

# **Étude NEOMAPS : Efficacité du massage du mollet dans la prévention de la douleur du nouveau-né occasionnée par un prélèvement capillaire**

**Dr Yannis Montcho<sup>1</sup>, Dr Audrey Bersani<sup>2</sup>, Dr Petronella Rachieru<sup>3</sup>,  
Elsa Berardi<sup>4</sup>, Josué Rakotonjanahary<sup>5</sup>, Dr Christophe Savagner<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Service de réanimation néonatale, CH Le Mans

<sup>2</sup> Service de réanimation néonatale, CHU Angers

<sup>3</sup> Service d'hémo-oncologie, CHU Angers

<sup>4</sup> Pôle de pédiatrie, CHU Angers

<sup>5</sup> Centre de recherche clinique, CHU Angers

Depuis quelques années, la prise en charge de la douleur est devenue une priorité dans les services de néonatalogie. Une importance croissante est apportée à son diagnostic (échelles de douleur spécifiques), à sa prévention et à son traitement. Les données récentes de la littérature plaident pour une hypersensibilité à la douleur du nouveau-né [1]. L'immaturation des systèmes descendants inhibiteurs thalamiques diminuerait le seuil de perception de la douleur d'autant plus que le nouveau-né est prématuré [2]. La prise en charge de la douleur semble indispensable car plusieurs études suggèrent qu'elle pourrait contribuer à l'apparition d'altération du comportement chez le nouveau-né [3].

Le nouveau-né hospitalisé est exposé à de multiples douleurs aiguës. L'utilisation des antalgiques dérivés de la morphine permet actuellement de traiter les gestes les plus douloureux (intubation, ponctions thoraciques, etc.). Mais le nouveau-né est le plus souvent soumis à des douleurs quotidiennes légères ou modérées engendrées par les ponctions veineuses et capillaires. Les conséquences de ces soins douloureux, associés à l'inconfort lié à la pathologie et à l'hospitalisation ne sont pas négligeables. Dans ce cas, l'utilisation de stratégies non médicamenteuses de traitement de la douleur semble plus appropriée. Les solutions de saccharose et la succion non nutritive ont démontré leur efficacité synergique comme traitement antalgique [4, 5]. L'allaitement maternel est également proposé comme stratégie d'analésie [6]. L'effet de ces stratégies est partiel et variable d'un enfant à l'autre. D'autres stratégies comme le peau-à-peau, l'enveloppement-toucher, la stimulation multisensorielle ont été également proposées.

Parmi ces stratégies, le massage du mollet avant prélèvement capillaire a récemment fait l'objet d'une étude [7]. Il s'agissait d'une étude canadienne randomisée en double aveugle en cross-over comparant les scores de douleur (NIPS) avec et sans massage. Aucun autre moyen antalgique n'était utilisé. Chez les 23 enfants inclus, le score NIPS et la fréquence cardiaque étaient significativement diminués après massage. Aucun effet indésirable n'était rapporté. Cette stratégie est utilisée de manière empirique dans notre unité et il nous a paru intéressant de l'évaluer.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité antalgique du massage du mollet avant prélèvement capillaire sur une population de nouveau-nés de plus de 33 SA hospitalisés pour une

surveillance glycémique, bénéficiant d'une prévention de la douleur par la tétine et le saccharose. L'objectif secondaire était de décrire le niveau de douleur occasionné par ce soin dans l'unité selon notre protocole habituel.

