



HAL
open science

Etude de la sensibilité auditive du nouveau-né grand prématuré aux stimulations sonores issues de son environnement

Pierre Kuhn

► **To cite this version:**

Pierre Kuhn. Etude de la sensibilité auditive du nouveau-né grand prématuré aux stimulations sonores issues de son environnement. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Strasbourg, 2012. Français. NNT : 2012STRAJ080 . tel-01124048

HAL Id: tel-01124048

<https://theses.hal.science/tel-01124048v1>

Submitted on 6 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences cognitives UMR 7237

Thèse de doctorat

présentée par

Pierre KUHN

soutenue le **28 Juin 2012**

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Strasbourg

Discipline Sciences et Vie de la Santé / Spécialité Neurosciences

**Etude de la sensibilité auditive du nouveau-né grand prématuré
aux stimulations sonores issues de son environnement**

THÈSE dirigée par :

Mr André DUFOUR

Professeur, CNRS/Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Mme Carolyne GRANIER-DEFERRE

MCU, CNRS/Université Paris Descartes

Mr Jacques SIZUN

Professeur, Université de Brest

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Mr Olivier DESPRES

MCU, CNRS/Université de Strasbourg

Mr Elie SALIBA

Professeur, Université de Tours

Laboratoire d'accueil :

Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives UMR 7237

Equipe Neuropsychologie et Perception,

Centre National de la Recherche Scientifique/Université de Strasbourg 21 rue Becquerel 67087 Strasbourg-Cedex France

A Justin,

« Tous les enfants nés ou à naître ont été bercés par la douce voix de leur mère... »

A Béné, Apolline, Théotime et Gabin,

Pour leurs voix impatientes et riantes qui quotidiennement chantent à mes oreilles

Remerciements

A **André Dufour**, qui m'a permis de mener à terme ce travail de thèse en m'offrant sans réserve et patiemment le support technique et l'aide scientifique nécessaire au cours de ces presque 5 années. Je suis heureux que notre collaboration puisse se poursuivre

Aux membres du Jury qui me font le grand honneur et le plaisir de juger ce travail

A **Carolyn Granier-Deferre** dont le remarquable travail sur l'audition prénatale et l'analyse fine des questions sensorielles fœtales m'invitent au respect

A **Jacques Sizun** pour la vision nouvelle des soins de développement qu'il a su promouvoir avec charisme et dynamisme en France et en Europe et qui est une source d'inspiration quotidienne

A **Olivier Desprès**, qui a accepté avec bonne humeur de se replonger dans des questions auditives et multi-sensorielles explorées auparavant avec compétence chez l'adulte

A **Elie Saliba** dont l'engagement énergique et reconnu en neurologie néonatale et en particulier dans la neuroprotection cérébrale est un exemple

A toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail (elles se reconnaîtront) et/ou m'ont soutenu dans ce long périple pour un « vieux » médecin. Même si il n'est pas possible de les citer toutes ici, j'adresse un grand merci

Aux membres du LINC dans leur ensemble, à Luc pour la collaboration initialement constructive sur la sensorialité olfactive..., à Thierry et Alain pour la résolution (avec calme) des problèmes techniques et informatiques, à Anne et Nadège pour leur soutien toujours souriant, à Rémy pour le bureau sympathiquement partagé, à tou(te)s les « thèsard(e)s » en cours ou passé(e)s avec une mention particulière pour Slava et surtout Pascale.

A Claire Zores en particulier pour l'aide salvatrice apportée et son intérêt sympathique pour la recherche, à Jean Messer pour l'émulation initiale et les stimulations et aides bienveillantes, à l'équipe médicale de pédiatrie 2 dans son ensemble pour le temps « libre » accordé pour la recherche (en particulier merci Benoît et Dominique), et à toutes et tous pour votre soutien. Nous avons encore de belles choses à partager et construire ensemble.

A l'ensemble des équipes soignantes de néonatalogie et en particulier aux membres du groupe NIDCAP, pour leur participation à ces travaux et leur dévouement quotidien à la cause de nos petits patients et leur engagement pour améliorer nos pratiques.

Aux enfants prématurés et à leurs parents qui ont encore beaucoup de choses à nous apprendre, avec un remerciement particulier à ceux qui ont accepté de répondre à nos questions auditives en participant aux études qui constituent ce travail

A mes amis qui ont suivi ce travail qui m'a (momentanément) éloigné d'eux et m'on supporté dans les moments de doute

A ma famille pour son soutien indéfectible et compréhensif, ce travail lui est bien sur dédié

Table des matières

Remerciements	4
Table des matières	6
I- INTRODUCTION	8
II- DONNEES FONDAMENTALES	10
2.1 Enjeux médicaux de la prématurité	10
2.2 Développement cérébral et environnement périnatal.....	16
2.3 Ontogenèse du système auditif	29
III- OBJECTIFS.....	65
IV- METHODES	66
4.1 Population d'étude et environnement	66
4.2 Ethique	69
4.3 Méthodologies et analyses statistiques.....	70
V- RESULTATS	86
5.1 Etude des réponses physiologiques & comportementales aux stimulations sonores rencontrées par le nouveau-né en situation écologique	86
5.2 Etude de la maturation post-natale du système auditif de l'enfant grand prématuré	112
VI- DISCUSSION GENERALE	146
6.1 Environnement nosocomial acoustique : un milieu atypique.....	146
6.2 Capacités de détection et de discrimination des stimulations sonores environnementales par les nouveau-nés prématurés	147
6.3 Maturation du champ fréquentiel de perception	152
6.4 Maturation de la perception des voix humaines.....	154
6.5 Ontogénèse de la sensibilité particulière à la voix maternelle.....	156
6.6 Facteurs déterminants de la réactivité physiologique et comportementale.....	161
6.7 Impact sur le bien-être des stimuli auditifs « écologiques »	163
6.8 Intégration cérébrale des stimulations sonores écologiques ?.....	167
6.9 Conséquences à long terme de l'exposition postnatale à un environnement sonore atypique.....	169

6.10 Implications pour la pratique médicale ?	174
Résumé	208
Résumé en anglais	208

I- INTRODUCTION

Le développement des systèmes neurosensoriels se déroule selon un continuum trans-natal en plusieurs étapes successives et repose en partie sur les interactions entre le fœtus puis le nouveau-né et leur environnement. Celui dans lequel sont immergés les nouveau-nés immatures diffère qualitativement et quantitativement de l'environnement utérin dont ils ont été extraits précocement. En particulier, les stimuli auditifs y sont proéminents. Il existe ainsi une rupture entre des attentes sensorielles nées en anténatales et les stimulations sonores atypiques auxquelles sont exposées ces nouveau-nés dans leur nouvel environnement « écologique ». Bien que le nouveau-né grand prématuré représente un modèle d'étude accessible de l'ontogenèse des systèmes sensoriels et qu'une meilleure connaissance de ses capacités sensorielles et de leur développement dans les semaines de vie précédant le terme prévu de la grossesse puissent bénéficier à ses soins, ses capacités perceptives auditives sont imparfaitement connues. Des contraintes importantes liées à un environnement humain et physique fortement médicalisé et la particulière vulnérabilité de ces enfants, ont limités jusqu'alors les recherches dans cette population.

Notre travail de recherche, utilisant les techniques d'évaluation physiologique, comportementale et cérébrale non invasives disponibles, a reposé sur deux approches complémentaires : observationnelle [Etude 1] et expérimentales [Etude 2a et 2b] de l'enfant dans son milieu de soin. Il a visé à répondre aux questions suivantes : A partir de quel ratio signal-bruit un nouveau-né grand prématuré réagit-il à un stimulus auditif au sein de son incubateur? Quels sont les indicateurs les plus pertinents et les déterminants de cette réponse ? Discrimine-t-il des stimuli sonores vocaux et non vocaux ? [Etude 1]. La fréquence de sons délivrés à intensité sonore égale et leur nature vocale ou non, influent-elles sur la réactivité du

nouveau né ? [Etude 2a] Le nouveau-né discrimine-t-il la voix de sa mère par rapport à celle d'une autre femme ? [Etude 2b] Comment intègre-t-il au niveau cérébral ces stimulations sonores ? Comment ces capacités s'affirment-elles dans le temps avant d'atteindre le terme normalement prévu de la grossesse ? [Etude 2a et 2b]. Finalement en s'appuyant sur les résultats des trois études, quelles conséquences ces stimulations ont-elles sur son bien-être ?

II- DONNEES FONDAMENTALES

2.1 Enjeux médicaux de la prématurité

La prématurité se définit par toute naissance survenant avant la 37^{ème} semaine d'âge gestationnel (AG). La grande prématurité, la très grande prématurité et l'extrême prématurité correspondent à une naissance avant 33, 29 et 27 semaines d'AG, respectivement. Si le seuil de viabilité physiologique est aux alentours de 22 semaines d'AG, la prise en charge complète et active de ces enfants s'envisage dans de nombreux pays dont la France à partir de 24 semaines d'AG, exceptionnellement à 22-23 semaines d'AG. Parmi les plus de 800 000 enfants naissants en France chaque année, 7% naîtront prématurément et 1,7% d'entre eux sont des grands prématurés (Blondel et al., 2006). Ces chiffres sont variables suivant les pays et l'incidence de la prématurité peut ainsi atteindre 11 % aux Etats-Unis (Wen et al., 2004). Malgré les progrès de l'obstétrique cette incidence a augmenté dans les dernières années et la part relative de la grande prématurité aussi (Blondel et al., 2006), avec une grande variabilité dans les pays européens (Field et al., 2009). En dépit des progrès des soins pédiatriques, ces enfants restent exposés à de nombreux risques médicaux.

2.1.1 Survie

Les données de l'étude épidémiologique française Epipage 1 (pour Etude éPIdémiologique sur les Petits Ages Gestationnels) un peu ancienne, et de l'étude comparative européenne MOSAIC, plus récente, font état d'un risque de mortalité d'autant plus important que l'AG de l'enfant est bas (Larroque et al., 2004; Field et al., 2009; Zeitlin

et al., 2011). L'étude anglaise EPICURE portant sur les nouveau-nés d'AG < 26 semaines d'AG retrouve cette même constante (Costeloe et al., 2000). Cependant les taux de survie varient selon les pays, en partie du fait de décision éthique différente aux âges gestationnels les plus extrêmes (Cuttini et al., 2000; Larroque et al., 2004). Cependant, le pronostic de survie peut progresser rapidement dans une même région comme le montre la comparaison en France des résultats d'Epipage 1 et de l'étude Mosaic européenne en Ile de France (Zeitlin et al., 2011). L'étude suédoise récente EXPRESS fait état d'une survie supérieure, comprise entre 60 et 80% pour les nouveau-nés allant respectivement de 24 à 26 semaines d'AG (Fellman et al., 2009). Au-delà de 28 semaines, les chances de survie sont devenues très élevées dans tous les pays industrialisés. Malgré ces progrès, cependant ces enfants doivent encore faire face à une morbidité néonatale non négligeable et à un pronostic développemental qui reste menacé.

2.1.2 Morbidités néonatales à court terme

Du fait de l'immaturation touchant tous les organes de ces enfants, des pathologies multiples et variées peuvent survenir. Leur incidence de survenue est inversement proportionnelle à l'AG des enfants. Au niveau respiratoire, la maladie des membranes hyalines, liée à une carence en surfactant, est la principale source de détresse respiratoire de l'enfant. Elle nécessite son assistance respiratoire invasive (ventilation mécanique) ou non (pression expiratoire continue par voie nasale) et une oxygénothérapie. La persistance du canal artériel de l'enfant peut nécessiter un traitement spécifique (médicamenteux et/ou chirurgical) pour limiter ces possibles répercussions sur les circulations systémiques et cérébrales (ischémie par vol diastolique) et pulmonaires (œdème par surcharge volumique). Des apnées centrales par immaturité des centres respiratoires bulbaires requièrent des

traitements spécifiques et parfois la poursuite de l'assistance respiratoire. L'immaturation digestive expose au risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante et rend nécessaire une alimentation intraveineuse partielle sur cathéter central souvent pendant plusieurs semaines. Des infections invasives, favorisées par l'immaturation du système immunitaire et le port de matériels médicaux divers, peuvent compliquer l'évolution de ces enfants. Pour finir des problèmes métaboliques ou hormonaux, une insuffisance rénale peuvent aussi émailler leur parcours. Toutes ces pathologies rendent nécessaire la présence auprès de l'enfant d'un appareillage technique de suppléance ou de surveillance important qui marque fortement l'environnement sensoriel, notamment sonore, des enfants d'une empreinte artificielle et médicale.

Des complications cérébrales menacent ces enfants. Dans les premiers jours de vie, c'est surtout l'hémorragie intra-ventriculaire de différent grade pouvant dans les formes les plus sévères comprendre une dilatation ventriculaire et/ou une hémorragie intraparenchymateuse cérébrale. Dans l'étude Epipage, 6 % des enfants de moins de 33 SA ont présenté des formes sévères (Larroque et al., 2003). Des lésions de la substance blanche focales ou diffuses sont généralement diagnostiquées au bout de deux à trois semaines de vies. Les atteintes sévères de la substance blanche dont les leucomalacies périventriculaires cavitaires, dans leur forme classique, atteignent ainsi respectivement 8% et 5 % de l'ensemble de la cohorte Epipage, et 21.5 % et 9.5 % des nouveau-nés de moins de 28 semaines respectivement (Larroque et al., 2003).

Des pathologies neurosensorielles, comme la rétinopathie du prématuré, une surdité de perception ou de transmission peuvent altérer leurs fonctions sensorielles ultérieures. Les incidences de survenue des atteintes de la fonction auditive sont variables selon la

population et les définitions. Si environ 1% des nouveau-nés vont présenter des troubles de l'audition, la prévalence d'un déficit > 40 dB peut être de 10 à 15 fois supérieure dans certaines population à risque dont les-nouveau-nés prématurés ou globalement elle varie entre 1 et 6 % (Meyer et al., 1999). Dans l'étude Epipage, une atteinte auditive sévère, définie par une perte auditive de plus de 70 dB pour une ou deux oreilles ou l'utilisation d'un appareil auditif, est cependant retrouvée chez moins de 1% des enfants à 5 ans (Larroque et al., 2008). Depuis plusieurs années, les grands prématurés bénéficient ainsi d'un dépistage systématique des ces pathologies sensorielles pour limiter leurs conséquences et optimiser leurs traitements et leurs pronostics. Le dépistage des troubles auditifs fait d'ailleurs partie d'un programme systématique qui devrait se généraliser sur le territoire national et qui est soutenu par la haute autorité de santé.

