



Etude DOLATSONG :

Analgésie pour la pose de sonde oro-gastrique en néonatalogie

DARRETAI H. Puéricultrice (1) ; **LABORNE FX.** Médecin urgentiste, Biostatisticien (1) ; **LAGADEC S.** Infirmier, ARC (1); **RAZAFIMAHEFA H.** Chef de service adjoint Médecine néonatale (1); **GARRIGUES B.** Cadre de santé, SAMU (1); **CIMERMAN P,** infirmière, ARC (2) ; **MAILLARD F.** Responsable médical du CNRD (2) ; **WALTER E.** Pédiatre, Hôpital St Joseph, Paris ; **HARBI F.** Médecin, CH St Denis ; **FOURNIER CHARRIERE E.** Pédiatre, Centre de la douleur de l'enfant, Hôpital Trousseau AP-HP.; **BOUTANT V.** ARC, URC (1) ; **GALAND N.,** Cadre de santé, Médecine néonatale (1) ; **GRANIER M.** Chef de service Médecine néonatale (1)

(1) CHSF (Centre Hospitalier Sud Francilien) Corbeil

(2) CNRD (Centre National de Ressources Douleur) Paris

La pose de sonde gastrique en néonatalogie est un soin fréquent pour les prématurés ou nouveau-nés à terme incapables d'alimentation autonome. La sonde gastrique est alors indispensable et permet de se substituer ou de compléter les apports (allaitement maternel ou allaitement artificiel au biberon). Dans l'étude EPPIPAIN⁽¹⁾, qui relevait tous les gestes effectués lors des 14 premiers jours d'un séjour en réanimation néonatale, la pose de sonde gastrique était par ordre de fréquence le 5^e geste le plus fréquemment réalisé, avec en moyenne une pose de sonde tous les deux jours. Or, c'est un soin invasif et douloureux.

En effet, plusieurs études montrent un niveau de douleur élevé chez le nouveau-né lors de la pose de sonde gastrique, par voie orale ou nasale. Les scores de douleur dans les groupes contrôles (sans méthode d'analgésie) témoignent d'une douleur modérée à sévère, à laquelle il faut ajouter l'inconfort des nausées ⁽²⁻⁴⁾.

27^{es}
JOURNÉES

Pédiadol
LA DOULEUR DE L'ENFANT

www.pediadol.org

La douleur
de l'enfant
Quelles
réponses ?

UNE ÉDITION
100%
DIGITALE

9-10-11
déc. 2020



Les méthodes employées pour lutter contre la douleur au moment du geste reposent principalement sur la succion dite « non nutritive » (d'une tétine), la prise de sucre et le positionnement⁽⁵⁾. Dès 1984, Field et al rapportaient que la succion non nutritive diminuait de manière significative les pleurs et l'agitation chez le nouveau-né ou le prématuré lors d'une microponction⁽⁶⁾. Depuis, de nombreuses études ont confirmé l'intérêt antalgique et relaxant de cette technique⁽⁵⁾. En 1991, Blass et al⁽⁷⁾ publiaient la première étude démontrant l'effet antalgique du sucre et saccharose ; en 1996, Ramenchi et al en déterminaient la dose efficace chez le nouveau-né et le prématuré ; une méta-analyse de la Cochrane collaboration, régulièrement mise à jour, en confirme l'efficacité sur des dizaines d'études⁽⁸⁾. Une synthèse sur la douleur de la pose de sonde gastrique met l'accent sur l'effet des solutions sucrées⁽⁹⁾. Par ailleurs, la succion non nutritive a une action antalgique et potentialise l'action des solutions sucrées⁽¹⁰⁾. Parmi les autres moyens non médicamenteux pour diminuer la douleur induite par les soins, le positionnement, le peau-à-peau, les méthodes de réassurance et le regroupement/emmaillotement jouent un rôle important^(5,11).

