'analgésie précoce sur la modification des voies de mémorisation de la douleur. Par exemple, les nouveau-nés exposés à des actes douloureux répétés les premiers jours de vie (nouveau-nés de mère diabétique) avaient des scores comportementaux douloureux plus élevés lors de la réalisation du test de Guthrie au troisième jour de vie, qu'ils aient ou non bénéficié d'une analgésie par saccharose (22). De même, la mise d'EMLA® avant une circoncision ne permettait pas d'obtenir des scores de douleurs comportementaux moindres après une première vaccination (21). D'un autre côté, les enfants ayant subi une chirurgie lourde en période néonatale, mais ayant bénéficié d'une analgésie adaptée, ne présentaient pas de différence de réponses comportementales (réponses faciales) ou physiologiques (fréquence cardiaque, taux de cortisol salivaire) après une vaccination (28). Plusieurs études chez le rat ont montré un effet protecteur d'une analgésie (anesthésie, bloc nerveux, antalgie par morphine) dans la modification des voies de développement de la douleur (32) (33) (34).

Dans notre étude, nous avons recueilli les informations concernant le peau à peau et l'allaitement maternel (méthodes non pharmacologiques de prise en charge de la douleur (10)). Il est important de noter que dans l'hôpital étudié, le peau à peau et l'allaitement maternel étaient privilégiés pour l'ensemble des nouveau-nés dès la

salle de naissance afin de leur assurer un confort maximal, favorisé par la labellisation IHAB. Alors, il n'y avait pas de différences entre les trois groupes, et nous ne pouvions pas étudier le bénéfice de l'un ou l'autre chez les nouveau-nés douloureux. Nous n'avons pas évalué dans notre étude l'effet d'un agent thérapeutique dans la prise en charge antalgique précoce.

Enfin, les mécanismes physiologiques de cette modification de la mise en place des voies douloureuses restent incertains. Les principaux mécanismes incriminés seraient la modification du système inhibiteur descendant, la modification du système exciteur de la corne dorsale de la moelle et la modification de l'axe hypothalamique corticotrope (35). Ainsi une douleur inflammatoire précoce chez le raton induisait une modification de la sensibilité aux stimuli thermiques et mécaniques futurs par altération du développement du système inhibiteur descendant (32) (34). Toujours chez le rat, il était mis en évidence une augmentation transitoire de la fréquence des courants post-synaptiques excitateurs après une lésion tissulaire précoce par l'intermédiaire des récepteurs glutaminergiques (36) (37). Enfin, il était constaté après une lésion inflammatoire précoce, des modifications des récepteurs 1 et 2 du facteur de libération de la corticotrophine et des récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau cérébral, modifiant la réponse hormonale au stress (38). Notre étude ne permettait pas d'étudier ces mécanismes.

### 3. Perspectives

L'indication d'extraction instrumentale est non discutable et apporte un réel bénéfice en terme de morbi-mortalité chez les nouveau-nés. Toutefois, cela est source d'inconfort et de douleur chez les nouveau-nés à la naissance, avec pour conséquence une modification de la réponse aux stimuli douloureux futurs. Cependant, celle-ci pourrait peut-être être prévenue par la mise en place précoce d'une analgésie adaptée.

Dans un premier temps, il semble alors essentiel de rappeler la nécessité d'évaluer l'inconfort et la douleur des nouveau-nés dès la naissance afin d'adapter au mieux leur prise en charge. Pourtant, celle-ci n'est pas systématique dans un grand nombre de maternité (dans une étude réalisée en Ile de France, seulement 68% des maternités évaluaient par exemple la douleur des nouveau-nés (27)).

Pour la pratique quotidienne, notre étude suggérait que l'alimentation et les conditions d'enregistrement pourraient interférer avec l'interprétation de l'index NIPE. Ainsi, afin d'obtenir une évaluation objective de la douleur des nouveau-nés, il semblerait nécessaire de standardiser les conditions d'enregistrement au cours de futures études, sur de courtes périodes et à des moments définis pour ne pas interférer dans la relation parents-enfant. L'augmentation des effectifs des nouveau-nés permettrait également de majorer la puissance d'études futures.