2.1.3 Pronostic developmental à moyen et long terme

2.1.3.1 Morbidité neuro-sensorielle

Les troubles moteurs sont au mieux évalués vers l'âge de deux ans. Les atteintes les plus sévères se traduisent par une infirmité motrice d'origine cérébrale, avec absence d'acquisition de la marche dans les formes les plus graves. Dans l'étude Epicure portant sur les nouveau-nés de moins de 26 semaines d'AG, près de 18% des enfants en sont atteints (Wood et al., 2000). Dans l'étude Epipage, l'incidence globale chez les moins de 33 semaines d'AG atteint 8.2%. La moitié d'entre eux n'acquièrent pas la capacité de marcher à 2 ans. Cette incidence décroît de 20 % entre 24-26 semaines d'AG à 4 % à 32 semaines d'AG (Ancel et al., 2006).

C'est plus tard que la présence de troubles cognitifs et des apprentissages est évaluée. Les résultats du suivi des plus de 2000 enfants grand prématurés de la cohorte EPIPAGE

font état de troubles cognitifs (authentifiés par un score équivalent au quotient intellectuel < 85) chez près de 40% des enfants à l'âge de 5 ans (Larroque et al., 2008) et de difficultés scolaires ou de nécessité de consultations spécialisées de soutien chez plus de la moitié d'entre eux à l'âge de 8 ans (Larroque et al., 2011). Le devenir scolaire à 11 ans est altéré globalement chez les prématurés extrêmes sans qu'il soit possible d'identifier des facteurs prédictifs de cette évolution à la période néonatale immédiate ou par l'évaluation du développement neuro-moteur à 30 mois (Johnson et al., 2011). De même, les performances langagières des enfants grands ou extrêmement prématurés peuvent être altérées (Wolke et al., 2008; Barre et al., 2011) et un retard de langage a été rapporté chez plus d'un quart des extrêmes prématurés de la cohorte Epicure (Wood et al., 2000). Des facteurs à la fois biologiques et environnementaux sont associés à ces troubles (Howard et al., 2011). A ces anomalies s'ajoutent encore un risque accru de troubles émotionnels et psychologiques et de troubles du comportement à type d'hyperactivité et de trouble de l'attention (Hack et al., 2009; Johnson et al., 2010a). Pour finir, récemment la présence accrue de traits autistiques a même été rapportée chez les grands prématurés (Limperopoulos et al., 2008; Johnson et al., 2010b).

Au total, la prématurité reste ainsi responsable d'environ 60 % de la mortalité néonatale et compte pour plus de 50 % des infirmités motrices d'origine cérébrale, en France (Dehan, 2002) et dans les pays industrialisés (Wen et al., 2004). Elle s'accompagne de troubles neurocognitifs et psychiatriques accrus. La prévention des anomalies du développement neurocognitif et sensoriel de ces enfants est donc un enjeu majeur de leur prise en charge.

2.1.3.2 Facteurs incriminés

Les étiologies responsables des séquelles cérébrales de la grande prématurité sont multiples. Plusieurs facteurs médicaux ont un rôle clairement admis dans la genèse par exemple des lésions de la substance blanche périventriculaire et de la survenue d'une infirmité motrice d'origine cérébrale (Beaino et al., 2011b) ou de troubles cognitifs (Beaino et al., 2011a). Plusieurs revues de la littérature permettent d'identifier plusieurs facteurs médicaux dont le rôle délétère est admis par tous (Rees et al., ; Shatrov et al., ; Yoon et al., 2003; Kaindl et al., 2009). A coté des facteurs médicaux hémodynamiques et inflammatoires principalement mis en cause, des facteurs environnementaux, incluant des stimulations sensorielles néonatales inadaptées (Graven et al., 1992; Graven, 1997; Anand, 2000; Anand and Scalzo, 2000; Gressens et al., 2001), sont incriminés.

De ce fait, de nouvelles stratégies de soins regroupées sous le terme de soins de développement, cherchant à adapter l'environnement aux capacités sensorielles des enfants, ont été élaborées et mises en place. Une meilleure connaissance des habiletés sensorielles des nouveau-nés grands prématurés est donc nécessaire. En particulier, la connaissance de leur sensibilité aux différentes composantes de l'environnement est une nécessité pour soutenir ces stratégies. Le programme de NIDCAP (pour programme néonatal individualisé d'évaluation et de soins de développement) mis au point par H. Als en représente la forme la plus aboutie. Son intérêt principal et son originalité résident dans une adaptation précoce et individuelle de l'environnement et des interventions concernant l'enfant. Cette individualisation tient compte de l'observation fine, systématique, et régulière de son comportement avant, pendant et après une période de soin. Cette analyse, réalisée par des observateurs spécifiquement formés et certifiés, permet d'édicter des recommandations

pour ces soins et l'adaptation de son milieu hospitalier. Ce programme est basé sur une théorie : la théorie synactive du développement. Elle permet une compréhension globale et intégrée du comportement et de la réactivité de l'enfant dans différentes composantes (système végétatif, système moteur, système veille-sommeil, système attention-interaction, capacité d'auto-régulation) (Als et al., 1986; Als and Gilkerson, 1997). Ce programme s'est montré capable de modifier précocement la structure et le fonctionnement cérébral évalués par analyse de cohérence spectrale de l'électro-encéphalogramme (EEG) et en imagerie par IRM de diffusion (Als et al., 2004). Différentes études randomisées ont montré son intérêt, quand les enfants bénéficient des recommandations jusqu'à leur sortie de l'hôpital, (Maguire et al., 2009b; Maguire et al., 2009a) pour réduire la morbidité neurologique évaluée à l'âge de 9 mois (Als et al., 1994), de 1 an, (Kleberg et al., 2002) et de 18 mois, (Peters et al., 2009) comparativement, pour cette dernière étude, à des mesures basiques de soins de développement. Ces dernières ne procurent pas les mêmes avantages comparativement à des soins standards (Maguire et al., 2008). Les effets positifs permis par le programme NIDCAP soulignent les liens étroits qui existent entre environnement et développement cérébral.

2.2 Développement cérébral et environnement périnatal

Comme tout être humain, le nouveau-né est affecté par son environnement qui influence directement son comportement et ses émotions (Warren, 2002). Son adaptation à son milieu postnatal est cruciale pour sa survie, sa santé et son bien-être. Elle s'appuie pour partie sur la perception de son environnement et sur l'acquisition d'une « allostasie » lui permettant de s'accommoder du changement et de la charge de stress qui l'accompagne (McEwen, 1997, 1998). A ces assertions universelles s'ajoute pour l'enfant prématuré, une

composante développementale: son environnement peut directement influencer son développement moteur, cognitif, et psychologique. La perception de cet environnement repose évidemment sur ses systèmes sensoriels dont l'ontogenèse, foétale et néonatale, a été évaluée par de nombreux auteurs, pour une revue voire Lecanuet et Schaal (Lecanuet and Schaal, 1996). Les différents systèmes sensoriels du nouveau-né se mettent en place avec une continuité trans-natale et une chronologie progressive, spécifique à chaque modalité, débutant par le système somesthésique et s'achevant par le système visuel. S'il est impossible de détailler ici toutes les étapes connues de ces développements, nous en présentons les principales de manière synthétique pour l'ensemble des modalités sensorielles dans le *tableau 1* (Kuhn et al., 2011b) et en discutons les caractéristiques les plus importantes.

2.2.1 Développement neurosensoriel et période critique du développement

Le développement normal du système nerveux central se déroule en plusieurs phases dont certaines interviennent entre la fin du deuxième trimestre de la grossesse et la naissance : migration neuronale, croissance axonale et dendritique, astrocytogenèse et oligodendrogenèse, programmation de mort cellulaire et surtout synaptogenèse.

Principales étapes chronologiques du développement des systèmes sensoriels chez le fœtus et/ou le nouveau-né:					
Systèmes sensoriels	Présence des structures anatomiques périphériques		Premières réponses physiologiques et/ou comportementales observées	Premières réponses corticales observées	
	Premiers éléments	Forme complète*			
Somesthésique (Tact)	Zone péri-orale	9 sem			
	face, paillasse plantaire	11 sem	20 sem	34 sem (PL somesthésiques)	
	Corps complet	15-17 sem			
Nociception		7 sem	20 sem	16-20 sem (16 sem, hémodynamique/ 18 sem, hormonale)	25 sem (NIRS)
Vestibulaire		5 sem	14 sem	24-25 sem (réflexe de Moro)	-
Gustation					
Langues gustatives		10 sem	18-20 sem	26-30 sem	-
Olfaction					
	Syst. Olfactif pédonculé	7 sem	11 sem	28 sem (plus tôt ?)	32 sem (non exploité avant)
Syst. olfactif	4 sem	12 sem	27-28 sem	27-28 sem (NIRS cortex orbito-frontal)	
Audition					
	Cochlée	10 sem	22 sem	23-25 sem	24-25 sem (PLA tronc cérébral) 26-27 sem (FF auditifs corticaux)
Vision					
	Rétine neuro-sensorielle	10 sem	22-26 sem	25 sem	24-25 sem (PL Visuels corticaux)

NIRS = Near Infrared Spectroscopy

PL = Plasticité cérébrale

FF = Fonctionnement cérébral

* À noter que les dates indiquées sont des estimations basées sur des données de développement et ne sont pas des dates exactes.

Les différentes étapes de ce développement sont contrôlées par les interactions entre les gènes des cellules neurales et l'environnement intra-utérin ou post-natal grâce à une plasticité développementale et adaptative. Initialement ce développement est surtout sous l'influence de processus génétiquement prédéterminés qui contrôlent la division des cellules nerveuses, la différenciation et la migration neuronale (Levitt, 2003). Ces processus interviennent pour la majorité avant la 20^{ème} semaine de gestation et s'accompagne d'une modification très importante de l'architecture et de l'anatomie du cerveau (voir **figure 1**). Par la suite, c'est principalement la croissance des axones et des dendrites et leur arborisation, la myélinisation axonale débutant vers la 24^{ème} semaine, et

l'établissement de connections entre les neurones par synaptogénèse, qui expliquent l'augmentation ultérieure de la masse cérébrale.

Figure 1 Développement cérébral d'après Hugo Lagercrantz (Lagercrantz, 2010)

Cette phase de synaptogénèse qui intervient relativement tôt dans le développement (Mrzljak et al., 1990; Bourgeois, 1997, 2005) est particulièrement rapide à ses débuts et constitue une période critique de développement où les facteurs environnementaux liés à l'expérience sensorielle peuvent particulièrement influencer, positivement ou négativement, le développement cérébral.

L'activité neuronale des systèmes sensoriels peut être consécutive à des activations neuronales endogènes spontanées non liées à un stimulus externe. Elles sont nécessaires pour la création de connections et le ciblage des axones reliant les récepteurs sensoriels à différentes structures cérébrales. Les systèmes sensoriels sont aussi sollicités par des

stimulations exogènes dépendantes de l'activité, consécutives à une expérience sensorielle perceptive de l'environnement (Penn and Shatz, 1999). Grâce à la programmation génétiquement prédéterminée et à l'influence de stimulations endogènes, les systèmes sensoriels s'activent et deviennent sensibles aux entrées sensorielles externes. Les deux types de stimulations sont donc nécessaires pour un développement normal pendant des périodes critiques variables selon l'espèce et le système sensoriel. Chez l'homme, ces périodes s'étendent de la fin du deuxième trimestre de la grossesse jusqu'à l'âge de trois ans (Berardi et al., 2000; Liu et al., 2007).

Sur le plan fonctionnel, les interactions entre environnement et développement cérébral et notamment l'importance d'une adéquation entre les stimulations environnementales et les attentes et/ou les capacités sensorielles du nouveau-né durant des périodes critiques du développement cérébral (Schaal et al., 2004), sont connues depuis longtemps chez l'animal (Wiesel and Hubel, 1965) où une privation sensorielle au cours d'une période clés du développement peut aboutir à l'involution de la fonction sensorielle. Un exemple similaire est retrouvé en clinique humaine pour les nouveau-nés porteurs de cataracte congénitale (Sedan and Sedan, 1953; Bisley, 1964). Un diagnostic trop tardif de cette opacification du cristallin, aboutissant à une absence d'exposition des cellules rétiniennes aux stimuli visuels externes, peut en effet entraîner une cécité de l'œil atteint alors qu'une intervention plus précoce (i.e. avant ou pendant la période critique de développement) permet d'éviter l'évolution vers cette amblyopie. Pour la modalité auditive, a été décrite, par analogie, la possibilité d'une « amblyaudie ». L'absence de diagnostic précoce et de traitement d'une surdité périphérique (au cours de la période critique des premiers mois de vie), peut altérer grandement le développement des voies auditives centrales d'aval et

la fonction auditive (Whitton and Polley, 2011). Le cerveau auditif a besoin d'une cochlée fonctionnelle et en parfait état pour se développer (Singer et al., 1999) et de stimulations binaurales pour le développement correct d'une sélectivité binaurale (Popescu and Polley, 2011). Ces aspects ont fondé la nécessité d'un dépistage auditif néonatal (Cone-Wesson et al., 2000). Le respect des périodes critiques du développement n'est pas l'apanage des modalités visuelles et auditives. Il est essentiel dans toutes les modalités sensorielles, pour le développement sensori-moteur ou cognitif normal de l'enfant (Bullinger, 2006).

2.2.2 Autres caractéristiques du développement des systèmes sensoriels

Même si certains systèmes sensoriels sont encore immatures à la naissance, la plupart semblent fonctionnels et permettent une réponse adaptée du nouveau-né sain aux stimulations de sa « niche écologique » (Bullinger, 2006). Cependant, plusieurs points sont importants à retenir concernant leur développement (Philbin et al., 2000; Schaal et al., 2004; Liu et al., 2007) .

- ***Expérience prénatale et attentes sensorielles***

La naissance ne constitue pas le début du fonctionnement des systèmes sensoriels. Les expériences sensori-motrices prénatales influencent donc aussi leur développement postnatal. Elles y apportent un soutien mais aussi des limites. Certaines sollicitations sensorielles d'origine maternelle jouent un rôle privilégié. La voix et les odeurs d'origine maternelle peuvent ainsi servir de pont per-natal pour faciliter l'adaptation de l'enfant. La voix maternelle entendue in utero apparaît comme pouvant être discriminée sélectivement dès le troisième trimestre de la grossesse par le fœtus (Kisilevsky, 2010) et le nouveau-né à terme est capable de modifier son activité de succion pour écouter préférentiellement cette voix (DeCasper and Fifer, 1980). De même, des molécules chimiques ingérées ou inhalées par la mère peuvent

passer dans le liquide amniotique et stimuler le système olfactif et/ou trigéminal fœtal. De plus, il existe une similarité entre les valences olfactives du liquide amniotique et l'odeur du sein maternel après la naissance sur lesquelles le nouveau-né s'appuie pour la quête du sein de sa mère (Varendi et al., 1994, 1996). Le nouveau-né présente ainsi des attentes sensorielles développées avant la naissance. Ces références internes peuvent être prédisposées ou acquises. La rupture de ces attentes sensorielles peut avoir des conséquences néfastes. A l'inverse, leur respect peut influencer sur son comportement et favoriser un développement normal.