Malgré les diverses techniques non médicamenteuses utilisées, il n'existe pas actuellement de méthode reconnue suffisamment efficace contre la douleur lors de la pose de sonde oro-gastrique. Les différentes études sur le sujet rapportent des scores de douleur des nouveau-nés recevant une administration de sucre associée ou non à une succion non nutritive, significativement plus bas que dans les groupes contrôles, mais restant à un niveau de douleur modérée. Dans l'étude française de Chary-Tardy, la douleur persistait quelle que soit la méthode associée à la pose de sonde gastrique⁽¹²⁾.

Dans ce contexte nous avons imaginé une technique innovante d'insertion de sonde oro-gastrique en utilisant une tétine de biberon légèrement modifiée. En élargissant l'ouverture située à l'extrémité de la tétine par section du frein, il est alors possible de faire glisser la sonde, qui se retrouve idéalement positionnée au centre du carrefour pharyngé au moment de la succion. L'insertion est alors facilitée ainsi que la progression de la sonde jusque dans l'estomac. Nous avons souhaité expérimenter cette technique innovante de pose de sonde oro-gastrique chez le nouveau-né à terme ou prématuré de plus de 32 semaines d'aménorrhée (SA). L'hypothèse était que cette technique pourrait permettre de réduire considérablement les manifestations douloureuses et les nausées induites par le soin. (Image 1)

**Figure 1****Figure 2****Matériel et méthode :**

Il s'agissait d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert, comparant une technique innovante de pose de sonde oro-gastrique au travers d'une tétine de biberon (bras expérimental) à la technique de référence dite de « succion non nutritive simple », la sonde étant introduite à côté de la tétine (bras contrôle).

Étaient inclus les nouveau-nés à terme ou prématurés à partir de 32 SA, de 48 heures à 21 jours de vie, présentant un réflexe de succion. N'étaient pas éligibles à l'étude les nouveau-nés en ventilation assistée, invasive ou non, les enfants porteurs de malformations (notamment fente palatine), les enfants précédemment inclus dans l'étude ou ayant reçu un antalgique dans les 8 heures précédentes, ainsi que toutes les situations contre-indiquant l'administration de sucre (atrésie de l'œsophage non opérée, fistule oeso-trachéale non opérée, troubles majeurs de la déglutition, entérocolite ulcéro-nécrosante...).

La randomisation a été réalisée par blocs de 6, stratifiée sur le centre, par enveloppes pré randomisées.



La mise en place de la sonde gastrique se faisait selon la séquence suivante : enfant en proclive, administration de sucre associée à une succion non nutritive (SNN) 2 minutes avant le soin, puis introduction de la sonde préalablement lubrifiée avec de l'eau.

- Dans le bras contrôle, la sonde était introduite dans la cavité buccale à côté de la tétine. Dès que l'enfant tétait activement, la sonde était poussée doucement en respectant le rythme de déglutition jusqu'au repère défini. La tétine était ensuite retirée et la sonde fixée.

- Dans le bras expérimental, une tétine de biberon à trois vitesses était utilisée en cassant le frein (tétine dotée d'un frein destiné à être cassé dans une utilisation normale). La sonde gastrique était préalablement introduite au travers de la tétine qui était ensuite proposée à l'enfant. De la même façon, la sonde était poussée doucement dès que l'enfant se mettait à téter activement en respectant le rythme de déglutition. Une fois la sonde positionnée, la tétine était retirée, la sonde fixée selon le repère et la tétine était découpée afin de la dégager de la sonde, son extrémité ne pouvant passer au travers.

Le critère de jugement principal retenu était le pourcentage de nouveau-nés avec un score DAN (Douleur Aiguë du Nouveau-né) inférieur à 3 au moment du soin. Ce score, élaboré et validé pour mesurer la douleur d'un geste invasif chez le nouveau-né à terme ou prématuré⁽¹³⁾, évalue trois signes comportementaux habituels de la douleur : les pleurs, les mouvements et les mimiques du visage. Ce score va de 0 (absence de douleur) à 10 ; on considère habituellement que l'enfant est douloureux à partir d'un score DAN à 3.