## Patients et méthode

### Patients

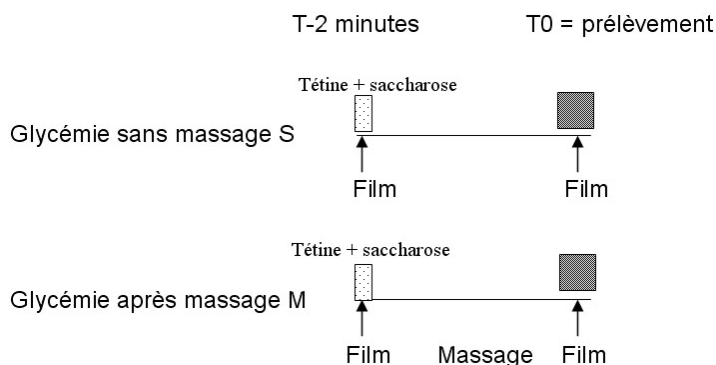
Il s'agissait d'une étude d'évaluation, prospective, randomisée, unicentrique et en cross-over approuvée par le Comité d'éthique du CHU d'Angers et par le Comité de protection des personnes. Le consentement écrit des parents pour l'inclusion était obtenu après information écrite et orale.

Les critères d'inclusion étaient : nouveau-né de plus 33 SA hospitalisé pour une pathologie mineure (retard de croissance intra-utérin [RCIU], infection maternofoetale, ictère, prématurité non compliquée...) dans l'unité de néonatalogie du CHU d'Angers (unité kangourou, unité de soins intensifs ou de soins continus), cliniquement stable, entre 6 et 72 heures de vie, dont l'alimentation avait été débutée et ayant 2 prélèvements en microméthode au talon, intégrés dans la surveillance habituelle.

Les nouveau-nés présentant une instabilité cardiorespiratoire ou neurologique, malformés, ayant reçu un traitement antalgique ou neurotrope ou dont la mère était traitée par des médicaments neurotropes en fin de grossesse étaient exclus.

### Méthode

La fig. 1 retrace le protocole appliqué à chaque patient inclus.



**Fig. 1** : Schéma du déroulement de l'étude pour chaque patient

Après inclusion, l'enfant était filmé à l'occasion de 2 glycémies au talon (une glycémie avec massage et l'autre sans massage).

Un capteur de saturation et de pouls était posé. Pour chaque glycémie, un enregistrement vidéo de 30 secondes était réalisé avant le prélèvement (T-2) avec mise en place de la tétine et administration du saccharose. Après l'arrêt de l'enregistrement, selon le résultat de la randomisation, le massage était effectué ou non pendant 2 minutes. Puis un deuxième enregistrement vidéo de 30 secondes était réalisé au moment du prélèvement (T0). On définissait ainsi 2 périodes : période 1 et période 2.

Les films permettaient de voir l'enfant, la saturation pulsatile en oxygène et le pouls.

Le massage était réalisé par une infirmière ou un médecin formé à la technique. On massait doucement le mollet et la partie antérieure de la jambe choisie, du genou jusqu'au pied à l'aide

d'une pression légère mais ferme par les doigts et le pouce. Le talon massé devait être plus rouge et mieux coloré que l'autre.

Les enregistrements vidéo étaient lus en aveugle par un comité de lecture composé d'un médecin néonatalogiste ou spécialiste de la douleur, de 2 infirmières de la cellule douleur du pôle pédiatrique et d'une psychomotricienne. Une formation à l'utilisation des scores de douleur utilisés dans l'étude avait été préalablement réalisée. Pour chaque enregistrement, le comité de lecture cotait les scores de douleur DAN (Douleur aiguë du nouveau-né) et NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*).

Pour chaque enfant, les scores DAN et NIPS, les mensurations de naissance, le score d'Apgar, le terme, le motif d'hospitalisation principal, la date de la première glycémie et le nombre de prélèvements nécessaires pour l'obtention d'une glycémie étaient notés.

### **Nombre de sujets nécessaires**

Selon les résultats obtenus à partir du logiciel *nQuery Advisor* et à partir des résultats de l'article princeps, avec un risque alpha de 5 % et un risque bêta de 80 %, le nombre de sujets nécessaires était de 25 par groupe au minimum. L'enfant était son propre témoin (cross-over). Avec les éventuelles sorties de l'étude, le nombre d'enfants à inclure a été estimé à 30 par groupe.

### **Analyse statistique**

Le test de Wilcoxon a été utilisé pour analyser l'effet traitement et l'effet période (cf. tableaux 2 et 3).

Une analyse par régression linéaire a été utilisée pour l'ajustement sur la période.