- ***Expérience postnatale précoce et fonctionnement ultérieur***

Tout n'est pas inscrit avant la naissance. Les systèmes sensoriels sont sensibles aux effets de l'expérience postnatale qui peut induire, faciliter ou modifier leur fonctionnement. Nous pouvons en citer pour preuve, l'induction démontrée d'une attraction préférentielle lors de l'exposition post-natale à une odeur nouvelle (camomille) associée à l'alimentation au sein, dans les premières semaines de vie (Delaunay-El Allam et al., 2006). Cette odeur a même été mémorisée à plus long terme comme en témoignent les modifications comportementales observées à 21 mois, lorsque l'enfant y était à nouveau exposé (Delaunay-El Allam et al., 2010).

- ***Sommeil, intégration sensorielle et plasticité cérébrale***

La préservation de l'architecture et de la durée du sommeil est primordiale pour le développement cérébral, l'intégration et la mémorisation des acquisitions et en l'occurrence des expériences sensorielles du nouveau-né (Graven, 2006). La mise en évidence de stade de sommeil clairement identifiable est possible dès la 27^{ème} semaines d'AG chez le prématuré, avec une prédominance initiale du sommeil actif (SA) sur le sommeil calme (SC) (Curzi-Dascalova et al., 1993). Au fur et à mesure de la maturation cérébrale la part relative du SA, et

la durée totale du sommeil diminuent (figure 2) (Mirmiran and Ariagno, 2003; Mirmiran et al., 2003; Peirano et al., 2003; Scher, 2008). Les phases de SA, ou rapid eye movement (REM) sleep sont particulièrement importantes. C'est au cours de cet état que surviennent surtout les stimulations endogènes et que sont intégrées et mémorisées les expériences sensorielles exogènes (Mirmiran and Ariagno, 2003). A l'inverse les entrées sensorielles peuvent influencer la durée, l'architecture du sommeil et le cycle normal veille-sommeil. Ces assertions sont particulièrement vraies pour les nouveau-nés grands prématurés vulnérables dans des périodes critiques du développement (Penn and Shatz, 1999; Fifer et al., 2010).

Le sommeil, et ces stimulations endogènes et/ou exogènes, sont donc essentielles pour la plasticité cérébrale qui est la capacité de modifier, dans des limites génétiquement déterminés, le fonctionnement et la structure des neurones sous l'influence de l'environnement, par l'intermédiaire, par exemple, de mécanismes épigénétiques (Gudsnuk and Champagne, 2011).

Figure 2 Relations entre stimulations endogènes et exogènes, sommeil actif et calme, et plasticité cérébrale d'après Liu. (Liu et al., 2007)

- *Perception sensorielle et intégration corticale*

Pour la plupart des systèmes sensoriels, la maturité des récepteurs périphériques et des relais jusqu'au thalamus est plus précoce que la mise en place des relais thalamo-corticaux (Liu et al., 2007; Kushnerenko and Johnson, 2010). L'existence d'une réponse notamment physiologique, ne témoigne donc pas forcément d'une activation corticale et d'une intégration complète du stimulus. Cependant pour la nociception, des données plaident pour l'existence d'une perception douloureuse pluridimensionnelle, objectivée par une activation corticale chez les nouveau-nés dès 25 semaines d'âge post-conceptionnel, après un prélèvement au talon (Slater et al., 2006b).

- ***Immaturité, vulnérabilité et variabilité individuelle***

Le nouveau-né prématuré extrait précocement de son environnement utérin apparaît particulièrement vulnérable, non seulement parce qu'il est équipé d'un système sensoriel plus immature, mais surtout parce qu'il est exposé à des stimulations atypiques, en rupture avec le continuum biologique normal (Lickliter, 2000b).

Les attentes sensorielles des nouveau-nés et les réponses à un stimulus sensoriel particulier peuvent varier d'un enfant à l'autre. Ces dernières dépendent de facteurs multiples, liés au contexte d'exposition et/ou à l'individu (maturité du développement neurologique, état de vigilance, histoire personnelle d'exposition préalable à un stimulus similaire, autre stimulation concomitante, intensité et valeur hédonique attribuées au flux sensoriel).

- ***Multi-sensorialité, conscience de soi et de son environnement***

Les nouveau-nés sont exposés à des stimulations multi-sensorielles et donnent du sens à leur environnement grâce à l'établissement de « redondances intermodales » (appréhensions conjointes et répétées de l'environnement dans différentes modalités sensorielles). De plus, une stimulation dans une modalité sensorielle peut bien sûr influencer ce système mais aussi

d'autres systèmes sensoriels. Si l'étude de la sensorialité a surtout été envisagée sur un abord unimodal, les connaissances sur les interactions entre différents systèmes sensoriels sont encore imparfaites et quasi inexistantes pour le nouveau-né prématuré. Des données chez l'animal confirment cependant qu'un déséquilibre dans les stimulations peut induire des modifications cognitives durables (Lickliter, 2000a; Chang and Merzenich, 2003).

Les systèmes sensoriels concourent à l'émergence puis à la consolidation d'une conscience de soi et de son environnement qui peut atteindre un niveau minimal chez le prématuré (Lagercrantz and Changeux, 2009).

2.2.3 Différences et principaux déterminants des environnements utérin et nosocomial

Avant la naissance le fœtus et la mère forment une unité sensorielle fonctionnelle unique. Après la naissance l'enfant poursuit sa vie, séparée de façon prolongée de sa mère dans un environnement contrastant par bien des aspects avec celui d'où il a été extrait prématurément. Nous développons ici les différences entre les environnements auditifs intra-amniotiques et intra hospitaliers, puis celles concernant les autres modalités sensorielles.

2.2.3.1 Environnement sonore intra-utérin

L'environnement fœtal, hydrique, dépend à la fois des bruits internes liés à la physiologie maternelle et des bruits externes atténués par les tissus maternels et le liquide amniotique. Il a été évalué à la fois chez la femme au cours de son accouchement (Querleu et al., 1988b; Richards et al., 1992) et chez la brebis gestante (Peters and Abrams, 1993; Peters et al., 1993) grâce à des enregistrements par hydrophones ou microphones protégés. Les bruits internes sont représentés par les bruits respiratoires (pulmonaires et laryngés), cardio-vasculaires, intestinaux (borborygmes), et les vocalisations provenant de la mère. Près du placenta, le bruit intra-utérin

s'enrichit de fréquence moyenne avec le souffle d'éjection systolique placentaire dans la chambre inter-villeuse. Ces signaux sont tous de basse fréquence ou dans les médiums (10 à 500-700 Hz) et ne dépassent qu'exceptionnellement 1000 Hz. Dans cette gamme de fréquence les intensités sonores sont comprises entre 30 et 60 dB SPL et ne dépasse pas 60 dBA. Les bruits cardio-vasculaires sont de faible intensité et ainsi ne masquent pas les bruits externes d'intensité supérieure à 50 dB SPL.

Ces bruits externes, sont aussi majoritairement de basse fréquence. Ils sont « filtrés » par l'utérus qui atténue les bruits extérieurs et ne laisse passer que ces basses fréquences. L'atténuation des sons extérieurs dépend ainsi de leur fréquence et est d'autant plus forte que la fréquence est aiguë et de la distance entre leur source et le ventre maternel. En cas de proximité (distance < 2 m), l'atténuation est nulle pour les fréquences < 200Hz, très faible pour celles comprises entre 300 et 500 Hz, d'environ 6 dB par octave entre 500Hz et 4 KHz mais sans dépasser 25 dB SPL, mais une atténuation d'environ 20-30 dB pour les fréquences aiguës > 4000Hz est retrouvée (Vince et al., 1985; Querleu et al., 1988a; Querleu et al., 1988b). Il existe un effet masquant du bruit de fond maternel qui est globalement de 50 dB, sauf donc pour les bruits externes d'intensité supérieure. Ainsi, le fœtus perçoit les composantes de basse fréquence de la parole, pour des intensités d'au moins 60 dB (Gerhardt and Abrams, 1996, 2000). Le niveau conversationnel standard étant de 60-65 dB, les voix humaines semblent accessibles au fœtus avec une intelligibilité augmentant avec l'intensité du stimulus et avec le caractère grave de la voix. Lors d'enregistrements intra-amniotiques, les phonèmes sont perceptibles et les voix intelligibles par des adultes, d'autant plus que leur intensité est élevée (Smith et al., 2003). En revanche, l'intensité sonore perçue de la voix maternelle est peu modifiée car elle bénéficie d'une double transmission, externe et interne (Richards et al., 1992).

Selon les études et la méthodologie utilisée, les résultats varient entre une atténuation modérée de 8 à 10 dB SPL et une amplification légère (Granier-Deferre et al., 2004). Elle constitue donc la principale source d'accès aux stimuli langagiers pendant la grossesse (Busnel et al., 1992).

2.2.3.2 Environnement acoustique post-natal

L'environnement postnatal aérien est bien différent en néonatalogie. Les sons y sont imprédictibles, intenses, majoritairement de fréquence élevée (Livera et al., 2008), continus et sans repos nocturne. De nombreuses évaluations en ont été réalisées. Il existe une variabilité dans la méthodologie de ces travaux mais surtout dans les niveaux sonores relevés. La réanimation la plus bruyante l'est 70 fois plus en intensité perçue, que la réanimation la moins bruyante (38 dBA chez Blennow en Suède contre 75 dBA chez Long aux USA) (Blennow et al., 1974; Long et al., 1980) Les niveaux sonores atteints varient ainsi de 50 à 75 dBA avec des pics de 100 dBA et des périodes prolongées à plus de 70- 80 dBA dans de nombreuses unités dans le monde (Philbin, 2000). Ces évaluations et les rares études portant sur l'impact du bruit sur le nouveau-né ont permis d'élaborer des recommandations normatives en 1974 puis 1997 (AAP, 1974, 1997) et 1999 (Philbin et al., 1999; White, 1999). Elles concluent que l'ambiance sonore autour du nouveau-né ne devrait pas excéder 50 dBA en Leq (niveau moyen) sur une heure, 55 dBA en L10 (niveau moyen des bruits de fortes intensités, dépassées 10% du temps) sur une heure, 70dBA en L max (pics maximum). Pour l'Académie Américaine de Pédiatrie, il faudrait éviter un bruit de fond supérieur à 45 dBA (AAP, 1997) et pour l'OMS ne pas dépasser 35 dBA au lit du malade. Ces recommandations ont encore été renforcées récemment (White, 2007). Elles visent à préserver le sommeil et la stabilité physiologique de l'enfant, à améliorer l'intelligibilité des paroles qui lui sont adressées. Malgré elles, ces enfants

sont encore exposés actuellement, tout au long de leur hospitalisation, à des intensités dépassant majoritairement les niveaux préconisés (Krueger et al., 2005; Lasky and Williams, 2009). Les déterminants de ces niveaux élevés sont connus : matériel d'assistance respiratoire et notamment de l'utilisation d'une pression expiratoire continue par voie nasale (nCPAP), nature de l'incubateur (ouvert ou fermé, ancien ou récent), alarmes multiples, voix des soignants, phénomènes de réverbération/amplification des bruits de l'enfant (pleurs) au sein de l'incubateur. L'architecture est aussi déterminante : l'accès à une chambre privée permet de minorer les intensités sonores atteintes vs celles des chambres multiples (White, 2003; Chen et al., 2009; Domanico et al., 2011).

2.2.3.3 Différences dans les autres modalités sensorielles

L'environnement acoustique n'est pas le seul à être affecté. Des différences existent dans toutes les modalités sensorielles. Ainsi, les nouveau-nés grands prématurés sont très fréquemment exposés à des stimulations olfactives d'origine nosocomiale souvent irritantes, (Kuhn et al., 2011a) qui diffèrent en nombre et en qualité des stimulations chémo-sensorielles fœtales (Schaal et al., 2004). Le nombre et l'intensité lumineuse des stimuli visuels de l'enfant ont été moins évalués mais sont importants en l'absence de protection spécifique (Lasky and Williams, 2009). Ils restent supérieurs à ceux auxquels est exposé le fœtus même si il semble que l'ambiance lumineuse intra-utérine puisse être modifiée par la lumière externe (Parraguez et al., 1998; Del Giudice, 2011). Enfin, les stimulations tactiles, sources de stress ou de douleur, auxquelles ces enfants font face, sont nombreuses. Leur fréquence journalière a été évaluée dans l'étude EIPPAIN à un niveau de 16 [0-62]/jours dont 10 [0-51]/jours de nature nociceptive. L'absence

d'analgésie spécifique relevée pour 4/5^{ème} d'entre elles, témoigne des probables activations répétées du système nociceptif qu'elles peuvent induire (Carbajal et al., 2008).

L'univers sensoriel des services de réanimation néonatale est donc composé de stimuli nombreux, intenses, chaotiques et non écologiques (i.e différents qualitativement et quantitativement de ceux présents in utero) dans toutes les modalités sensorielles. Les stimulations rencontrées dans la modalité auditive sont particulièrement atypiques

2.3 Ontogenèse du système auditif

2.3.1 Développement anatomique et ses conséquences acoustiques

Les systèmes auditifs périphérique et central se développent en parallèle. (Werner, 2000).

2.3.1.1 Oreille externe

Les cellules formant le conduit auditif sont identifiables à partir de 6 semaines d'AG au niveau du 1^{er} arc branchial. Malgré une croissance progressive, le conduit auditif reste étroit et plus court à terme que celui de l'adulte (14 mm vs 23 mm) (Werner, 2000). Ses parois plus compliantes absorbent préférentiellement les sons de basses fréquences. La membrane tympanique est proche de celle de l'adulte vers 28 semaines d'AG (Schonfelder et al., 1990), même si elle s'amincira et s'étendra encore pour passer d'un diamètre de 4.5 mm chez le nouveau-né à terme à 7,5 mm chez l'adulte (Ruah et al., 1991). De même sa courbure et ses propriétés vibratoires se modifient avec le temps. La tympanométrie à fréquences multiples, qui permet d'analyser ses propriétés mécaniques, montre chez le nouveau-né, et le jeune nourrisson, des variations inter-individuelles et des performances inférieures à celles de l'enfant plus grand et de l'adulte (Holte et al., 1991). C'est surtout le rapport qui existe entre la surface du tympan et celle de la platine de l'étrier (qui recouvre toute la surface de la fenêtre ovale) qui détermine la conduction des sons. Celui-ci augmente pendant la période néonatale

(Hall, 2000). Les conséquences acoustiques découlant de ces différents points sont nombreuses. La principale en est une conductance augmentée des sons de fréquences élevées. Ceux-ci atteignent l'oreille moyenne avec une amplitude plus importante chez le nouveau-né que chez l'adulte. De même pour des sons atteignant l'oreille externe avec une amplitude similaire, l'amplitude transmise à l'oreille moyenne sera supérieure pour les sons de fréquence élevée que pour les sons de fréquence basse (Werner, 2000). Ces données sont confirmées par le calcul du transfert des pressions sonores d'un champ extérieur vers le conduit auditif et par la détermination des fréquences maximales de résonances du conduit auditif externe qui en résultent chez le très jeune nourrisson comparativement à l'adulte (Keefe et al., 1994). Cette dernière est de l'ordre de 2700 Hz chez l'adulte alors qu'elle est respectivement de 4400 Hz et 2900 Hz à 1 et 24 mois de vie. Il n'existe pas de telles études chez l'enfant prématuré. Mais, on peut en déduire que comparativement à l'adulte, le niveau d'intensité des sons qui atteignent l'oreille moyenne entre 1000 et 3000 Hz est plus faible chez le nouveau-né (Werner, 2000). Pour être complet, il faut signaler la possible interférence dans les premiers jours de vie, du vernix caseosa (enduit gras reliquat du liquide amniotique sur la peau), et/ou de débris cellulaires du liquide amniotique qui peuvent obstruer le conduit auditif externe. Cet obstacle mécanique à la propagation des sons affecte fréquemment aussi bien les nouveau-nés prématurés que ceux à terme (Eavey, 1993). Il peut entraver la mesure des oto-émissions acoustiques (OEA) réalisées précocement (Hall, 2000).