Figure 3

Source : <https://pediadol.org/wp-content/uploads/2019/12/ECHELLE-DAN.pdf>

Echelle DAN : Douleur Aigue du Nouveau-né

27^{es}
JOURNÉES

Pédiadol
LA DOULEUR DE L'ENFANT

www.pediadol.org

La douleur
de l'enfant
Quelles
réponses ?

UNE ÉDITION
100%
DIGITALE

9-10-11
déc. 2020



	Avant le soin	Pendant le soin	Après le soin
REPONSES FACIALES			
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			
MOUVEMENTS DES MEMBRES			
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			
EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR			
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			

Les critères de jugements secondaires étaient la valeur absolue du score DAN, la présence de nausées et leur nombre au moment du soin.

Pour l'évaluation des critères de jugement, le soin était filmé afin d'être analysé par deux puéricultrices, expertes en néonatalogie et spécialistes de la douleur, indépendantes de l'étude. En cas de discordance, un consensus était obtenu lors d'un 3ème visionnage.

En s'appuyant sur les résultats d'une étude préliminaire (non publiée), pour une proportion attendue de 40 % de nouveau-nés avec un score DAN<3 dans le groupe contrôle et une différence attendue de 20 % supplémentaires dans le groupe expérimental, avec des risques α et β de 5 % et 20 % et une formulation bilatérale, le nombre de sujets nécessaire était de 48 par groupe, soit 96 nouveau-nés au total.

L'analyse statistique a été réalisée en aveugle, selon le principe de l'intention de traiter. Les comparaisons ont été faites par des tests exacts de Fisher pour les variables catégorielles et des tests de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Une analyse de sensibilité évaluant les facteurs associés à un score DAN \geq 3 par un modèle de régression logistique a été réalisée.

Tous les tests statistiques ont été réalisés de façon bilatérale, avec un risque d'erreur de 1^{re} espèce α fixée à 5 %.

Cette recherche a été menée en collaboration avec le Centre National de Ressources et de lutte contre la Douleur (CNRD) et PEDIADOL, Association pour le traitement de la Douleur de l'Enfant. Cette étude a été financée par la DGOS dans le cadre du PHRIIP



(Projet hospitalier de recherche infirmier et paramédical) en 2014 et a reçu un avis favorable du CPP Ile de France VII, Hôpital de Bicêtre, Kremlin Bicêtre.

Résultats

De novembre 2016 à août 2018, 71 enfants ont été inclus, répartis sur 3 centres périnataux de la région francilienne : deux centres de type 3 (Centre Hospitalier Sud Francilien à Corbeil et hôpital Delafontaine à Saint Denis), et un de type 2 (hôpital Saint Joseph à Paris). Les caractéristiques de la population générale et des 2 bras de l'étude sont présentés tableau 1. Les 2 groupes de randomisation étaient comparables, hormis pour le nombre de poses antérieures de sondes oro-gastriques, significativement plus important dans le bras expérimental (89 % vs 64 %, $p=0.025$).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population ; SA : semaines d'aménorrhée ; g : grammes

Variables - N (%) / médiane [IQ]	Population totale N=71	Technique de pose		p-value
		Bras contrôle n=36	Bras expérimental n=35	
Age gestationnel (SA)	34.0 [32.9-35.4]	34.1 [32.9-35.8]	34.0 [33.0-35.1]	0.54
Mode d'accouchement				0.25
voie basse spontanée	29 (41)	13 (36)	16 (46)	
voie basse instrumentale	3 (4)	3 (8)	0 (0)	
césarienne	37 (52)	19 (53)	18 (51)	
Sexe				0.48
féminin	35 (49)	16 (44)	19 (54)	
masculin	36 (51)	20 (56)	16 (46)	
Poids de naissance (g)	1940 [1680-2225]	1905 [1562-2170]	1940 [1760-2345]	0.23
Lunettes d'oxygénothérapie	2 (3)	1 (3)	1 (3)	1
Age gestationnel au moment du soin (SA)	35.0 [34.3-36.1]	35.1 [34.5-36.4]	34.9 [34.0-36.0]	0.22
Age réel au moment du soin (jours)	6 [3.74-9]	6 [4-10]	6 [3-8.75]	0.57
Poids au moment du soin (g)	1935 [1750-2175]	1875 [1730-2052]	1945 [1758-2358]	0.16
Présence d'au moins un parent	27 (38)	11 (31)	16 (46)	0.23
Pose antérieure de sonde oro-gastrique	54 (76)	23 (64)	31 (89)	0.025