Les traitements pharmacologiques chez le nouveau-né sont restreints. En pratique, le paracétamol est le traitement le plus utilisé dans le quotidien des maternités. Cependant, dans une étude où une dose de 20mg/kg de paracétamol sous forme de suppositoire versus placebo était donnée de manière systématique à H2 et H8 de vie chez des nouveau-nés nés par extraction instrumentale, aucune différence entre les scores comportementaux d'évaluation de l'inconfort et de la douleur des premières 24heures de vie et après ponction veineuse au moment du test de Guthrie n'était observée (39). Toutefois, la biodisponibilité du paracétamol sous forme rectale chez les nouveau-nés est inférieure à la forme orale (40), et nous pouvons nous poser la question de l'efficacité du drainage veineux rectal en présence de méconium les premiers jours de vie. De nouvelles études étudiant le

paracétamol sous forme orale permettraient de mieux analyser la réversibilité des conséquences de la douleur à la naissance par un agent thérapeutique.

## VII. CONCLUSION

Notre travail a montré que les nouveau-nés nés par extraction instrumentale et douloureux à la naissance avaient une modification des réponses aux stimuli douloureux futurs. En effet, chez ces enfants, les scores comportementaux d'évaluation de l'inconfort et de la douleur après les premières vaccinations à l'âge de deux mois étaient plus élevés. L'évaluation de l'inconfort et de la douleur par l'index NIPE ne montrait pas de différence entre les groupes, mais il existait probablement des biais d'enregistrement.

En augmentant les effectifs et en standardisant les conditions d'enregistrement de la variabilité du rythme cardiaque, de nouvelles études pourraient permettre d'évaluer de manière objective la prévention de la mise en place d'une réponse inappropriée future aux stimuli douloureux grâce à une prise en charge précoce de la douleur (par paracétamol sous forme orale par exemple).

## VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249.
2. Cahana A, Jones D. La neurobiologie de la chronicisation de la douleur chez l'enfant: la mémoire de la douleur et la douleur de la mémoire. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2007 Jun;26(6):540–5.
3. Alibeu J-P. Réorganisation structurale et fonctionnelle du système nerveux central pendant la période néonatale : un enjeu majeur du développement de la nociception. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. 2009 Feb;10, Supplement 1:S14–7.
4. Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2016;4:1–10.
5. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2010;2010:1194–7.
6. Rosenstock EG, Cassuto Y, Zmora E. Heart rate variability in the neonate and infant: analytical methods, physiological and clinical observations. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1999 May;88(5):477–82.
7. Lindh V, Wiklund U, Håkansson S. Assessment of the effect of EMLA during venipuncture in the newborn by analysis of heart rate variability. *Pain*. 2000 Jun;86(3):247–54.
8. Lindh V, Wiklund U, Håkansson S. Heel lancing in term new-born infants: an evaluation of pain by frequency domain analysis of heart rate variability. *Pain*. 1999 Mar;80(1–2):143–8.
9. Butruille L, De jonckheere J, Marcilly R, Boog C, Bras da Costa S, Rakza T, et al. Development of a pain monitoring device focused on newborn infant applications: The NeoDoloris project. *IRBM*. 2015 Mar;36(2):80–5.
10. Carbajal R. [Nonpharmacologic management of pain in neonates]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2005 Jan;12(1):110–6.
11. Carbajal R. Douleur du nouveau-né : traitement pharmacologique. *Arch Pédiatrie*. 2006 Feb;13(2):211–24.
12. Gray L, Watt L, Blass EM. Skin-to-skin contact is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics*. 2000 Jan;105(1):e14.
13. Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, Inglis D, Streiner D, Zee R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD008435.