2.3.1.2 Oreille moyenne

Les cellules mésenchymateuses qui vont donner naissance aux différents osselets et à la caisse du tympan s'individualisent vers la 5^{ème} semaine de gestation et croissent en taille (Werner, 2000). La résorption mésenchymateuse dans la caisse du tympan est incomplète à la

naissance et le développement des cavités de l'oreille moyenne se poursuit pendant l'enfance. Elles sont bien plus petites que celles de l'adulte à la période périnatale. Les osselets commencent à s'ossifier vers 16 semaines d'AG. Ce processus est bien avancé à 32 semaines d'AG. La fonction de levier des osselets, essentielle pour le rôle d'amplificateur de l'oreille moyenne, est directement liée à la longueur du bras long du marteau. Mais l'immaturation des osselets et des systèmes musculo-ligamentaires qui les mobilisent, et différents processus modifient les propriétés acoustiques de l'oreille moyenne. L'augmentation du poids des osselets après leur ossification, atténue ainsi la transmission des sons de haute fréquence. Mais, au total, la fusion avant terme de l'étrier avec la capsule otique et sa plus grande épaisseur, associée à la petite taille des cavités moyennes, et à des forces de frictions accrues au niveau ostéo-articulaire, aboutissent à une limitation prépondérante de la transmission des sons de fréquence basse. Pour finir la croissance en taille, *in utero* et dans les premiers mois de vie, de la conque de l'oreille, du conduit auditif externe et du périmètre crânien de l'enfant a des répercussions sur les capacités de localisation des sons. En effet, le premier indice de localisation d'un son dans un espace horizontal est la différence, entre les deux oreilles, de la phase et de l'intensité du son les atteignant. Des petites têtes permettent une plus petite différence inter-aurale de temps. Mais cette différence inter-aurale semble varier aussi en fonction de la fréquence des sons quand la tête est petite. Dans ce cas, la perception d'une différence inter-aurale d'intensité est meilleure pour les sons de fréquence élevée que pour ceux de fréquence moyenne, où elle semble faible (Moore and Irvine, 1979). Ainsi comparativement à l'adulte, le développement anatomique de l'oreille externe et moyenne (résumé dans la Figure 3a) entraîne une amplification des sons de haute fréquence et une atténuation des sons de basse fréquence conduits par voie aérienne.

2.3.1.3 Oreille interne

La placode otique est distinguée vers la 4^{ème} semaine de gestation (Figure 3b). Les travaux de Pujol et Lavigne-Rebillard ont permis de bien comprendre les différentes étapes du développement de la cochlée (Lavigne-Rebillard et al., 1985; Pujol and Lavigne-Rebillard, 1985; Pujol et al., 1991; Pujol and Lavigne-Rebillard, 1992). Elles s'étendent du début de la différenciation des CC vers la 10^{ème} semaine de gestation (stade 1) à la fin du développement cochléaire à la 30^{ème} semaine (stade 5) (Pujol et al., 2009). Elles sont résumées dans le tableau 2.

Figure 3a : Schéma du développement anatomique des structures de l'oreille externe et moyenne d'après Allen Counter (Allen Counter, 2010)

Figure 3b : Schéma du développement anatomique des structures de l'oreille interne d'après Allen Counter (Allen Counter, 2010)

Tout au long du développement, différenciation et innervation vont de pairs. La maturation se fait selon deux gradients de développement : des régions basales vers les régions apicales, pour les cellules ciliées internes (CCI) avant les cellules ciliées externes (CCE). Cela est retrouvé de façon constante dans les études faites chez le fœtus humain. La structure de la cochlée apparaît suffisamment développée vers 20 semaines d'AG pour supporter un début de fonctionnement même si sa maturation se poursuit au delà. La fin du développement cochléaire correspond à l'arrivée à maturité des CCE dont l'intégrité fonctionnelle, atteinte après la 30^{ème} semaine de gestation, est essentielle pour une sensibilité auditive normale et une bonne résolution fréquentielle reposant sur la tonotopie fréquentielle de codage des sons de la cochlée jusqu'au niveau cortical (Hall, 2000).

Des corrélations entre le développement histologique et les réponses électrophysiologiques du nouveau-né ont été faites. Il existe un conflit entre la maturation anatomique de l'organe de Corti qui se fait de la base (sensible surtout aux sons de haute fréquence) vers l'apex (sensible surtout aux sons de basse fréquence) et la maturation fonctionnelle observée qui semble inverse avec une sensibilité initiale accrue pour les sons de basses fréquences. En effet chez les mammifères, les réponses initiales sont limitées aux sons de fréquence basse à moyenne et le champ de fréquence des sons qui induisent une réponse augmente graduellement au fur et à mesure que la sensibilité auditive s'accroît.

Cette observation paradoxale a été largement débattue. L'hypothèse la plus plausible est que la base de la cochlée est surtout réactive à des fréquences relativement basse au moment de son entrée en fonction (Harris and Dallos, 1984). Des auteurs suggèrent que cette immaturité fréquentielle de réponse de la base de la cochlée découlerait de la maturation progressive des propriétés mécaniques de la membrane basilaire qui interviendrait entre la 24^{ème} et la 37^{ème} semaine de grossesse (Mills and Rubel, 1996; Werner, 2000).

Tableau 2: Principales étapes du développement cochléaire

Evènement du développement	Moment de survenue (semaines de gestation)
CCI histologiquement visibles	10 à 12
CCE histologiquement visibles	12 +
Synapses entre les CC et fibres afférentes du nerf auditif	11 à 12
Stéréociliogénèse des CCI et CCE	12 +
Présence de fibres efférentes du nerf auditif sous les CCI	14
Maturation des CCI - synapses avec le nerf auditif	15
Synapses efférentes avec les CCE	22
Maturation des CCI - synapses avec le nerf auditif	22
Maturation de stéréocils (CCI et CCE)	22

cellules ciliées (CC), cellules ciliées internes (CCI), cellules ciliées externes (CCE)

Par ailleurs, le système d'amplification cochléaire impliquant les CCE et la membrane tectoriale pourrait aussi être en cause. Cette dernière « se libère », en effet, au sein de l'organe de Corti de l'apex vers la base au cours de son développement. Le fait que le couplage mécanique entre les CCE et la membrane tectoriale soit nécessaire au développement complet de la fonction cochléaire pourrait ainsi expliquer ce gradient de fonctionnement paradoxal observé. Un argument supplémentaire pour cette hypothèse est que l'achèvement de la maturation de la membrane tectoriale coïncide avec la fin de la maturation de la sélectivité fréquentielle (Hall, 2000).

2.3.1.4 Voies auditives centrales

Si un système nerveux rudimentaire commence à se développer vers la 3^{ème} semaine de gestation, tous les neurones sont présents à terme. Le développement du système auditif central suit les caractéristiques générales du développement cérébral déjà évoquées. Peu de données spécifiques au développement des voies auditives centrales sont disponibles mais quelques aspects peuvent être décrits. Ce développement se fait parallèlement à celui du système périphérique. Ainsi au moment où la cochlée commence à répondre aux sons, des réponses évoquées peuvent être enregistrées jusqu'au niveau du cortex auditif primaire (Rotteveel et al., 1987a, b; Rotteveel et al., 1987c; Rotteveel et al., 1987e; Rotteveel et al., 1987d). La migration neuronale depuis les zones de prolifération périventriculaires débute vers la 8^{ème} semaine de vie au niveau du tronc cérébral mais se prolonge après la naissance au niveau du cortex cérébral. La synaptogénèse, et l'élaboration des circuits pré et post-synaptiques, est très intense dès 28 semaines d'AG mais se poursuit pendant les premières années de vie comme en témoigne l'évolution de la densité neuronale et synaptique du cortex

auditif primaire (figure 4). La myélinisation intervient après la croissance et la multiplication neuronale. Elle se développe progressivement de la périphérie vers le centre, et continue bien au-delà de la naissance. Ainsi, les racines du nerf auditif sont complètement myélinisées vers 24-26 semaines mais la myélinisation des voies auditives se poursuit jusqu'à la deuxième année de vie.

L'évaluation de la maturation anatomique des voies centrales repose beaucoup sur leur évaluation fonctionnelle par des techniques d'explorations neurophysiologiques qui sont détaillées un peu plus loin. Elles ont permis d'objectiver la maturation progressive de ces voies en s'appuyant, par exemple, sur les limites de la sensibilité auditive du nouveau-né liée à l'immaturation neuronale des voies auditives centrales. Par exemple, l'étude de la sélectivité fréquentielle peut témoigner de l'immaturation neuronale du tronc cérébral.

Figure 4 : Développement des neurones du cortex auditif primaires entre la période de début du fonctionnement cochléaire (fœtus de 5 mois, à gauche) et la fin de son développement (enfant de 6 ans, à droite) d'après R. Pujol (Pujol et al., 2009)

Des potentiels évoqués auditifs (PEA) réalisés chez le nouveau-né pour déterminer ses seuils de perception au niveau du tronc cérébral ont montré des valeurs proches de l'adulte pour les fréquences aux alentours de 500 Hz mais avec des seuils de sensibilité supérieures de 20 à 25 dB pour les fréquences supérieures à 4000 Hz (Sininger and Abdala, 1996; Sininger et al., 1997). Ces différences ne peuvent s'expliquer uniquement par une différence de maturité au niveau du système auditif périphérique mais témoignent d'une immaturité neuronale associée. Dans le même ordre d'idée, les potentiels évoqués corticaux évaluant les réponses de moyennes et longues latences témoignent de la maturation des voies auditives centrales à partir du thalamus et au delà. Les différences observées entre adulte et enfant sont plus importantes pour ces latences que pour celles des PEA précoces et témoignent donc d'un développement plus tardif des voies auditives les plus centrales. Cette maturation progressive des voies auditives centrales est illustrée par l'évolution des PEA corticaux selon l'âge gestationnel chez le nouveau-né prématuré (figure 5)

Figure 5 : Maturation de la réponse auditive corticale selon l'AG évaluée par PEA corticaux : réponses moyennes sur l'ensemble des enfants de chaque groupe d'AG après une stimulation sonore de 70 dB (Rotteveel et al., 1987e)

2.3.2 Développement fonctionnel physiologique

Différents tests auditifs objectifs, reposant sur des mesures de l'activité électrique de différents relais des voies auditives, sont disponibles pour évaluer le développement fonctionnel des voies auditives. Nous détaillons ici ces principaux tests audiolologiques et résumons les principaux renseignements qu'ils procurent sur l'ontogenèse du fonctionnement auditif.

2.3.2.1 Oto-émissions acoustiques

Les OEA sont générées par l'action des CCE et sont enregistrées dans le conduit auditif externe. Elles peuvent être spontanées ou aussi provoquées (OEAP), par exemple par un clic

émis au niveau du conduit auditif. Elles permettent une mesure simple de la fonction cochléaire liée à l'activité et l'intégrité des CCE, et représentent un test de dépistage simple des surdités cochléaires de l'enfant. Les OEA peuvent être recueillies dès un âge de 30 semaines d'AG, et sont enregistrées chez tous les nouveau-nés dès 33 semaines d'AG en cas de bonne transmission par l'oreille moyenne. A cet âge, le seuil est supérieur de 10-15 dBA par rapport aux adultes. Leur amplitude augmente entre la 30^{ème} et la 40^{ème} semaine d'AG (Stevens et al., 1990). Chabert et al. ont évalués les OEAP, et leur régulation au niveau du tronc cérébral (réflexe éfférent olivo-cochléaire médian) dans une population de prématurés de 28 semaines d'AG, de nouveau-né à terme et d'enfants plus âgés (Chabert, 2006 #544). Ils ont montrés que les OEAP sont présentes dans les fréquences moyennes dès 28 semaines d'AG et s'étendent vers les basses fréquences (inférieur à 1000 Hz) et les hautes fréquences (jusqu'à 6000 Hz) chez le nouveau-né à terme et dans les premiers mois de vie. La présence d'un contrôle éfférent olivo-cochléaire sur les CCEs est mise en évidence à partir de 32 semaines d'AG pour les fréquences entre 2000 et 4000 Hz. Sa maturation est rapide car ses valeurs sont identiques à celles de l'adulte dès 37 semaines. Il est aussi possible de recueillir des produits de distorsion des OEA émis par les CCEs lorsque deux sons de fréquences proches (F1 et F2) sont présentés au niveau de l'oreille (Lasky et al., 1992; Lasky, 1998). La réponse émise est un son pur de fréquence $2 f_1 - f_2$, qui reflète le bon état physiologique cochléaire. Cette variante permet de réaliser un audiogramme fréquentiel objectif.

2.3.2.2 Potentiels évoqués auditifs

Une électrode active placée au niveau du vertex recueille les PEA des neurones allant du nerf auditif jusqu'au tronc cérébral (potentiels précoces I à V), et ceux des structures auditives supérieures thalamo-corticales (PEA moyens pour le corps genouillés médian du thalamus,

PEA tardifs pour le cortex auditif temporal). Les PEA précoces, de latence brève (<10 ms) sont utilisés en audiométrie courante (figure 6). Le seuil audiométrique est défini comme l'intensité sonore minimale permettant de générer une onde V identifiable.

Figure 6 : Mesure des PEA précoces et tardifs (Pujol et al., 2009)

La correspondance entre les différents sites anatomiques et les ondes générées est clairement établie (figure 7). La mesure des PEA d'un individu teste donc le bon fonctionnement global des voies auditives mais aussi de chacun de ces effecteurs jusqu'au cortex. Plusieurs informations peuvent être analysées : l'amplitude de chacune des ondes, la latence (écart temporel) entre elles, et entre la même onde pour des enregistrements réalisés à différentes intensités de stimulation. L'intensité de la stimulation influence grandement les caractéristiques des PEA. La latence diminue avec l'augmentation de l'intensité de la stimulation et/ou de sa fréquence quand une zone basale de la cochlée est stimulée (Gorga et al., 1988). Lorsque l'intensité de stimulation augmente, les amplitudes augmentent également (Wolfe et al., 1978). La stimulation utilisée couramment est un pulse d'intensité modifiable qui stimule toute la cochlée et explore ainsi l'ensemble du champ fréquentiel. Elle permet donc une analyse globale de l'audition mais pas l'identification d'une perte sur une fréquence précise. L'utilisation d'autres stimulations comme les Tones burst (sons de fréquence pure et de courte durée) ont permis d'y pallier.