Les évaluations de la douleur au moment du soin sont présentées dans le tableau 2. La durée du soin était inférieure à 5 minutes dans les 2 groupes, sans différence



significative. Deux scores DAN n'ont pas pu être mesurés au moment du soin, un dans chaque groupe, les films n'ayant pas pu être exploités par les experts.

Au moment du soin, le score DAN était significativement plus bas dans le groupe expérimental ($p < 0,01$) et la proportion de nouveau-nés avec un score DAN < 3 était significativement plus importante dans le groupe expérimental (71 % versus 44 %, $p = 0,031$).

En ce qui concerne les effets secondaires, les nausées sont fréquentes dans les 2 groupes, avec cependant une différence non significative en faveur de la technique au travers de la tétine (69 % dans le groupe contrôle, 51 % dans le groupe expérimental ($p = 0,13$)).

Il n'y avait pas de différence significative pour les autres effets secondaires : vomissements, désaturations, apnées, bradycardie, toux, dont les fréquences étaient rares (1 à 3 cas dans chaque bras).

Tableau 2 : évaluations de la douleur du soin sur support vidéo. DAN : douleur aiguë du nouveau-né

Variables - N (%) / médiane [IQ]	Technique de pose		
	Bras contrôle	Bras expérimental	p-value
	n=36	n=35	
Durée du soin (min)	4.4 [3.5-5.6]	4.6 [4.1-5.4]	0.53
DAN avant le soin	0 [0-1]	1 [0-2]	0.11
DAN <3 avant le soin	30 (83)	26 (74)	0.30
DAN pendant le soin	4 [1-5]	1 [0-3]	<0.01
DAN <3 pendant le soin	16 (44)	25 (71)	0.031
DAN après le soin	2 [1-5]	1 [1-4.5]	0.570
DAN <3 après le soin	16 (44)	21 (60)	0.29

L'analyse de sensibilité (tableau 3) a mis en évidence que la technique de pose expérimentale était un facteur indépendant de protection contre la douleur par rapport à la technique de référence (OR= 0.21 [0.06-0.71], $p=0.015$).

A l'inverse, le sexe masculin et un poids inférieur à 1940 g au moment du soin étaient des facteurs indépendants de douleur associée à la pose de sonde oro-gastrique (OR = 3.37 [1.04-10.99], $p=0.048$ et OR = 3.85 [1.12-13.23] respectivement).

Tableau 3 : Facteurs associés à un score de douleur aiguë du nouveau-né (DAN) ≥ 3 au moment du soin. SA : semaines d'aménorrhée ; g : grammes

Variables - N (%) / médiane [IQ]	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR brut	IC95	p-value	OR ajusté	IC95	p-value
Technique expérimentale	0.31	[0.11-0.83]	0.022	0.21	[0.06-0.71]	0.015
DAN ≥ 3 avant le soin	6.13	[1.33-43.86]	0.033	6.53	[0.97-43.77]	0.059
Age gestationnel < 34 SA	1.44	[0.55-3.79]	0.46			
Age réel au moment du soin < 6 j	1.23	[0.46-3.28]	0.68			
Sexe masculin	2.88	[1.09-7.99]	0.037	3.37	[1.04-10.99]	0.048
Poids de naissance < 1940 g	4.50	[1.67-12.94]	<0.01			
Poids au moment du soin <1940g	3.69	[1.37-10.55]	0.012	3.85	[1.12-13.23]	0.037
Pose antérieure de sonde oro-gastrique	0.60	[0.2-1.82]	0.37			
Présence des parents	1.19	[0.44-3.19]	0.73			
Durée du soin ≥ 4 min30	0.73	[0.28-1.89]	0.51			

aire sous la courbe ROC = 0.86 ; test de Hosmer-Lemeshow : p=0.62

Discussion :