14. Olsson E, Ahlsén G, Eriksson M. Skin-to-skin contact reduces near-infrared spectroscopy pain responses in premature infants during blood sampling. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2016 Apr;105(4):376–80.
15. Okan F, Ozdil A, Bulbul A, Yapici Z, Nuhoglu A. Analgesic effects of skin-to-skin contact and breastfeeding in procedural pain in healthy term neonates. *Ann Trop Paediatr*. 2010;30(2):119–28.
16. Gray L, Miller LW, Philipp BL, Blass EM. Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics*. 2002 Apr;109(4):590–3.
17. Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, Jugie M, Ville Y. Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomised controlled trial. *BMJ*. 2003 Jan 4;326(7379):13.
18. Vayssière C, Beucher G, Dupuis O, Feraud O, Simon-Toulza C, Sentilhes L, et al. Instrumental delivery: clinical practice guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Nov;159(1):43–8.
19. De Jonckheere J, Rakza T, Logier R, Jeanne M, Jounwaz R, Storme L. Heart rate variability analysis for newborn infants prolonged pain assessment. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2011;2011:7747–50.
20. Schuller C, Känel N, Müller O, Kind AB, Tinner EM, Hösli I, et al. Stress and pain response of neonates after spontaneous birth and vacuum-assisted and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):416.e1-6.
21. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet Lond Engl*. 1997 Mar 1;349(9052):599–603.
22. Taddio A, Shah V, Atenafu E, Katz J. Influence of repeated painful procedures and sucrose analgesia on the development of hyperalgesia in newborn infants. *Pain*. 2009 Jul;144(1–2):43–8.
23. Peters JWB, Schouw R, Anand KJS, van Dijk M, Duivenvoorden HJ, Tibboel D. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain*. 2005 Apr;114(3):444–54.
24. Weslinck N, De Jonckheere J, Storme L, Logier R, Appel M, Thomas D, et al. [Impact of the instrumental vaginal delivery on pain perception at two months]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2014 Jun;21(6):614–9.
25. Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chambers C, Dubey V, Halperin S, et al. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2010 Dec 14;182(18):E843-855.
26. Ipp M, Parkin PC, Lear N, Goldbach M, Taddio A. Order of vaccine injection and infant pain response. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 May;163(5):469–72.
27. Calamy L, Walter-Nicolet E, Fournier-Charriere E. P-217 – Évaluation de la douleur du nouveau-né en maternité. *Arch Pédiatrie*. 2015 May;22(5):287–8.

28. Peters JWB, Koot HM, de Boer JB, Passchier J, Bueno-de-Mesquita JM, de Jong FH, et al. Major surgery within the first 3 months of life and subsequent biobehavioral pain responses to immunization at later age: a case comparison study. *Pediatrics*. 2003 Jan;111(1):129–35.
29. Taylor A, Fisk NM, Glover V. Mode of delivery and subsequent stress response. *Lancet Lond Engl*. 2000 Jan 8;355(9198):120.
30. Lappi H, Valkonen-Korhonen M, Georgiadis S, Tarvainen MP, Tarkka IM, Karjalainen PA, et al. Effects of nutritive and non-nutritive sucking on infant heart rate variability during the first 6 months of life. *Infant Behav Dev*. 2007 Dec;30(4):546–56.
31. Brown L. Heart rate variability in premature infants during feeding. *Biol Res Nurs*. 2007 Apr;8(4):283–93.
32. Walker SM, Fitzgerald M, Hathway GJ. Surgical injury in the neonatal rat alters the adult pattern of descending modulation from the rostroventral medulla. *Anesthesiology*. 2015 Jun;122(6):1391–400.
33. Victoria NC, Karom MC, Murphy AZ. Analgesia for early-life pain prevents deficits in adult anxiety and stress in rats. *Dev Neurosci*. 2015;37(1):1–13.
34. Zhang Y-H, Wang X-M, Ennis M. Effects of neonatal inflammation on descending modulation from the rostroventromedial medulla. *Brain Res Bull*. 2010 Aug 30;83(1–2):16–22.
35. Victoria NC, Murphy AZ. Exposure to early life pain: long term consequences and contributing mechanisms. *Curr Opin Behav Sci*. 2016 Feb;7:61–8.
36. Baccei ML. Modulation of developing dorsal horn synapses by tissue injury. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jun;1198:159–67.
37. Li J, Walker SM, Fitzgerald M, Baccei ML. Activity-dependent modulation of glutamatergic signaling in the developing rat dorsal horn by early tissue injury. *J Neurophysiol*. 2009 Oct;102(4):2208–19.
38. Victoria NC, Inoue K, Young LJ, Murphy AZ. Long-term dysregulation of brain corticotrophin and glucocorticoid receptors and stress reactivity by single early-life pain experience in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Dec;38(12):3015–28.
39. Tinner EM, Hoesli I, Jost K, Schöbi N, Ulrich Megged Y, Burkhardt T, et al. Rectal paracetamol in newborn infants after assisted vaginal delivery may increase pain response. *J Pediatr*. 2013 Jan;162(1):62–6.
40. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Jan;45(1):20–9.