## **Résultats**

Soixante nouveau-nés dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1 ont été inclus. La médiane du score d'Apgar était de 10 (8-10).

**Tableau 1** : Caractéristiques démographiques de la population

	<b>Moyenne ± écart type</b>
<b>Poids (g)</b>	2 330 ± 62
<b>Taille (cm)</b>	45,7 ± 0,3
<b>Périmètre crânien (cm)</b>	32,1 ± 0,2
<b>Terme (SA)</b>	35,6 ± 1,4
<b>Date 1<sup>er</sup> glycémie et 2<sup>e</sup> glycémie (heures de vie)</b>	34 ± 1,8 et 56 ± 2,1
<b>Nombre de piqûres pour l'obtention d'une glycémie</b>	1
<b>Sex ratio (M/F)</b>	0,6

Le diagnostic principal au moment de l'inclusion était pour 47 nouveau-nés une prématurité simple entre 33 et 36 SA + 6 j, pour 10 un RCIU, pour 2 une infection maternofoetale et pour 1 des hypoglycémies non symptomatiques.

L'analyse des résultats en intention de traiter sur les 60 nouveau-nés montrait une différence significative sur les scores de douleur en faveur du massage : les médianes des scores DAN et NIPS étaient à 0/10 avec le massage et à 2/10 sans le massage (tableau 2, fig. 2). Les résultats sur 52 nouveau-nés en perprotocole étaient identiques à ceux obtenus en intention de traiter (exclusion des 8 nouveau-nés dont les scores de douleur avant le prélèvement étaient supérieurs d'au moins

2 points à ceux obtenus au moment du prélèvement, correspondant aux nouveau-nés pleurant dès T-2).

**Tableau 2 :** Scores de réponse à la douleur après prélèvement capillaire

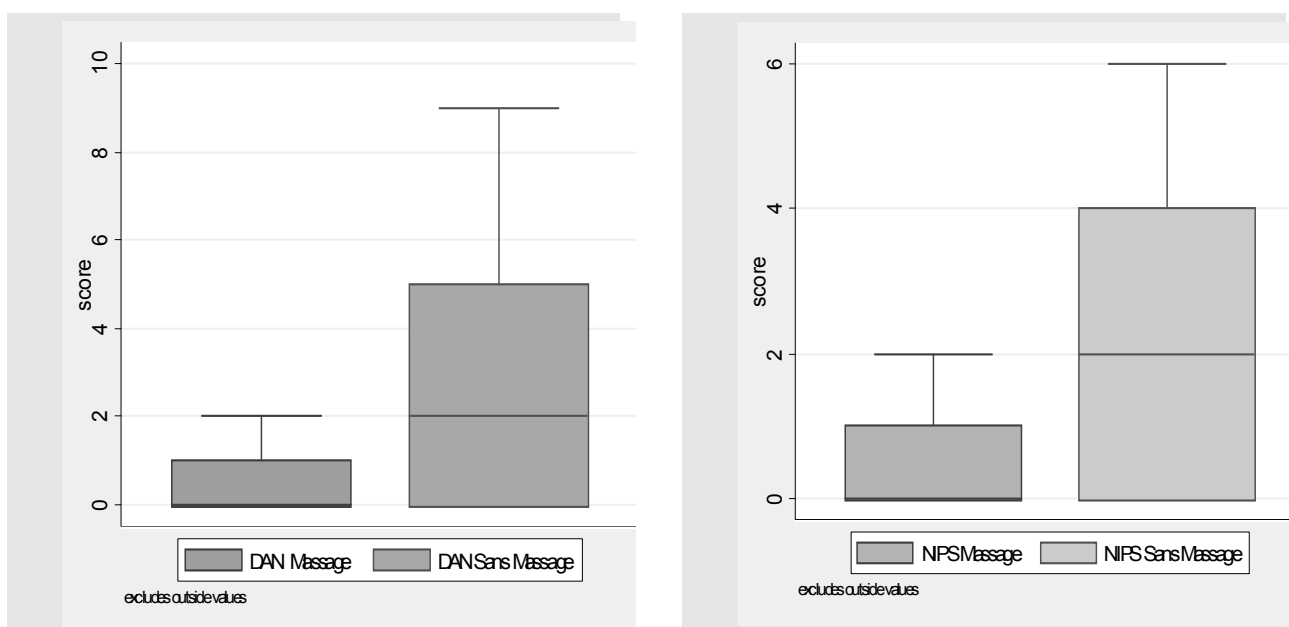
	Moyenne ± écart type	IC 95 %	Médiane	p
<b>DAN T0 groupe sans massage (A)</b>	2,5 ± 0,33	1,8-3,17	2	
<b>DAN T0 groupe massage (B)</b>	0,95 ± 0,25	0,43-1,46	0	
<b>Différence groupe A-groupe B</b>	1,55 ± 0,37	0,8-2,29	1	< 0,001
<b>Différence DAN période 1-période 2</b>	0,68 ± 0,41	-0,14-1,51	0	< 0,0001
<b>NIPS T0 groupe sans massage (C)</b>	2,41 ± 0,28	1,84-2,97	2	
<b>NIPS T0 groupe massage (D)</b>	0,96 ± 0,2	0,55-1,37	0	
<b>Différence groupe C-groupe D</b>	1,44 ± 0,3	0,82-2,06	1	< 0,001
<b>Différence NIPS période 1-période 2</b>	0,44 ± 0,35	-0,27-1,16	0	< 0,0001