Figure 7 : Structures impliquées dans la genèse des PEA précoces et tardifs (Pujol et al., 2009)

Les PEA précoces font partie des outils couramment utilisés pour le dépistage de la surdité chez le nouveau-né à terme. Ils sont fiables et interprétables. Chez l'enfant prématuré, ils sont enregistrés de façon régulière à partir de 28 semaines d'AG, voire même à 26 et 27 semaines d'AG (Lary et al., 1985; Rotteveel et al., 1987c). Des mesures en normalized hearing level (nHL) montre que les seuils de perception sont aux alentours de 55 dB et 21 dB nHL respectivement à 27 semaines et à 38 semaines (Lary et al., 1985), contre 10 dB nHL chez l'adulte. Ces données sont en accord avec l'amélioration de la sensibilité auditive de l'ordre de 25 à 30 dBA entre le début de la fonction auditive in utero et le terme normal de la grossesse. Ces progrès sont à mettre en parallèle avec la diminution sur le même temps de seuils de réponses cochléaires qui sont proches de 10 et 15 dB de ceux de l'adulte.

Une partie de ces différences est expliquée par une immaturité neuronale, qui a d'autres caractéristiques (Werner, 2000; Eggermont and Moore, 2012) : une fatigabilité accrue des

neurones immatures avec des difficultés à maintenir une réponse continue dans le temps ; des réponses d'amplitude moindre (proportionnelles à l'âge gestationnel) (Durieux-Smith et al., 1985) ayant pour corollaire une diminution de l'étendue des intensités sonores pouvant être codées chez les plus immatures ; des temps de latence plus longs avec des vitesses de conduction axonale trois fois plus longues à la période de début du recueil des PEA par rapport au moment du terme (Gorga et al., 1987). Ces temps de latence plus longs, très bien étudiés chez l'enfant prématuré, peuvent relever d'une sensibilité à l'intensité plus faible (si intensité faible, temps de latence plus long), d'une myélinisation incomplète qui augmente avec l'âge gestationnel. L'efficacité de la transmission synaptique est aussi un déterminant important des vitesses de conduction au niveau du tronc cérébral. Elles continuent à se raccourcir jusqu'à l'âge de trois ans (Ponton et al., 1996) et le nombre de synapses au niveau du tronc cérébral augmente encore jusqu'à l'âge adulte.

Par ailleurs l'utilisation des PEA, isolée ou associée, a permis de mettre en évidence différentes caractéristiques développementales (Ponton et al., 1996). Il existe une corrélation entre le temps de latence entre onde I et onde V et les seuils de réponses comportementaux à une stimulation sonore. Les seuils absolus de détection et la discrimination de fréquence mûre d'abord pour les fréquences élevées puis pour les fréquences basses. Les seuils différentiels de perception se développent de manière égale à travers toute la gamme de fréquence. La résolution temporelle devient de plus en plus courte au fur et à mesure du développement.

2.3.2.3 Auditory Steady State Response (ASSR)

D'autres techniques de mesures électro-physiologiques automatisées sont utilisées chez le nouveau-né à terme ou prématuré. La méthode ASSR, utilisée dans le cadre du dépistage néonatal rapide, permet l'étude des seuils auditifs. Elle se base sur une stimulation continue et

périodique du système auditif et sur l'analyse de l'activité électro-physiologique induite enregistrée simultanément. Une réponse ASSR est un potentiel évoqué pour lequel les composantes fréquentielles restent constantes en phase et en amplitude sur une période de temps continue. Cette méthode consiste à mesurer une activité périodique induite par un stimulus auditif précis et continu dans le temps. Elle fait appel au phénomène de « phase locking » en synchronisant certaines fibres nerveuses sur une fréquence de modulation lente. Le stimulus utilisé étant périodique, le système auditif se synchronise sur cette périodicité. La réponse ASSR diffère donc de la réponse PEA, car elle est générée par un stimulus continu dans le temps qui vient exciter une zone cochléaire précise.

Cette technique récente a permis d'évaluer les seuils d'audition de l'enfant à terme et prématuré d'AG < 35 semaines pour différentes fréquences allant de 500 à 4000 Hz (Ribeiro et al., 2010). Des différences significatives existent entre ces deux groupes pour les seuils à 500 et 4000 Hz exprimés en dB SPL (44.3 +/- 9.9, et 32.9 +/- 6.1 chez les nouveau-nés à terme vs 49.1 +/- 9.4 et 35.90 +/- 8.2 pour les nouveau-nés prématurés, respectivement à 500 et 4000 Hz) alors que les seuils pour les fréquences de 1000 et 2000 Hz sont quasi identiques (27.8 +/- 6.8 et 26.8 +/- 6.1 à terme vs 26.4 +/- 6.6, 26.7 +/- 7.6 en cas de prématurité, respectivement à 1000 et 2000) Des différences existent aussi en cas de présentation des stimuli auditifs par conduction osseuse entre des nouveau-nés prématurés de 32 à 43 semaines d'APM et des enfants après le terme (de 0 à 8 mois). Toutefois ces deux groupes d'enfants comparativement à l'adulte ont des seuils meilleurs que ces derniers à 500 et 1000 Hz alors que c'est l'inverse qui est observé pour les fréquences hautes entre 2000 et 4000 Hz (Small and Stapells, 2006), témoignant ainsi que la conduction osseuse des sons de basses fréquences s'altère avec l'âge alors que celle des sons de haute fréquence s'améliore avec le développement. L'utilisation de

cette méthode pour le dépistage est évaluée depuis une décade (Cone-Wesson et al., 2002). Elle est très prometteuse et apparaît bien corrélée aux OEA avec distorsion mais ne peut être utilisée seule dans ce but (Mahmoudian et al., 2011). Plusieurs variantes sont disponibles dont certaines ont une indication particulière potentielle pour le suivi du test de dépistage avec un âge optimal d'utilisation entre la naissance et trois mois de vie (Luts et al., 2006).

2.3.3 Réactivité aux stimuli sonores

De nombreux auteurs se sont penchés sur les réponses aux sons des fœtus et nouveau-nés avec souvent des méthodologies variables et des objectifs appliqués : pour les premiers afin d'apprécier la vitalité fœtale ou réaliser des tests auditifs prénataux (Granier-Deferre et al., 1985), pour les seconds afin de dépister des déficiences auditives de l'enfant (Mencher et al., 2001). Nous n'aborderons pas les réponses neurophysiologiques déjà détaillées pour le nouveau-né, mais nous concentrerons sur les réponses comportementales et physiologiques.

2.3.3.1 Réponses du fœtus

Les modalités d'activation du système auditif sont différentes *in utero*. Le système auditif périphérique, en particulier le système de conduction de l'oreille externe et moyenne, ne participe pas à la transmission des sons en milieu aquatique comme il le ferait en milieu aérien (Hollien and Feinstein, 1975). Ainsi *in utero*, chez le fœtus de brebis la transmission d'un stimulus sonore se fait plus par la vibration des os de la tête que par la transmission via l'oreille moyenne. En effet, Gerhardt et al. ont comparé les réponses cochléaires aux sons de 3 groupes de fœtus de brebis : portant un casque complet de néoprène atténuant les sons, portant un casque identique mais avec des ouvertures permettant l'exposition de l'oreille, et sans casque. Ils ont observés des réponses réduites dans les deux groupes portant des casques, suggérant ainsi la prépondérance d'une transmission osseuse *in utero* (Gerhardt et al., 1996).

Avant l'avènement récent des techniques d'IRM fonctionnelle fœtale, et de magnéto-encéphalographie permettant la mesure de potentiels évoqués auditifs neuro-magnétiques au niveau du tronc cérébral ou du cortex (Blum et al., 1985; Schneider et al., 2001; Draganova et al., 2005; Eswaran et al., 2005; Huotilainen et al., 2005), l'analyse des réponses fœtales à des stimuli auditifs ne reposait que sur le comportement moteur de l'enfant apprécié par échographie fœtale et/ou sur la réponse cardiaque fœtale. Ces réponses fœtales ont globalement été évaluées pour deux catégories de stimuli : des stimulations sonores externes calibrées et des stimuli d'origine maternelle. On note des réponses immédiates comme les sursauts ou des clignements apparaissant dès 24-25 semaines et retrouvés de façon constante après 28 semaines d'APM (Birnholtz and Benacerraf, 1983) et/ou des « réflexes » d'accélération ou de décélération cardiaques. On relève aussi des réponses comportementales plus longues incluant des modifications prolongées du comportement, de la respiration fœtale ou de la variabilité du rythme cardiaque (Gagnon et al., 1986, 1987, 1988). Différents déterminants de ces réponses, dépendant du stimulus ou du sujet, ont été identifiés et discutés (Lecanuet et al., 1986; Lecanuet et al., 1988, 1989). Les réponses dépendent principalement des caractéristiques acoustiques de la stimulation (intensité, hauteur, largeur de la bande de fréquence, durée, répétition) et de l'état de vigilance du fœtus (Groome et al., 1999). C'est vers la 20^{ème} semaine de gestation que les premières réponses cardiaques fœtales ont été montrées (Johansson et al., 1964). A cet âge, le fœtus accélère sa fréquence cardiaque (FC) en réponse à des sons extérieurs générés par un haut parleur. Une évaluation importante des réponses comportementales de 450 fœtus, répartis en 9 groupes de 50 fœtus d'âges gestationnels croissants par pallier de deux semaines de 19 à 35 semaines de gestation, consécutives à des stimulations sonores délivrées par un haut-parleur placé en regard de la tête fœtale sur

l'abdomen maternel a été réalisée (Hepper and Shahidullah, 1994). Dans cette étude rigoureuse, les fréquences des stimuli sonores s'étendaient de 100 Hz à 3000 Hz et pouvaient varier en intensité par incréments de 5 dBA, de 60 à 120 dBA, jusqu'à l'obtention d'une réponse motrice pour deux intensités successives. La première réponse est obtenue à 19 semaines pour une fréquence de 500 Hz puis 250 Hz, 96 % des enfants y répondant à 27 semaines, alors que les premières réponses à 1000 et 3000 Hz ne sont obtenues qu'à 29 et 31 semaines respectivement. Tous les enfants répondent à ces deux fréquences à 33 et 35 semaines respectivement. De façon parallèle à l'élargissement du champ fréquentiel réactogène, l'intensité du stimulus nécessaire à l'obtention d'une réponse décroît avec l'âge. Cette intensité est plus faible pour les fréquences basses même après ajustement sur les variations d'atténuation par les tissus maternels (Querleu et al., 1988a) variables selon la fréquence du stimulus (figure 8).

Figure 8 : Intensités moyennes nécessaires pour déclencher une réponse comportementale fœtale selon l'AG et la fréquence des stimuli délivrés *ex utero* (Hepper and Shahidullah, 1994)

Cette étude permet ainsi d'extrapoler des courbes de seuils auditifs spécifiques du fœtus pour des stimuli sonores extra-utérins qui toutefois doivent être interprétés avec prudence du fait de limites liées au caractère comportementale de la réponse observée et à l'origine externe du stimulus délivré.

Pour être complet, il existe aussi des réponses plus spécifiques de l'exposition aux voix humaines avec la présence d'un réflexe d'orientation qui sera rediscuté plus loin (Lecanuet et al., 1987; Lecanuet et al., 1992; Fifer and Moon, 1994). L'ensemble de ces réponses fœtales ont permis de préciser les compétences perceptives auditives notamment discriminatives qui sont remarquables chez le fœtus proche du terme. Pour cela on a utilisé principalement des paradigmes d'habituation-déshabituaton pour des stimulations sonores très courtes (Granier-Deferre et al., 2004; Granier-Deferre and Busnel, 2011) : résolution fréquentielle (distinction de sons de fréquences de 250 Hz et 500 Hz, de deux notes voisines mi⁴/ fa⁵), résolution temporelle et rythmique (modification de 10% d'un tempo à 600 ms), différenciation de deux syllabes [ba] et [bi], ou de bisyllabes [biba/babi], différenciation de deux voix contrastées féminine et masculine. (Lecanuet et al., 1987; Shahidullah and Hepper, 1994; Lecanuet et al., 2000). De même les fœtus répondent plus souvent à des sons de hautes intensités et de hautes fréquences (5000 Hz)(Lecanuet et al., 1989). Finalement les fœtus sont capables de réagir spécifiquement et d'apprendre à reconnaître la voix de leur mère in utero (Moon and Fifer, 2000). L'ensemble de ces études montre que le fœtus est capable de réagir à, et d'intégrer, une palette de sons perçus relativement large, à partir du début du 3^{ème} trimestre de grossesse.

2.3.3.2 Réponses du nouveau-né à terme

De façon similaire au fœtus, le nouveau-né à terme présente évidemment des réponses physiologiques et comportementales en réponse à des stimulations sonores variées. Les études

portant sur ce sujet sont nombreuses mais souvent anciennes (Bartoshuk, 1962; Eisenberg et al., 1964; Graham and Clifton, 1966; Steinschneider et al., 1966; Graham et al., 1968; Gray and Crowell, 1968; Eisenberg, 1970; Ver Hoeve and Leavitt, 1985) et avec des méthodologies variables parfois discutables (Philbin and Klaas, 2000a). Elles ont aussi eu pour but principal de dépister les troubles auditifs des enfants avant la mise à disposition de tests spécifiques plus performants, mais également d'évaluer leurs performances auditives. Elles ont permis de préciser les principaux déterminants de leur réactivité liés à l'enfant lui-même (stade de vigilance, maturité et âge post-natale, histoire périnatale de l'enfant) et au stimulus (intensité, fréquence et durée des sons) (Morris et al., 2000; Philbin and Klaas, 2000b). Les différentes modalités de réponse du nouveau-né, dès ces premières heures et jours de vie, sont les suivantes: éveil, mouvements amples de membres, comportements d'orientation (orientation de la tête vers la source sonore, ouverture large des yeux, dilatation pupillaire) ou des réflexes moteurs (sursaut, grimaces faciales, mouvements des membres et des doigts, pleurs ou arrêt des pleurs) et des réactions cardiaques déjà décrites pour le fœtus (décélérations ou réflexe « d'orientation », et accélérations ou réflexe de « défense »). Pour ces dernières, l'intensité du stimulus semble déterminante. On observe une accélération de la FC pour les intensités supérieures à 80-85 dBA, d'autant plus ample et longue que l'intensité sonore croît (figure 9) (Steinschneider et al., 1966), et aussi que l'enfant est en sommeil actif. A l'inverse, une diminution de la FC est majoritairement observée pour des sons d'intensités modérées entre 55 et 75 dBA comme les voix humaines ou la musique (Graham and Clifton, 1966). De même la nature du stimulus et ses caractéristiques temporelles influent sur le réflexe d'orientation cardiaque (Clarkson and Berg, 1983).