Les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale sont soignés au prix d'une multitude de gestes, *a minima* dérangeants (change, radiographies...), le plus souvent algogènes. En France, l'étude EPIPAIN réalisée en 2005-2006 auprès de 430 nouveau-nés, dans 13 unités de réanimation néonatale d'Ile de France, a montré que les nouveau-nés admis en réanimation subissaient une médiane de 16 gestes par jour, dont 10 douloureux. Seuls 20 % des gestes étaient couverts par une analgésie, avec de très grandes différences entre les centres⁽¹⁾. La douleur répétée et prolongée est soupçonnée de modifier le développement ultérieur du système de la douleur et de contribuer à l'apparition d'altérations du comportement à moyen et long terme chez les nouveau-nés. Dès 1987, Anand et al ont montré que la douleur aggravait la morbidité et la mortalité chez les prématurés⁽¹⁴⁾. Plusieurs études ont mis l'accent sur la plasticité neuronale et l'impact des douleurs sur le cerveau en plein développement des prématurés, ce qui pourrait altérer la mise en place des voies de la douleur, ainsi que le développement cognitif et affectif^(15,16).

Le rôle de la douleur du nouveau-né dans la genèse de séquelles observées, à court, moyen et long terme est au centre des préoccupations actuelles en néonatalogie.

A court terme, la douleur éprouvée lors d'un geste de soin sensibilise à la douleur du soin suivant : les réactions comportementales augmentent, avec une hyperalgésie, des modifications locales par développement d'une hyper innervation⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. A moyen terme, la réaction à une douleur est majorée quand l'enfant a subi des douleurs

27^{es}
JOURNÉES

Pédiadol
LA DOULEUR DE L'ENFANT

www.pediadol.org

La douleur
de l'enfant
Quelles
réponses ?

UNE ÉDITION
100%
DIGITALE

9-10-11
déc. 2020



néonatales : même s'il n'y a pas de mémorisation consciente, le souvenir s'enregistre et va modifier les perceptions suivantes^(20,21). A long terme, la somatisation à l'âge de 3-4 ans de l'ancien grand prématuré a été décrite comme plus fréquente que chez les enfants de même âge nés à terme⁽²²⁾. Des IRM fonctionnelles pratiquées entre 11 et 16 ans chez des anciens grands prématurés, exposés à un stimulus thermique expérimental, ont montré des changements dans les zones cérébrales activées, par rapport au groupe contrôle⁽²³⁾. Le seuil de douleur d'adolescents anciens prématurés est abaissé^(24,25).

Les douleurs répétées peuvent donc entraîner une sensibilisation ultérieure et des conséquences à long terme sur le développement cognitif et comportemental⁽²⁶⁾. La douleur induite par un soin, même modérée, doit être prévenue et traitée afin d'éviter d'ajouter des conséquences délétères à des situations déjà précaires.

Dans ce contexte, proposer une technique alternative moins algogène de pose de sonde gastrique, geste très fréquent et souvent réalisé à plusieurs reprises chez un même nouveau-né, prend tout son sens dans la prise en charge néonatale.

Notre système de pose de sonde oro-gastrique à travers une tétine trouée utilisait un matériel peu onéreux, accessible à tous, et sa mise en œuvre était simple. Elle a montré son efficacité majeure concernant la diminution de la douleur au moment du soin, par rapport à la technique de référence, alors que l'effectif des inclusions était 74 % de l'effectif attendu. La fréquence des nausées était aussi diminuée, même si le résultat n'est pas significatif, ce point essentiel de confort est à souligner.

Cette étude ne concernait pas la pose de sonde naso-gastrique, pourtant largement utilisée en néonatalogie en France, car il ne s'agissait pas de comparer les 2 voies d'insertion de sonde gastrique, mais de montrer l'efficacité d'une technique innovante de pose de sonde oro-gastrique dans le cas où le choix se porterait sur la voie orale.