DAN : Score « Douleur aiguë du nouveau-né » ; NIPS : Score Neonatal Infant Pain Scale

T0 = score de douleur au moment du prélèvement capillaire

Période 1 (DAN ou NIPS) T0 : score DAN ou NIPS T0 lors de la 1<sup>re</sup> glycémie.

Période 2 (DAN ou NIPS) T0 : score DAN ou NIPS T0 lors de la 2<sup>e</sup> glycémie.



**Fig. 2 :** Médianes, interquartiles et extrêmes des deltas du score DAN et NIPS avant et après massage

Globalement il existait une diminution significative des scores de douleur lors du 2<sup>e</sup> prélèvement (tableau 3). Malgré l'ajustement en fonction de la période, il n'existait pas d'effet groupe : l'effet antalgique du massage restait présent dans le cas où le massage était réalisé lors du premier prélèvement (période 1) ou lors du deuxième prélèvement (période 2) ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 3 :** Effet de la période de réalisation du prélèvement pour chaque nouveau-né (1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> glycémie) sur les scores de douleur

	Moyenne ± écart type	IC 95 %	Médiane
<b>Période 1 DAN T0</b>	2,03 ± 0,35	1,32-2,74	0,5
<b>Période 2 DAN T0</b>	1,39 ± 0,28	0,83-1,95	0
<b>Période 1 NIPS T0</b>	1,91 ± 0,27	1,35-2,47	1
<b>Période 2 NIPS T0</b>	1,46 ± 0,24	0,97-1,95	1

Période 1 (DAN ou NIPS) T0 : score DAN ou NIPS T0 lors de la 1<sup>re</sup> glycémie.

Période 2 (DAN ou NIPS) T0 : score DAN ou NIPS T0 lors de la 2<sup>e</sup> glycémie.

Il existait donc une amélioration significative de l'effet antalgique de la tétine et du saccharose lorsqu'ils étaient associés au massage du mollet.

Aucune différence n'était constatée dans les réactions végétatives (fréquences cardiaque et respiratoire, saturation pulsatile en oxygène) avant et après prélèvement, avec ou sans massage. Il n'existait donc pas de modification significative de ces paramètres pouvant influencer les scores de douleur.

Par ailleurs, aucun effet indésirable du massage n'a été noté.

## Discussion

### Littérature

La prise en charge de la douleur du nouveau-né est une préoccupation quotidienne dans les services de néonatalogie. La prématurité a tendance à majorer son ressenti [8, 9]. L'optimisation de la prise en charge de la douleur se justifie à la fois sur un plan éthique (limiter au maximum la souffrance engendrée par les soins et/ou la maladie) et sur le plan médical puisqu'il est actuellement reconnu qu'elle est un facteur d'altération du comportement chez le nouveau-né [3, 10, 11].