On peut y ajouter des réponses respiratoires, moins évaluées, plus variables et difficiles à interpréter que les réponses cardiaques. Des diminutions de la fréquence respiratoire (FR) pouvant aller jusqu'à la survenue d'apnées ont été décrites pour les intensités sonores les plus élevées, chez les nouveau-nés aux âges gestationnels et/ou post-natals les plus faibles et ceux ayant une FR élevée avant le stimulus (Steinschneider, 1968; Anderssen et al., 1993; Wharrad and Davis, 1997).

Figure 9 : Réponses cardiaques moyennes à des stimuli de 5 sec (bruit blanc) selon l'intensité sonore, mesurées chez 9 nouveau-nés à terme âgés de 2 à 5 jours de vie. (Steinschneider et al., 1966)

Des augmentations des FR ont aussi été relevées (Steinschneider, 1968). L'ensemble de ces réponses moins objectives et précises que les réponses neurophysiologiques ou de magnéto-encéphalographie qui les ont complétées, ont cependant permis d'affirmer l'existence d'habiletés perceptives auditives fines et fonctionnelles chez le nouveau-né à terme dans différents domaines que nous résumons ci-dessous.

- *Sensibilité* : Les nouveau-nés à terme dans leur premier mois de vie présentent des seuils absolus de réponses supérieurs de 15-25 à 25-35 dBA à ceux de l'adulte pour les sons de fréquences comprises entre 500 et 4000 Hz. (Weir, 1979; Werner, 2000; Buss et al., 2012).

- *Discrimination auditive* : La discrimination fréquentielle des nouveau-nés est inférieure à celle de l'adulte ou de nourrissons de 6 mois d'âge. Dans les premiers mois de vie, elle est plus pauvre pour les fréquences élevées (4000 Hz) que les fréquences basses (500 HZ), alors que cette caractéristique s'inverse au-delà de cet âge (Olsho et al., 1987; Buss et al., 2012). Son appréciation basée sur les réponses comportementales ou physiologiques est plus difficile que par des techniques magnéto-encéphalographiques (Draganova et al., 2007) ou électrophysiologiques (Novitski et al., 2007) qui confirment cependant cette plus faible résolution fréquentielle. La dernière étude montre cependant que des nouveau-nés à terme ont une capacité à détecter en phase de sommeil une variation de 20% dans des fréquences de 250, 1000 et 4000 Hz.

Les études portant sur la discrimination d'intensité sonore sont rares chez le nouveau-né. Dans les intensités sonores élevées (> 80 dB), elle est aux alentours de 10 dB (Bartoshuk, 1962). Elle peut être estimée aux alentours de 8-15 dB dans les intensités plus basses (Steinschneider et al., 1966). Elle diminue pour atteindre 6 [3-12]dB entre 7 et 9 mois de vie contre 1,8 [1-2]dB chez l'adulte pour des sons de 60 dB à 1000 Hz (Sinnott and Aslin, 1985). Les études sur la discrimination de durée (intégration temporelle) et la résolution temporelle (détection d'un vide sonore au sein d'un son continu) du nouveau-né sont encore plus rares. Les études par magnéto-encéphalographie montrent l'existence de ces capacités chez le nouveau-né (Sambeth et al., 2009) même si elles n'atteignent des niveaux adultes qu'au-delà de 10 ans (Buss et al., 2012).

- *Localisations des sons* : Les nouveau-nés à terme peuvent tourner leur tête et leur regard lentement à gauche ou à droite vers une source sonore, pour peu que leur tête soit soutenue (Muir and Field, 1979). La durée, l'intensité et la fréquence du stimulus sont des déterminants importants de cette réponse (Muir et al., 1989). Cette localisation de la source sonore peut même être plus fine dans un héli-champ auditif (Morrongiello et al., 1994). Il a été estimé que les nouveau-nés peuvent détecter un changement d'azimut ou d'élévation de l'ordre de 25° (Morrongiello et al., 1994) et que cet angle se réduit à 15° à 6 mois (Morrongiello and Rocca, 1990). Les nouveau-nés sont donc capables de localiser les sources sonores au moins de manière grossière, cependant une expérience sonore binaurale est nécessaire pour maintenir et développer cette capacité.

- *Perception des voix* : La voix se compose d'une fréquence fondamentale, spécifique à chaque individu (100-150 Hz chez l'homme, entre 200-300 Hz chez la femme) et de plusieurs formants qui correspondent aux pics de fréquence (zones d'harmoniques renforcées où l'énergie est maximale) observés sur le spectre d'une voyelle par exemple ou de consonnes. Sans rentrer dans les détails, les formants sont créés par l'anatomie particulière du système phonatoire et les processus articulatoires qui créent les sons. Pour une position donnée des articulateurs, il y a une résonance caractéristique constituant ces formants qui peuvent être numérotés (F1, F2,...). Les premiers sont les plus importants et sont principalement utilisés pour définir les différentes voyelles. Les consonnes sont classées également en différentes catégories. L'ensemble de ces formants de la voix sont codés tonotopiquement dans la cochlée, modulés en amplitude par la fréquence fondamentale codée quant à elle par un phénomène de «phase locking» reposant sur un codage faisant correspondre la vitesse de l'influx nerveux à la fréquence du son codé.

Dès la naissance, les nouveau-nés montrent des capacités de discrimination des sons vocaux. Ces capacités, d'abord mises en évidence chez des nouveau-nés d'un mois de vie (Eimas et al., 1971), se sont révélées très fines avec des habiletés discriminatives fortes pour des sons vocaux et des syllabes différentes (Clarkson and Berg, 1983; Bertoncini et al., 1987). Ces dernières représentent les unités de traitement du langage indépendamment de la langue concernée et de son rythme (Bertoncini et al., 1995). Elles déclenchent des réponses autonomiques d'orientation spécifique (décélération de la FC et augmentation de la FR) chez le nouveau-né à terme endormi en sommeil calme (Fifer and Moon, 1994). Les nouveau-nés à terme sont capables de percevoir d'autres caractéristiques vocales comme l'intonation de la voix, la nature de la langue parlée. Leur langue maternelle peut-être distinguée d'une autre langue (Mehler et al., 1988). Ils montrent une préférence pour les sons vocaux qui leurs sont adressés directement plus que pour des paroles adressées à des adultes (Cooper and Aslin, 1990). La maturation de la perception des voix se poursuit bien au-delà dans l'enfance jusqu'à douze ans en suivant la maturation anatomique du cortex auditif (Moore, 2002). Un des principaux événements qui intervient dans la première année de vie est la spécification du traitement auditif vocal pour la langue natale avec un accordage de l'intégration des stimuli vocaux sur la langue maternelle. A ces réponses comportementales et autonomiques sont associées des activations cérébrales spécifiques du traitement du langage chez le nouveau-né à terme dès la naissance. Des techniques de magnéto-encéphalographie (Imada et al., 2006) ou d'imagerie optique par spectrométrie dans le proche infra-rouge (Gervain et al., 2012) (NIRS) ont là aussi montré la possibilité d'activation cérébrale corticale spécifique dans les régions frontales inférieures et les régions temporales supérieures gauches, donc dans l'aire langagière de Broca lors d'exposition à des stimuli vocaux chez le nouveau-né à terme.

- *Perception et reconnaissance de la voix maternelle* : Une réaction spécifique d'attrait du nouveau-né à terme pour la voix de sa mère a été mise en évidence par plusieurs explorations du comportement et/ou des réponses psychophysiologiques (essentiellement réflexe d'orientation cardiaque) de l'enfant. De Casper et Fifer ont montré que des nouveau-nés à terme âgé de 2-3 jours de vie étaient capables, après une phase courte d'apprentissage d'un paradigme de succion, de modifier leur fréquence de succion pour faire jouer préférentiellement la voix de leur mère enregistrée lisant un conte pour enfant (DeCasper and Fifer, 1980) comparativement à celle d'une femme inconnue. En utilisant le même paradigme de renforcement positif de la succion par l'écoute d'une voix préférée, il a été possible de montrer que 14 nouveau-nés à terme âgé de 36 à 80 heures de vie modifiaient leur activité de succion pour entendre la voix de leur mère enregistrée parlant à un adulte par rapport à celle d'une mère étrangère (Fifer and Moon, 1994). Cet attrait spécifique pour la voix maternelle a été confirmé chez des nouveau-nés à terme dans leurs deux premières heures de vie. Ces derniers avaient eu des contacts avec leurs mères et une expérience d'écoute post-natale de leurs voix, très limités. Ils ont réagi significativement plus fréquemment par une « réaction d'orientation investigation » immédiate (déviation oculaire associée à un mouvement de tête ou de bras ou de mouvement de succion) évaluée par la méthode de Veit Bizaguet, à l'énoncé de leur prénom (prononcé 3 fois de suite) par leur mère plutôt que par 4 autres femmes témoins. Cet effet persiste après ajustement et contrôle de l'effet positif de l'intonation de la voix sur l'obtention de réponses (Querleu et al., 1984). Des nouveau-nés à terme garçons, mais pas les filles, ont présenté une augmentation plus importante de leur pression partielle en oxygène lors de l'exposition à la voix enregistrée de leur mère comparativement à celle d'une femme ou d'un homme inconnu (Newman et al., 1984). Il semble donc exister des facteurs modifiant

cette réactivité. Pour finir, cette préférence d'écoute explorée selon un conditionnement opérant de succion similaire ne semble pas s'appliquer, à la naissance, à la voix du père, soulignant ainsi le rôle important de l'expérience prénatale dans la genèse d'une reconnaissance préférentielle pour la prosodie maternelle (DeCasper and Prescott, 1984).

Au total, le développement de la fonction auditive à 20 semaines de gestation coïncide avec le développement anatomique de la cochlée. Les systèmes auditifs du fœtus et du prématuré apparaissent fonctionnels dès 23-24 SA. Ils « murent » progressivement dans les semaines suivantes pour atteindre au niveau cochléaire un niveau de fonctionnement proche de l'adulte à partir de 35 SA, leur conférant des capacités perceptives auditives remarquables. Leur pattern de mise en fonction est cependant différent selon les fréquences. Les fœtus proches du terme et les nouveau-nés à terme présentent des réponses physiologiques et comportementales (d'orientation, de défenses) à différents sons, avec une réponse particulière pour certaines vocalisations spécifiques d'espèces, mais certaines capacités à intégrer/traiter un son parmi d'autres ou une de ses dimensions particulières parmi des multiples se développent plus tard. L'intensité acoustique nécessaire pour provoquer une réponse décroît au fur et à mesure de la maturation anatomique et physiologique des systèmes. La prosodie et le rythme des voix humaines sont les mieux perçus à terme mais l'âge de début et les déterminants de l'ontogenèse de cette perception sont méconnus. La voix maternelle est clairement et spécifiquement reconnue dès la naissance chez le nouveau-né à terme (DeCasper and Fifer, 1980). Cette reconnaissance, comme d'autres, témoignent de la possibilité d'un apprentissage et d'une mémorisation prénatales pouvant modifier les comportements de l'enfant après la naissance dont les mécanismes (notamment le rôle de l'expérience auditive) et la mise en place avant le terme restent à préciser (Werner, 2007). Pendant le développement, en effet, la

capacité à discriminer des sons selon certaines dimensions peut précéder la capacité à les traiter/placer de façon conforme sur une cartographie perceptive définie pour cette dimension (Werner and Gray, 1998).

2.3.4 Développement du système auditif et naissance prématurée

La naissance prématurée interrompt le continuum biologique normal du développement du système auditif et peut l'altérer. Le nouveau-né prématuré est un modèle d'étude du développement sensoriel avant le terme normal de la grossesse, qui contrairement au fœtus, est accessible à l'évaluation directe. A l'immaturation de son système nerveux central et à son expérience auditive atypique (exposition à des sons de niveaux d'intensité élevée, de durée prolongée, et d'enveloppe spectrale étendue vers les hautes fréquences), s'ajoute aussi l'exposition à des facteurs potentiellement oto-toxiques : médicamenteux (traitement antibiotique par aminosides ou traitement diurétique, par diurétique de l'anse de Henlé), événements hypoxiques ou hyperoxiques. S'agissant d'un être préverbal, Il existe très peu de données sur les seuils de perception auditive fonctionnelle (et de réactivité) et du nouveau-né prématuré mais aussi à terme. En particulier, la capacité à percevoir un signal sonore dans un bruit de fond et le seuil différentiel de ratio-signal bruit (RSB) correspondant ne sont pas connus. Il semble que ses capacités à détecter un signal dans un bruit de fond « bruyant » soient limitées, surtout si ce dernier a une fréquence similaire au signal (Philbin and Klaas, 2000b). La maturation de son système nerveux central auditif semble plus lié à son âge qu'à son expérience post-natale (deRegnier et al., 2002). Malgré les données électro-physiologiques disponibles, l'étendue et la maturation de son champ perceptif fréquentiel sont aussi méconnues, particulièrement sur le plan de la réactivité induite et de l'impact de différentes fréquences sur le bien être de l'enfant. De plus, les résultats d'études neurophysiologiques sur

les performances discriminatives du prématuré sont contrastées (Cheour et al., 1998; Therien et al., 2004). S'il n'est pas certain, qu'il perçoive toutes les fréquences audibles par l'adulte, il semble, cependant, doué de capacités auditives identiques aux siennes pour les fréquences basses (< 500 Hz). Bien que le nouveau-né prématuré apparaisse capable de réagir à des stimuli auditifs émis en réanimation néonatale et aux voix humaines, ses capacités d'habituation à des stimulations répétées sont très faibles. Une ambiance sonore bruyante peut donc entraver sa perception de signaux sensoriels particulièrement importants comme la voix de sa mère (Schneider et al., 1989; Newman, 2005) même si la voix maternelle semble mieux perçue du fait du caractère hédonique fort qu'elle véhicule (Barker and Newman, 2004).