## IX. ANNEXES

### Annexe 1 : Échelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né

Visage	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Visage détendu</li> <li>1 Grimaces passagères : froncement des sourcils /lèvres pincées /plissement du menton/ tremblement du menton</li> <li>2 Grimaces fréquentes, marquées ou prolongées</li> <li>3 Crispation permanente ou visage prostré, figé ou violacé</li> </ul>
Corps	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Détendu</li> <li>1 Agitation transitoire, assez souvent calme</li> <li>2 Agitation fréquente mais retour au calme possible</li> <li>3 Agitation permanente, crispation des extrémités, raideur des membres ou motricité très pauvre et limitée, avec corps figé</li> </ul>
Sommeil	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 S'endort facilement, sommeil prolongé, calme</li> <li>1 S'endort difficilement</li> <li>2 Se réveille spontanément en dehors des soins et fréquemment, sommeil agité</li> <li>3 Pas de sommeil</li> </ul>
Relation	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Sourire aux anges, sourire-réponse, attentif à l'écoute</li> <li>1 Appréhension passagère au moment du contact</li> <li>2 Contact difficile, cri à la moindre stimulation</li> <li>3 Refuse le contact, aucune relation possible. Hurlement ou gémissement sans la moindre stimulation</li> </ul>
Réconfort	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 N'a pas besoin de réconfort</li> <li>1 Se calme rapidement lors des caresses, au son de la voix ou à la succion</li> <li>2 Se calme difficilement</li> <li>3 Inconsolable. Succion désespérée</li> </ul>
Score Total	

## Annexe 2 : Score de Douleur Aiguë du Nouveau-né

JOUR, HEURE	Avant le soin	Pendant le soin	Après le soin
<b>REponses FACIALES</b>			
0 : calme 1 : Pleurniche avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : contraction des paupières, froncement des sourcils ou accentuation des sillons naso-labiaux : 2 : - légers, intermittents avec retour au calme 3 : - modérés 4 : - très marqués, permanents			
<b>MOUVEMENTS DES MEMBRES</b>			
0 : calmes ou mouvements doux Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : pédalage, écartement des orteils, membres inférieurs raides et surélevés, agitation des bras, réaction de retrait : 1 : - légers, intermittents avec retour au calme 2 : - modérés 3 : - très marqués, permanents			
<b>EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR</b>			
0 : absence de plainte 1 : gémit brièvement. Pour l'enfant intubé : semble inquiet 2 : cris intermittents. Pour l'enfant intubé : mimique de cris intermittents 3 : cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant intubé : mimique de cris constants			



## Annexe 4 : Fiche de recueil de données à deux mois

NOM : \_\_\_\_\_ DATE DE CONSULTATION : \_\_\_\_\_  
PRENOM : \_\_\_\_\_  
DATE DE NAISSANCE : \_\_\_\_\_

Événement depuis la naissance :

Vaccination BCG :            oui                non   

Mode d'alimentation :    maternelle             artificiel             mixte

### EXAMEN CLINIQUE

Poids : \_\_\_\_\_ Taille : \_\_\_\_\_ PC : \_\_\_\_\_

### CONDITIONS DE VACCINATION

Emla au moins 30 minutes	oui <input type="radio"/>	non <input type="radio"/>
Paracétamol	oui <input type="radio"/>	non <input type="radio"/>
Si allaitement, mise au sein	oui <input type="radio"/>	non <input type="radio"/>
Mise à bras	oui <input type="radio"/>	non <input type="radio"/>

Première injection :

- Temps d'enregistrement
- Vaccin

Deuxième injection :

- Temps d'enregistrement
- Vaccin

DAN :

- Avant le soin :
- Pendant le soin
- Après le soin :

N° d'enregistrement : \_\_\_\_\_

**AUTEUR : Nom : Claverie**

**Prénom : Claire**

**Date de Soutenance : 3 octobre 2016**

**Titre de la Thèse : Les enfants nés par extraction instrumentale sont-ils plus sensibles à une expérience douloureuse à l'âge de deux mois ?**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Pédiatrie**

**Mots-clés : Nouveau-né, extraction instrumentale, douleur et/ou inconfort, mémorisation**

**Résumé :**

**Introduction :** La perception de la douleur existe dès vingt-cinq semaines d'aménorrhées. Or, du fait d'un système nerveux immature, la perception de la douleur serait majorée chez le nouveau-né, et plusieurs études ont montré qu'une expérience précoce de la douleur pouvait modifier sa perception dans la vie future. L'objectif de notre étude était d'analyser l'impact de l'extraction instrumentale sur le ressenti de la douleur à deux mois lors des premières vaccinations.