L'utilisation de stratégies non médicamenteuses pour le traitement et la prévention des douleurs d'intensité légère à modérée est un progrès dans la prise en charge des nouveau-nés hospitalisés. La solution sucrée en association à la succion non nutritive d'une tétine constitue la procédure de choix pour diminuer la douleur lors des ponctions veineuses, capillaires ou injections cutanées [6]. L'effet synergique observé dans différentes études [5, 12] s'expliquerait par la libération de morphiniques endogènes liée à la solution sucrée et par l'intensité de la stimulation sensorielle engendrée par la succion qui permettrait de bloquer et de réguler la douleur [13]. Dans ces études, la douleur n'était pas totalement abolie : pour Carbajal *et al.* [5], le score de douleur lors d'injections sous-cutanées passait de 7/10 à 4,5/10 grâce à l'administration de glucose 30 %. Pour Acharya *et al.* [12], le score de douleur après ponction veineuse passait de 6/10 à 3/10 grâce à une solution sucrée. La douleur était significativement diminuée mais restait présente, ce qui motive l'utilisation de stratégies antalgiques complémentaires afin de limiter au maximum la douleur. L'allaitement maternel, le peau-à-peau, l'enveloppement-toucher, la stimulation multisensorielle ont été proposés comme stratégies d'analgésie avec une efficacité variable d'un enfant à l'autre [6]. De plus elles peuvent être difficiles à appliquer dans certains cas (non-disponibilité du personnel soignant, nécessité d'une formation spécifique).

Parmi ces stratégies complémentaires, le massage du mollet avant le prélèvement semble être une alternative séduisante alliant simplicité, reproductibilité et absence de coût financier.

Jain *et al.* ont évalué son efficacité dans une étude récente [7]. Il s'agissait d'une étude comparative en cross-over, en double aveugle et randomisée réalisée chez des nouveau-nés sains de moins de 37 SA et de moins de 14 jours de vie. Le score de douleur (NIPS) était évalué pour chaque nouveau-né lors d'un prélèvement capillaire au talon. Aucune autre mesure antalgique n'était utilisée, en particulier pas de saccharose ni de tétine. Vingt-trois enfants avaient été inclus. Aucun effet secondaire n'avait été noté. Le massage permettait de diminuer significativement le score de douleur après prélèvement (NIPS à  $3,5 \pm 1,6$  vs  $1,5 \pm 0,9$ ,  $p < 0,001$ ). Cependant l'effet synergique de la tétine et du saccharose avec le massage du mollet n'était pas démontré dans cette étude.

L'originalité de notre étude consistait en l'utilisation de trois stratégies de prévention de la douleur : la succion non nutritive, le saccharose et le massage du mollet. Les résultats montrent un bénéfice à l'utilisation du massage du mollet en complément de la succion non nutritive de solutions sucrées. La médiane des scores de douleur (DAN et NIPS) au moment du prélèvement

est de 0/10 avec le massage et de 2/10 sans massage. Ces résultats sont statistiquement significatifs ( $p < 0,001$ ). De plus aucun effet indésirable n'a été noté durant la procédure.