Il existe très peu de données sur la réactivité comportementale et physiologique aux stimulations sonores qu'il rencontre dans son environnement postnatal à l'hôpital qui diffèrent largement de celles rencontrées *in utero*. Ces sons environnementaux sont capables de produire un effet physiologique sur l'enfant dès 25 SA (Zahr and Balian, 1995; Morris et al., 2000). Ce nouveau milieu « écologique » et particulièrement le bruit intense peut contribuer à altérer son développement ultérieur et sa croissance (Graven et al., 1992; Anand and Scalzo, 2000; Graven, 2000; Philbin et al., 2000; Als et al., 2004). Cela a abouti à l'élaboration de recommandations spécifiques sur les niveaux d'intensités sonores maximales admissibles en unités de soins intensifs pour nouveau-nés (AAP, 1997; Philbin et al., 1999; White, 2007). Même, si ces recommandations ont été basées sur l'évaluation de l'effet du bruit sur le système auditif en développement et le bien être du nouveau-né, la plupart de ces études sont expérimentales. Les nouveau-nés prématurés y étaient exposés à des sons artificiels intenses d'une durée de 5 sec et d'une intensité sonore comprise entre 80 et 100 dB (Vranekovic et al., 1974; Wharrad and Davis, 1997). Les réponses les plus prégnantes, ont été une accélération de

la FC, proportionnelle à l'intensité sonore et une tendance à une diminution de la FR. Très peu d'études ont évalué l'impact du bruit des réanimations néonatales sur la stabilité physiologique des nouveau-nés. En outre, certaines parmi elles ont malheureusement mesuré l'effet d'un environnement bien différent de celui des unités de soins actuels (Long et al., 1980), ou n'ont pas inclus d'enfants prématurés (Trapanotto et al., 2004) ou très grands prématurés (Long et al., 1980). De plus, certaines d'entre elles ont des résultats discutables du fait de la méthodologie employée (Zahr and Balian, 1995), de l'absence de report du niveau de bruit de fond ambiant et de l'absence d'une population d'étude bien définie (inclusion souvent de nouveau-nés d'âge gestationnel variable) (Philbin and Klaas, 2000a; Wachman and Lahav, 2011). En dépit de ces limitations, elles ont montré qu'un haut niveau de bruit environnant >70-75 dBA de Leq peut altérer la stabilité physiologique de l'enfant. Deux études récentes ont exploré l'effet du bruit ambiant sur les nouveau-nés grands prématurés hospitalisés dans des services aux caractéristiques acoustiques contemporaines des unités actuelles. La première a inclus 8 prématurés de très faibles poids de naissance, et n'a trouvé aucune corrélation entre des variations modérées du bruit ambiant (de 50 à 60 dBA) et la pression artérielle des enfants. Néanmoins, des variations de la FC ont été notées, 25 à 45 sec après les pics sonores (Williams et al., 2009). La seconde étude a mis en évidence la présence d'une activation du système sympathique, mesurée par des variations de la conductance cutanée en réponse à des sons environnementaux supérieurs à 65 dBA dans un niveau sonore ambiant inférieur à 55 dBA (Salavitarbar et al., 2010). Cependant, ces études n'ont pas cherché à déterminer la sensibilité différentielle des enfants (exprimée en terme de ratio-signal bruit-RSB) et les effets physiologiques précis de changements acoustiques (dans des pressions sonores < 70 dBA Leq) sur le bien-être physiologique de ces enfants, ainsi que leur déterminant. Par ailleurs, la

protection du sommeil de ces enfants étant essentielle pour préserver leur développement futur, une meilleure connaissance de l'impact du bruit sur le sommeil des nouveau-nés grands prématurés est primordiale. Mais force est de constater, que les études ayant évalué les réponses comportementales (mouvements segmentaires, déviation de la tête) de ces enfants, ont eu pour but principal le développement de tests cliniques de dépistage de déficit auditif (Mencher et al., 2001). Pour finir, les rares études portant sur l'évaluation des interruptions de sommeil des grands prématurés liées aux bruits, n'ont pas évalué l'impact sur le sommeil des enfants de variations modérées de leur environnement sonore (Gadeke et al., 1969; Strauch et al., 1993; Zahr and de Traversay, 1995).

L'ensemble de ces résultats apparaît essentiel pour, dans le même temps, mieux préciser l'ontogenèse de la fonction auditive et de la réactivité du nouveau-né, et mieux adapter l'environnement acoustique hospitalier de ces enfants à leurs capacités et préférences sensorielles.

2.3.5 Intérêts et limites des méthodes d'étude de l'audition chez le nouveau-né grand prématuré

Pour répondre à ces questions, plusieurs méthodes d'évaluation du développement fonctionnel du système auditif, ont été utilisées ou pourraient l'être chez l'enfant grand prématuré. Elles ont chacune des performances, des limites ou des contraintes spécifiques majorées par la vulnérabilité ou l'environnement technique de ces enfants. Elles sont discutées plus avant ici.

2.3.5.1 Variations des paramètres physiologiques

Comme nous l'avons vu, les variations des paramètres cardio-respiratoires sont utilisées depuis longtemps comme indices de réponses à différents stimuli sensoriels, en

particulier auditifs. Cette activation du système nerveux autonome est le témoin d'une réponse liée à une activation des voies auditives au niveau du tronc cérébral et cela jusqu'au thalamus. Le recueil de ces paramètres est très facile techniquement en pratique chez le nouveau-né sous moniteur de surveillance continue. Certains paramètres sont accessibles chez le fœtus (FC) et ont été largement utilisés pour évaluer l'audition fœtale permettant ainsi une comparaison avec les réponses cardiaques obtenues chez l'enfant prématuré à âge gestationnel égal. Les variations de la FC surtout, de la FR ainsi que de la saturation systémique transcutanée en oxygène (SaO₂) reflet de l'hématose, sont utilisées en pratique courante. Néanmoins, elles ne sont pas spécifiques de la modalité sensorielle auditive, mais sont aussi le reflet de la réactivité à des stimuli sensoriels somesthésiques, nociceptifs, olfactifs, ou visuels. Une chute de la saturation en oxygène associée témoigne aussi d'un stress de l'enfant et d'un dépassement des mécanismes de régulation de son homéostasie physiologique. Ces paramètres sont intégrés dans les signes de retrait autonome utilisés dans l'approche NIDCAP (Als et al., 1994; Als and Gilkerson, 1997). L'immaturation du système nerveux autonome et des systèmes de maintien de l'homéostasie rend ces réponses très prégnantes chez les nouveau-nés prématurés et ce d'autant plus que leur AG est bas (Abu-Shaweesh, 2004; Hunt, 2006).

2.3.5.2 Analyses du comportement

Différentes échelles comportementales permettent d'appréhender le comportement de l'enfant prématuré. D'autres évaluations ont porté spécifiquement sur la motricité de l'enfant ou sur des réponses segmentaires ou localisées particulières (eye blink, réflexe auro-palpébral)(Blumenthal et al., 1987) pour d'une part évaluer les stades de veille/sommeil de l'enfant (Prechtl, 1974; Als et al., 1977; Brazelton, 1978) et ainsi l'impact de variations des niveaux sonores de l'enfant sur son état de vigilance. L'évaluation du comportement de

l'enfant basée sur la théorie synactive du développement permet très bien de détecter les signes d'approche et de retrait de l'enfant et permet une compréhension globale de son comportement, de ses variations autonomiques et de son système d'auto-régulation (Als, 1982; Als et al., 1986) Cet outil, très intéressant pour une approche écologique de l'enfant dans son milieu de soin a été utilisé pour évaluer, de façon intéressante, ses réactions à des stimulations auditives environnementales (Salavitarbar et al., 2010). Cependant cette méthode fine d'observation, qui a surtout une orientation pratique pour faire des recommandations cliniques, n'est pas facilement transposable à la recherche et nécessite une formation longue qui est reconnue par une certification. De plus elle ne procure pas aisément de données quantitatives, comparables d'un enfant ou d'une stimulation à l'autre. Une autre approche intéressante repose sur l'évaluation de l'émotion transparaissant sur le visage du nouveau-né grâce à la mise en jeu des différents muscles de la face, traduisant des mimiques négatives ou positives. (Rosenstein and Oster, 1988). Le score FACS (Facial Action Coding System) et sa version adaptée au nourrisson, le Baby-FACS, se basent sur un système de codification des actions de différents groupes musculaires, précise mais complexe. Il nécessite une formation spécifique longue et n'a qu'exceptionnellement été utilisé chez le nouveau-né grand prématuré. Pour finir, de nombreux scores d'évaluation de la douleur ou de l'inconfort du nouveau-né à terme ou prématuré existent, et sont utilisés en pratique clinique quotidienne lors d'un geste ou d'un soin particulier à l'enfant (Carbajal et al., 1997). Leur condition d'utilisation dans différentes situations néonatales est connue (Anand, 2007; Kuhn et al., 2010). Néanmoins, ces échelles ne sont validées que pour l'évaluation de la douleur et ne peuvent s'appliquer à l'évaluation du comportement en dehors de ce cadre. Les limites des méthodes comportementales naissent du caractère subjectif des évaluations qu'elles procurent, de la durée nécessaire pour la formation

à leur pratique, garante de leur cohérence interne et de leur reproductibilité. La succion non nutritive a permis d'explorer très ingénieusement les préférences de nouveau-nés à terme pour différentes stimulations dont la voix maternelle (DeCasper and Fifer, 1980; Fifer and Moon, 1994). Son utilisation chez l'enfant prématuré est malheureusement limitée par l'impossibilité pour ces enfants de développer et maintenir pendant plusieurs minutes, une activité de succion satisfaisante (Fifer and Moon, 1994; Hafstrom and Kjellmer, 2001; Mizuno and Ueda, 2003).

Ainsi il n'existe aucune échelle/méthode comportementale spécifique de l'évaluation des réponses des prématurés à une stimulation auditive, fine, quantitative, facilement accessible et reproductible sans formations complémentaires prolongées. Par ailleurs, il existe des limites supplémentaires inhérentes à l'analyse des réponses à une stimulation donnée uniquement par le comportement. En effet, les réponses mesurées résultent de l'interaction entre un système sensoriel et des facteurs extra-sensoriels (vigilance, motricité). L'immaturité de la réponse (par ex motrice) peut ainsi influencer sa mesure et donc altérer l'évaluation de la fonction sensorielle qu'elle est sensée représenter. La fonction de l'effecteur peut ainsi ne pas représenter fidèlement le traitement et l'intégration cérébrale du message sensoriel qui en est faite.

Devant les limites des méthodes et techniques de psycho-acoustique pour évaluer les fonctions auditives centrales, l'intérêt s'est naturellement porté vers les évaluations neurophysiologiques et les différentes techniques d'imagerie fonctionnelle.

2.3.5.3 Neurophysiologie

Les explorations neurophysiologiques sont de plus en plus employées dans des travaux portant spécifiquement sur l'enfant prématuré. Elles ont permis de témoigner de la maturation progressive des voies auditives centrales (Taylor et al., 1996) (voir aussi chapitre 2.3.2 et

2.3.4). Elles ont mis en évidence un développement des patterns de réponse se complexifiant au fur et à mesure de la maturation en âge et de l'expérience post natale de l'enfant. Cette approche a objectivé des capacités de détection et de discrimination auditive chez les nouveau-nés prématurés et de mémorisation auditive chez le nouveau-né à terme (Deregnier et al., 2000; deRegnier et al., 2002; Therien et al., 2004; deRegnier, 2008). Bien qu'elle soit une méthode séduisante d'évaluation de la fonction cognitive non invasive et peu coûteuse, cette technique comporte des limites dans son utilisation chez le prématuré. La méconnaissance de la genèse exacte des relais thalamo-corticaux et des facteurs influençant la myélinisation et la synaptogénèse chez les nouveau-nés prématurés rend difficile une analyse précise des réponses obtenues grâce à ces explorations (Fellman and Huotilainen, 2006; deRegnier, 2008). Plusieurs facteurs limitent leur utilisation chez les enfants les plus immatures :

- absence de matériel spécifique aux grands prématurés hospitalisés en réanimation néonatale ou en soins intensifs dans leurs premières semaines de vie imposant à l'enfant une contrainte liée au port du matériel.

- absence d'utilisation clinique appliquée courante en dehors d'étude contrôlée.

- présence d'artéfacts générés par l'appareillage électronique technique et le monitoring de l'enfant nécessitant un traitement complémentaire des données

- nécessité de répéter les stimulations avec les techniques de Potentiels Evoqués qui rend difficile son utilisation en pratique du fait de l'épuisement possible de l'enfant, et des possibles variations de son état de vigilance en cours d'enregistrement.

- Inadaptation de la technique pour répondre à la question de la réactivité de l'enfant à son environnement nosocomial.

Elle peut cependant permettre l'étude spécifique de certains aspects précis comme le traitement des stimuli langagiers (Dehaene-Lambertz and Pena, 2001), et la reconnaissance de la voix de la mère de l'enfant en utilisant des paradigmes de mismatch negativity (MMN) (deRegnier et al., 2002).

2.3.5.4 Imagerie fonctionnelle

Les nouvelles techniques d'imagerie par résonance magnétique cérébrale fonctionnelle ont généré un engouement légitime pour l'exploration du développement sensoriel. Leur utilisation se développe de plus en plus chez le nouveau-né à terme notamment pour évaluer l'activation corticale de traitement du langage (Dehaene and Dehaene-Lambertz, 2009) ou de l'intégration corticale de la voix maternelle chez le jeune enfant (Dehaene-Lambertz et al., 2010). Néanmoins, leur pratique reste très délicate chez les prématurés du fait de la nécessité d'un transport et d'un transfert spécifique de l'enfant, source de déstabilisation, du maintien difficile de sa surveillance efficace, d'absence de certitude de l'innocuité du niveau de rayonnements émis par certains appareils pour les plus immatures, et surtout d'une nuisance sonore particulière liée à l'émanation de bruit intense par les appareils d'imagerie par résonance magnétique. Même si des stratégies particulières pour en limiter l'impact sont proposées (Nordell et al., 2009), cet aspect est particulièrement handicapant pour évaluer les réponses corticales d'un stimuli auditif.

Des améliorations technologiques devraient autoriser une utilisation facilitée, mais l'accès à ces évolutions techniques reste limité par leur coût prohibitif.

2.3.5.5 Spectrométrie dans le proche infra-rouge

L'évaluation de l'activité cérébrale peut être réalisée en utilisant le principe du couplage neuro-vasculaire et en monitorant les variations d'oxygénation cérébrale liées à l'activité de région spécifique du cerveau. Cette technique non invasive permettant une mesure au pied de la couveuse est vraiment très séduisante chez l'enfant grand prématuré. Elle a été utilisée largement pour évaluer les réponses corticales à différentes stimulations sensorielles : nociceptives (Bartocci et al., 2006; Slater et al., 2006b), olfactives (Bartocci et al., 2001), ou auditives (Saito et al., 2009). Certes, il existe des difficultés et des limites pratiques à son utilisation (van Bel et al., 2008). Mais la mise à disposition de différents types de moniteur facilite son usage en clinique qui se développe rapidement. L'accès à des sondes multiples, aux canaux de plus en plus nombreux, se généralise et permet d'améliorer la résolution spatiale de cette technique la rendant ainsi encore plus attractive.

III- OBJECTIFS

Ce travail de thèse avait pour objectif global d'évaluer les capacités de perception auditives du nouveau-né grand prématuré de son environnement acoustique nosocomial par l'observation de ses réactions physiologiques, cérébrales et comportementales aux stimulations sonores.