Conclusion

La technique de pose de sonde oro-gastrique en utilisant une sonde centrée dans une tétine de biberon, servant elle-même de guide, (associée à la prise de sucre et à la succion non nutritive), a montré son efficacité pour diminuer la douleur lors de la pose de la sonde. Cette technique simple, peu onéreuse et facilement accessible, pourrait intégrer une stratégie plus globale de soins axés sur le bien-être du nouveau-né et les soins de développement. Elle permettrait de diminuer les douleurs induites par un des soins les plus fréquents lors des prises en charge néonatales, et pourrait contribuer à diminuer les conséquences de la douleur à court, moyen et long terme.

Cette méthode pourrait également être utilisée à différents âges dans des situations particulières nécessitant la pose de sonde par voie orale.

Bibliographie :

1. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;300(1):60-70.
2. McCullough S, Halton T, Mowbray D, Macfarlane PI. Lingual sucrose reduces the pain response to nasogastric tube insertion: a randomised clinical trial. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2008;93(2):F100-3.
3. Kristoffersen L, Skogvoll E, Hafstrom M. Pain reduction on insertion of a feeding tube in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1449-54.
4. Nimbalkar S, Sinojia A, Dongara A. Reduction of neonatal pain following administration of 25% lingual dextrose: a randomized control trial. *Journal of tropical pediatrics*. 2013;59(3):223-5.
5. Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Ahola Kohut S, Hillgrove Stuart J, Stevens B, Lisi DM. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 2;2015(12):CD006275.
6. Field T, Goldson E. Pacifying effects of nonnutritive sucking on term and preterm neonates during heelstick procedures. *Pediatrics*. 1984;74(6):1012-5. E
7. Blass EM, Hoffmeyer LB. Sucrose as an analgesic for newborn infants. *Pediatrics*. 1991;87(2):215-8.
8. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 16;7(7):CD001069. doi: 10.1002/14651858.CD001069.pub5.
9. Chen S, Zhang Q, Xie RH, Wen SW, Harrison D. What is the Best Pain Management During Gastric Tube Insertion for Infants Aged 0-12months: A Systematic Review. *J Pediatr Nurs*. 2017 May - Jun;34:78-83.
10. Naughton KA. The combined use of sucrose and nonnutritive sucking for procedural pain in both term and preterm neonates: an integrative review of the literature. *Advances in neonatal care*. 2013;13(1):9-19.
11. Johnston CC, Fernandes AM, Campbell-Yeo M. Pain in neonates is different. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S65-73.
12. Chary-Tardy A-C, Ecoffet P, Pasteur-Barriod S, Cimerman P, Martret P, Galinski M, et al. La pose de sonde gastrique, une douleur méconnue. Actes du Colloque PEDIADOL [Internet]. 2012. Available from: http://www.pediadol.org/IMG/pdf/U2012_acct.pdf.
13. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. DAN : une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né. *Archives de Pédiatrie*. 1997;4(7):623-8.



14. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet*. 1987;1(8527):243-8.
15. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Annals of neurology*. 2012 ;71(3):385-96.
16. Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag*. 2014 Jan;4(1):57-67.
17. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(7):857-61. Epub 2002/08/21.
18. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain*. 1989;39(1):31-6.
19. Goubet N, Clifton RK, Shah B. Learning about pain in preterm newborns. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2001;22(6):418-24. Epub 2002/01/05.
20. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 1997;349(9052):599-603. Epub 1997/03/01.
21. Fournier-Charrière E. La mémorisation d'événements douloureux chez l'enfant : quelles implications, quelles séquelles ? *Douleur analg*. 2014;27(2):88-94.
22. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH, Fryer EL. Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain*. 1994;56(3):353-9.
23. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, Zohsel K, Demirakca S, Flor H, et al. Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain*. 2010;150(2):257-67.
24. Buskila D, Neumann L, Zmora E, Feldman M, Bolotin A, Press J. Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003;157(11):1079-82.
25. Hermann C, Hohmeister J, Demirakca S, Zohsel K, Flor H. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain*. 2006;125(3):278-85.
26. Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides medical journal*. 2013;4(4):e0025.