## **Biais**

Plusieurs éléments ont pu perturber les résultats. La cotation de la douleur du nouveau-né est difficile. Elle est évaluée par différents scores qui font appel aux réactions non spécifiques constatées par l'observateur. Les mimiques de la face, les mouvements des membres, les cris, l'état d'éveil, les fréquences cardiaque et respiratoire et la SpO<sub>2</sub> en sont les principaux éléments. Le score DAN [14] et le score NIPS sont reconnus pour leur validité en pratique clinique. Cependant la modification de l'environnement du nouveau-né peut engendrer un inconfort dont la traduction clinique (pleurs, grimaces, mouvements) peut perturber la cotation des scores de douleur. Les conditions dans lesquelles devait être réalisé le film nécessitaient une légère modification de l'environnement du nouveau-né. Ces modifications ont pu être pour certains enfants une source d'inconfort passager susceptible de modifier les scores de douleur observés : afin de mesurer la fréquence cardiaque et la saturation pulsatile en oxygène, un capteur était mis en place juste avant le prélèvement (notamment pour les enfants en unité kangourou qui n'étaient pas surveillés par un scope ou une saturation pulsatile en continu). Nous devions également retirer les couvertures qui couvraient l'enfant pour pouvoir le visualiser au mieux. Enfin, l'administration du saccharose et de la tétine chez un nouveau-né endormi était parfois difficile. Nous n'avons pas mesuré l'effet de ces modifications de l'environnement qui ont pu perturber nos résultats. Cependant, l'obtention de scores de douleur très élevés avant le prélèvement pour 8 nouveau-nés (dont les scores avant prélèvement étaient paradoxalement plus élevés qu'après le prélèvement) peut être expliquée par cette modification de l'environnement. Il nous semble que ces scores reflétaient plus un inconfort qu'une douleur aiguë. Malgré l'exclusion de ces 8 nouveau-nés pour une analyse en perprotocole, l'effet du massage reste significatif. Nous avons choisi de présenter les résultats sur les 60 enfants pour rapporter l'étude telle qu'elle a été réalisée : elle reflète ainsi les situations rencontrées en pratique clinique quotidienne. En pratique courante, il semblait que l'efficacité du massage du mollet était maximale lorsque l'enfant était réveillé et donc plus sensible au stimulus douloureux.

Un deuxième biais consiste dans le fait que nous n'avons pu inclure qu'une partie des enfants incluables sur la même période (environ 30 %). Il ne s'agissait donc pas d'une suite consécutive de malades. La raison principale est que l'étude a été effectuée par les soignants d'un service de néonatalogie n'ayant pas de temps dédié à la recherche clinique. L'inclusion de chaque patient nécessitait une organisation lourde, facteur principal du défaut d'inclusion. En effet, il était souvent difficile d'obtenir la disponibilité au moment précis des glycémies d'un des deux médecins et d'une infirmière participant au protocole. Le faible nombre de glycémies capillaires (4 le premier jour puis 3 le deuxième puis 2 le troisième, selon le protocole de surveillance des glycémies du CHU d'Angers), leur réalisation en dehors des heures de présence habituelles et la nécessité d'inclusion avant 72 heures de vie étaient des barrières supplémentaires à l'inclusion. Mais l'inclusion des patients est restée aléatoire.

Contrairement à l'étude de Jain *et al.* [7], nous n'avons pas rapporté les valeurs précises des paramètres physiologiques (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et SpO<sub>2</sub>) mais seulement les cotations selon le score de douleur NIPS. Il n'existait pas de modification significative de ces paramètres pouvant influencer ce score. On peut supposer que le caractère modéré des stimuli douloureux auxquels étaient soumis les nouveau-nés dans l'étude (scores de douleur de 0 à 3/10) pourrait expliquer l'absence de manifestation végétative importante. Williams *et al.* ont évalué le score NIPS chez 35 nouveau-nés prématurés ayant un prélèvement capillaire [15]. Dans cette

étude, la variation du score NIPS lors des prélèvements était exprimée dans 85 % des cas par les cris, l'état d'excitation et les grimaces. Les manifestations végétatives étaient ainsi un mauvais signe de douleur pour ce genre de stimulation douloureuse. Notre étude nous a mis en évidence que l'expression de ce type de douleur est essentiellement corporelle (cris, grimace, pleurs). Par ailleurs, nous avons pu évaluer la douleur engendrée par un prélèvement capillaire sans massage dans notre unité, avec la succion nutritive et le saccharose (2/10 pour le NIPS et le DAN).