**Méthode :** Notre étude était prospective et monocentrique. Trois groupes étaient constitués après évaluation du score comportemental Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né (EDIN) entre la deuxième et la quatrième heure de vie : nouveau-nés nés par voie basse non instrumentalisée (G1), nés par extraction instrumentale et non douloureux (G2), nés par extraction instrumentale et douloureux (G3). Ces nouveau-nés étaient revus à deux mois pour les premières vaccinations avec évaluation de la douleur par le score comportemental Douleur Aigue du Nouveau-né (DAN). Une évaluation parallèle aux deux temps de l'étude était réalisée par un score de douleur physiologique non invasif analysant la variabilité du rythme cardiaque (index Newborn Infant Parasympathic Evaluation NIPE).

**Résultats :** Quarante-six nouveau-nés étaient inclus dans l'étude (quinze dans G1, dix-sept dans G2, quatorze dans G3) dont huit étaient perdus de vue. A la naissance, les scores d'EDIN étaient plus élevés dans G2 (médiane = 2) et G3 (médiane=6) en comparaison à G1 (médiane=0) ( $p<0,001$ ). Le score de DAN était plus élevé quinze minutes après les vaccinations dans G3 (médiane=4) en comparaison à G2 (médiane=3) ( $p<0,001$ ) et G1 (médiane=1) ( $p<0,001$ ). Les scores de DAN avant et pendant l'injection étaient comparables entre les trois groupes. Il n'y avait pas de différence entre les groupes selon l'index NIPE, ni à la naissance ni au temps des vaccinations.

**Conclusion :** Notre étude indiquait que les nouveau-nés nés par extraction instrumentale et douloureux à la naissance avaient une réponse comportementale à la douleur plus élevée au décours des vaccinations réalisées à l'âge de deux mois. Il n'y avait pas de différence entre les groupes selon l'index NIPE, mais il existait probablement des biais d'enregistrement.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Subtil**

**Assesseurs : Pr Houfflin-Debarge, Pr Storme, Dr Rakza**

## ERRATUM REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### P19 :

« Il s'agit d'un outil d'évaluation valide (évalue seulement la douleur), avec une bonne fiabilité inter-juge (coefficient Kappa à 0,6) et une cohérence interne correcte (coefficient alpha à 0,62) (41). »

« Il s'agit d'un outil d'évaluation valide (évalue seulement la douleur), avec une bonne fiabilité inter-juge (coefficient de Krippendorff à 91,2) et une bonne cohérence interne (coefficient alpha à 0,88) (42). »

### P39 :

« D'un autre côté, dans l'étude de la sensibilité à la chaleur et aux stimulations mécaniques chez les enfants ayant subi une chirurgie cardiaque dans la période néonatale, il existait des modifications de la sensibilité sur l'ensemble du corps (43). »

### P39/40 :

« Les seuils douloureux aux stimulations mécaniques étaient par exemple plus bas chez les enfants ayant eu une brûlure modérée par rapport aux enfants ayant eu des brûlures sévères considérés comme moins douloureux (44). »

41. Bordin C, Leclaire M, Demeester A. L'échelle de douleur et d'inconfort du nouveau-né (EDIN). Étude de validité portant sur 160 nouveau-nés en maternité entre quatre et 12 heures de vie. Rev Sage-Femme. 2012 Jun;11(3):120–7.
42. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants]. Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. 1997 Jul;4(7):623–8.
43. Schmelzle-Lubiecki BM, Campbell KAA, Howard RH, Franck L, Fitzgerald M. Long-term consequences of early infant injury and trauma upon somatosensory processing. Eur J Pain Lond Engl. 2007 Oct;11(7):799–809.
44. Wollgarten-Hadamek I, Hohmeister J, Demirakça S, Zohsel K, Flor H, Hermann C. Do burn injuries during infancy affect pain and sensory sensitivity in later childhood? Pain. 2009 Jan;141(1–2):165–72.