Il existait également une différence des scores de douleur entre les 2 périodes des prélèvements : les nouveau-nés étaient globalement moins douloureux lors du 2<sup>e</sup> prélèvement que lors du 1<sup>er</sup> prélèvement (tableau 2). Cette différence ne diminue pas l'effet antalgique du massage. En revanche, elle témoigne probablement soit d'un état plus douloureux des nouveau-nés dans les premières heures de vie (douleurs liées à la naissance s'atténuant avec le temps), soit d'un effet de réceptivité plus importante des nouveau-nés face aux stratégies de traitement de la douleur avec le temps.

### **Perspectives**

Concernant les mécanismes d'action, plusieurs hypothèses peuvent être évoquées. La première proposée par Jain *et al.* serait que le massage stimulerait les voies descendantes opioïdes et non opioïdes, diminuant ainsi la transmission nociceptive. Ils évoquent aussi le fait que le massage tout comme la stimulation multisensorielle contribuerait à créer un environnement « apaisant » qui potentialiserait l'effet analgésique des solutions sucrées.

Nous évoquons une autre hypothèse complémentaire des deux précédentes : le massage permettrait un afflux de sang dans le membre facilitant le recueil au niveau du talon. La pression manuelle du talon (souvent douloureuse) ne serait plus nécessaire. D'autres travaux seront nécessaires afin d'étudier ces mécanismes d'action.

Les premiers résultats de cette étude nous encouragent à étudier cette technique sur d'autres populations d'enfants (nouveau-nés grands prématurés, en réanimation ou en maternité) et à évaluer l'efficacité du massage du membre inférieur controlatéral.

### **Conclusion**

Cette étude nous a permis de quantifier la douleur subie par un nouveau-né sain de plus de 33 SA lors d'un prélèvement capillaire. Nous confirmons ainsi la persistance de la douleur malgré l'utilisation des solutions sucrées et de la succion non nutritive.

Nos résultats font apparaître une diminution significative de cette douleur après massage avec un effet synergique avec la succion non nutritive et la solution sucrée. Le massage est sans effets secondaires.

### **Références**

- [1] Carbajal R. Douleur du nouveau-né : traitement pharmacologique. *Arch Ped* 2006 ; 13 : 211-24.
- [2] Simons SH, Tibboel D. Pain perception development and maturation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006 ; 11 (4) : 227-31.
- [3] Grunau RE, Holsti L, Peters JW. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006 ; 11 (4) : 268-75.
- [4] Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 20 (1) : CD001069.
- [5] Carbajal R, Lenclen R, Gajdos V *et al.* Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics* 2002 ; 110 (2 Pt 1) : 389-93.

- [6] Gray L, Miller LW, Philipp BL, Blass EM. Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics* 2002 ; 109 (4) : 590-3.
- [7] Jain S, Kumar P, McMillan DD. Prior leg massage decreases pain responses to heel stick in preterm babies. *J Paediatr Child Health* 2006 ; 42 (9) : 505-8.
- [8] Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates : sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain* 1994 ; 56 : 95-101.
- [9] Fitzgerald M, Andrews K. Flexion reflex properties in the human infant : a measure of spinal sensory processing in the newborn. In : Finley GA, McGrath PJ, ed. *Measurement of Pain in Infants and Children, Progress in Pain Research and Management*. Seattle : IASP Press ; 1998. p. 47-57.
- [10] Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J *et al.* Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain* 2009 ; 143 (1-2) : 138-46.
- [11] Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol* 2002 ; 29 (3) : 373-94, vii-viii.
- [12] Acharya AB, Annamali S, Taub NA, Field D. Oral sucrose analgesia for preterm infant venepuncture. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 ; 89 (1) : F17-8.
- [13] Carbajal R. Non pharmacologic management of pain in neonates. *Arch Pediatr* 2005 ; 12 (1) : 110-6.
- [14] Carbajal R, Paupe A, Hoenn E *et al.* DAN : une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né APN : a behavioral acute pain rating scale for neonates. *Arch Ped* 1997 ; 4 (7) : 623-8.
- [15] Williams AL, Khattak AZ, Garza CN, Lasky RE. The behavioral pain response to heelstick in preterm neonates studied longitudinally : description, development, determinants, and components. *Early Hum Dev* 2009 ; 85 (6) : 369-74. Epub 2009 Jan 22.