Les objectifs spécifiques des différentes études menées sont les suivants :

- Décrire et analyser l'environnement sonore «écologique» du nouveau-né grand prématuré au sein de son incubateur et les sources sonores de ses variations acoustiques
- Déterminer les capacités de détection et de discrimination des stimuli sonores du bruit de fond ambiant.
- Identifier les indicateurs les plus pertinents et les principaux déterminants (liés au sujet et à la stimulation) de sa réactivité aux stimuli auditifs nosocomiaux
- Evaluer l'impact des stimulations sonores nosocomiales sur le bien-être physiologique (Oxygénations systémique et cérébrale) et comportemental (sommeil) de l'enfant.
- Evaluer la maturation post-natale du système auditif du nouveau-né grand prématuré à travers l'évolution de sa sensibilité spécifique à des sons purs de hauteur variable sur le spectre fréquentiel, à des stimuli vocaux et en particulier à la voix de sa mère.
- Etudier l'ontogenèse de la reconnaissance de la voix maternelle avant le terme physiologique de la grossesse.

IV- METHODES

4.1 Population d'étude et environnement

4.1.1 Etude 1

Un nombre total de 26 nouveau-nés hospitalisés dans les unités de réanimation néonatale et de soins intensifs pour nouveau-nés de l'hôpital de Hautepierre (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France) ont été inclus entre Avril 2008 et Juillet 2009. Les enfants présentant une anomalie cérébrale congénitale ou acquise, ou traités par analgésiques/sédatifs dans les 48 dernières heures n'ont pas été inclus. Les caractéristiques générales de la population sont présentées dans le tableau 3. Tous les enfants étaient installés de façon similaire, dans un incubateur Draeger SC (Draeger Medical, Lübeck, Germany), en décubitus dorsal ou latéral pendant une période diurne de 10 heures. Des stratégies basiques de soins de développement incluant une couverture de la couveuse, une installation dans un cocon et des mesures générales de réduction du bruit (diminution du volume d'alarme, et réduction des discussions du personnel soignant) étaient utilisées. Cependant, aucun programme formalisé de réduction du bruit n'était en cours dans l'unité. Les équipes soignantes et médicales ont été encouragées à se comporter comme à l'accoutumée. Sur le plan architectural, la réanimation néonatale comportait 3 chambres à quatre lits, une chambre à 2 lits et une seule chambre privée à 1 lit. Toutes les chambres de l'unité de soins intensifs néonataux comportaient des chambres accueillant trois enfants.

Tableau 3 : Caractéristiques principales de la population (Etude 1)

AG médian [extrême] (semaines)	28 [26-31]
Poids de Naissance moyen (+/-SD) (g)	1109 (+/-250)
Age post-natal médian (jours)	17 [4-50]
Age corrigé médian (semaines)	31 [28-34]
Sexe (fille – garçon) (n)	10 – 16
Hypotrophe / Normotrophe (n)	8 – 18
Support respiratoire au moment de l'étude (n)	
Air ambiant	9
CPAP nasale ^a	9
Ventilation Mécanique ^b	8
Durée médiane de support respiratoire (jours)	
Oxygénothérapie	16 [0-36]
CPAP nasale	6 [0-30]
Ventilation Mécanique	3 [0-29]

^a continuous positive airway pressure nasale (CPAP nasale - Infant Flow driver, Sebac, Genevilliers France)

^b Ventilation Mécanique (VM - Babylog 8000, Draeger medical, Lübeck, Allemagne)

4.1.2 Etude 2

Une population de 23 nouveau-nés grands prématurés hospitalisés dans le service de soins intensifs du service de Pédiatrie 2 de l'hôpital de Hautepierre (CHU-Strasbourg, France) a été incluse dans l'Etude 2. Les critères d'inclusion étaient similaires à ceux de la première étude: absence de lésions cérébrales congénitales ou acquises connues, absence de traitement sédatif ou analgésique dans les dernières 48 heures, absence de pathologies intercurrentes sévères pouvant altérer les réponses physiologiques et comportementales des enfants (hémorragie intra-

ventriculaire de grade > II de la classification de Papile, leucomalacie périventriculaire cavitaire, sepsis, canal artériel persistant significatif). Seuls les enfants stables cliniquement ne dépendant plus d'aucun traitement à visée hémodynamique (drogue) ou de support ventilatoire (ventilation artificielle mécanique, CPAP nasale) et bénéficiant ainsi d'un environnement acoustique non modifié par des appareils d'assistance ont été inclus.

Les caractéristiques générales de la population sont présentées dans le tableau 4. Elle se compose de 23 nouveau-nés grands prématurés nés entre 27 SA + 1 jours et 32 SA jours, pesant à la naissance de 853 à 1535 g, dont 9 (39%) sont issus d'une grossesse multiple (1 grossesse triple et 3 grossesses gémellaires). La cause de la prématurité est liée à une pathologie inflammatoire (chorioamniotite ou rupture prématurée des membranes) pour 13 enfants (57 %) et une pathologie vasculaire authentifiée (toxémie gravidique, pré-éclampsie) pour 10 enfants sur 23 (43 %). L'adaptation cardio-respiratoire à la naissance est bonne pour 19 enfants, 4 enfants nés dans un contexte de souffrance fœtale, ont un score d'APGAR inférieur à 7 à 1 et 3 minutes de vie. Mais celui-ci est normal (> 7) à 5 minutes de vie pour tous les enfants. La période néonatale est marquée par la nécessité du recours à la ventilation mécanique assistée pour 21 enfants sur 23 (91,3%). Deux enfants ont présenté une hyperéchogénicité périventriculaire persistante plus de 15 jours mais sans évolution vers une leucomalacie périventriculaire cavitaire.

Tableau 4 : Caractéristiques générales de la population (Etude 2)

AG médian [extrême] (semaines)	29 [27-32]
Poids de Naissance moyen (+/-SD) (g)	1186 (+/-196)
Sexe (filles – garçons) (n)	13 – 10
Hypotrophe / Normotrophe (n)	4 – 19
Durée médiane de support respiratoire (jours)	
Oxygénothérapie	2 [0-40]
CPAP nasale	12 [0-31]
Ventilation Mécanique	1 [0-6]

Les nouveau-nés sont testés à deux reprises. Le premier enregistrement est réalisé à un âge post-natal médian de 17 [8-32] jours de vie et à un âge corrigé médian de 31 SA \pm 3 jours alors que les nouveau-nés ont un poids médian de 1386 [1000-1650] g. A cette date, 7 enfants sont encore sous oxygénothérapie par lunette nasale et 22 (95.7%) bénéficient d'un traitement préventif des apnées par citrate de caféine. Deux enfants ayant été transférés avant l'APM de 34 semaines, seuls 21 enfants, d'un poids médian de 1800 [1410-2200] g, ont participé au deuxième enregistrement, réalisé pour eux à un âge post-natal médian de 34 [22-48] jours et à un APM moyen de 34 SA \pm 3 jours. A cette date, deux enfants bénéficiaient encore d'une oxygénothérapie par lunettes et quatorze d'un traitement par citrate de caféine.

4.2 Ethique

Conformément à la législation en vigueur, chacune des études a fait l'objet d'une demande d'accord auprès d'un comité de protection des personnes (CPP). Des avis favorables ont été obtenus pour l'Etude 1 (CPP EST III Nancy le 3 Avril 2008) et pour l'Etude 2 (CPP EST II, Besançon le 16 Février 2010). De plus, le consentement écrit des deux parents après information éclairée a été recueilli avant toute inclusion dans chacune des deux études.

4.3 Méthodologies et analyses statistiques

Avant de détailler plus spécifiquement la méthodologie spécifique à chaque étude, nous revenons sur les principes généraux d'évaluation de l'environnement acoustique utilisés dans nos deux études.

4.3.1 Evaluation de l'environnement sonore

- Acoustique générale

La longueur d'onde du son est inversement proportionnelle à sa fréquence qui représente la hauteur du son. L'être humain perçoit des sons de fréquence allant de 20 Hz à 20000 Hz. Le bruit est un son complexe composé de plusieurs fréquences à l'opposé du son pur qui lui n'en contient qu'une. L'intensité acoustique se mesure en unité de pression acoustique. Le champ acoustique s'étend du seuil d'audibilité de $20 \cdot 10^{-6}$ Pascal au seuil de douleur de 20 Pascal. Cette très large variation d'intensité s'exprime grâce à une échelle logarithmique dont l'unité est le décibel. En unité de pression acoustique, SPL ou Sound Pressure Level dans la littérature anglo-saxonne, le décibel représente un vingtième de Log tel que $SPL(\text{en dB}) = 20 \text{ Log } \frac{SPL \text{ en Pa}}{20 \cdot 10^{-6}}$ Avec $0 \text{ dB} = 20 \cdot 10^{-6} \text{ Pa}$ qui est le seuil d'audibilité et $120 \text{ dB} = 20 \text{ Pa}$ qui est le seuil de douleur pour l'adulte. La densité d'énergie du son diminue linéairement avec la distance au carré, et cela de la même façon dans toutes les directions. L'intensité acoustique décroît ainsi de 6 dB dès que la distance double. L'oreille humaine perçoit aussi les sons de façon logarithmique. Cependant, pour que l'intensité perçue double, une variation de 3 à 10 dB est nécessaire selon les fréquences impliquées. Globalement dans les limites des fréquences usuelles et pour l'adulte, une variation de 1 dB est le minimum détectable, une variation de 5dB est clairement perçue et une intensité perçue qui double correspond à une différence de 6 dB.

On ne peut additionner, soustraire ou faire la moyenne de décibels sans retourner à l'unité de base en Pascal car on ne peut utiliser de calculs linéaires avec une échelle logarithmique (Gray and Philbin, 2000). En effet, sur une échelle logarithmique, doubler une intensité, revient à lui ajouter 3 dB. Ainsi de façon simplifiée, on considère que la somme de deux intensités sonores correspond à la plus forte des intensités. De même, cela implique qu'un son doit être suffisamment intense pour être perceptible par rapport au bruit de fond ambiant. Le ratio signal-bruit (RSB) minimal nécessaire à la perception d'un son dans un bruit de fond ambiant permet de définir un seuil de sensibilité différentielle de perception des intensités sonores.

- Mesures réalisées par un sonomètre (Gray and Philbin, 2000)

Il existe deux modalités d'acquisition d'enregistrement sonore instantané utilisant un sonomètre : un mode réponse rapide (moyenne exponentielle de 125 msec) ou un mode réponse lente (moyenne exponentielle d'1 sec). L'acquisition en mode réponse rapide est plus adaptée aux pics sonores mais le mode réponse lente est plus adapté aux mesures moyennées. Le sonomètre possède plusieurs filtres de pondération adaptés à l'oreille humaine. La pondération A décrit des intensités de son en dBA telles qu'elles seraient perçues par l'oreille humaine selon la fréquence du son enregistré. Cette pondération A mime l'oreille humaine d'un adulte pour des stimuli d'intensité modérée. Pour les stimuli de plus forte intensité, la pondération C retranscrirait mieux ce que l'oreille humaine perçoit en pondérant moins les basses fréquences. La pondération C est donc plus adaptée pour l'enregistrement des pics sonores (Gray and Philbin, 2000) mais n'est que très peu utilisée en pratique et toutes les recommandations sur l'environnement sonore sont exprimées en dBA. Un sonomètre-dosimètre présente l'intérêt de pouvoir faire un calcul moyen d'intensité sonore sur un intervalle de temps donné. Cette mesure moyenne est nommée L_{eq} (pour equivalent level). De plus le dosimètre permet

d'analyser les distributions d'intensité pendant cet intervalle de temps. En reportant ces valeurs sur une échelle de percentiles, on peut définir différents indices acoustiques de mesures qui peuvent caractériser l'environnement sonore: **L_{max}** qui est le plus haut niveau sonore enregistré durant au moins 1 seconde en mode réponse lente en dBA et représente le pic sonore de plus forte intensité ; **Leq 10** qui est le niveau sonore qui a été dépassé 10% du temps et représente le niveau moyen des bruits de forte intensité ; **Leq 50** qui est le niveau sonore qui a été dépassé 50% du temps et représente le niveau moyen d'intensité sonore ; et **Leq 90** est le niveau sonore qui a été dépassé 90% du temps et représente le niveau moyen du bruit de fond. L'utilisation de ces paramètres apparaît utile pour évaluer l'environnement sonore des nouveau-nés. Elle est consensuelle et recommandée (AAP, 1974, 1997; Philbin et al., 1999, 2008).

4.3.2 Etude observationnelle (Etude 1)

4.3.2.1 Procédures

- *Mesures environnementales*

Les niveaux d'intensités (pressions) sonores et les sons environnants ont été enregistrés de façon simultanée par un sonomètre (MS 6701-PRO Digital sound level meter, Mastech, Pittsburgh, PA, USA; 30~130 dB, fréquences 30 Hz~8 kHz) en réponse lente de type A (dB_A) et par un micro haute fréquence permettant de déterminer la nature des sons. Les sondes acoustiques ont été placées au même niveau que les oreilles (mais à une distance de 10 cm) de chaque nouveau-né. En accord avec les recommandations, les sondes n'étaient jamais en contact avec le matelas mais placées 5 cm au-dessus du drap de l'enfant. L'intensité lumineuse a été mesurée simultanément à l'aide d'un lux-mètre (Digital light meter RS180-7133, RS Components, Northants, UK) placé au niveau des yeux de chaque enfant. Les pressions sonores

et la luminance ont été mesurées à des fréquences d'échantillonnage de 25 et 0.5 Hz, respectivement. Les Leq ont été calculés directement par le sonomètre et enregistrés à un intervalle de 1 sec.

- ***Recueil des données physiologiques et cérébrales***

Les fréquences cardiaques (FC), les fréquences respiratoires (FR) et la saturation en oxygène (SaO₂) ont été enregistrées en continu depuis le moniteur cardio-respiratoire de l'enfant grâce à un logiciel d'acquisition spécifique (Dataplore CMS®, ixellence GmbH Wildau, Germany). Le niveau d'oxygénation cérébrale a été évaluée par une technique de spectrométrie dans le proche infra-rouge, near infrared spectroscopy (NIRS) (INVOS 4100, Somanetics-Covidien, Paris, France) qui permet la mesure de l'oxygénation cérébrale régionale (rSO₂) calculée à partir du signal différentiel obtenu pendant 5 sec à partir d'un capteur fixé sur le front de l'enfant en position médiane (Toet et al., 2006). La rSO₂ représente le pourcentage pondéré au niveau veineux du taux d'hémoglobine oxygéné. La fraction d'extraction tissulaire cérébrale de l'oxygène (fractional cerebral tissue oxygen extraction - FTOE) a été calculée d'après la formule (FTOE=SaO₂- [rSO₂/SaO₂]).

- ***Recueil des données comportementales***

Le visage et le corps de chaque enfant ont été filmés à l'aide de deux cameras (Sony color digital camera CCD-B82A/S), placées à l'extérieur et respectivement à la tête et aux pieds de l'incubateur. L'analyse des films vidéo a permis l'évaluation de la motricité segmentaire et des expressions du visage de l'enfant. La détermination des stades de veille/sommeil de l'enfant d'après la classification de Prechtl a été réalisée par deux évaluateurs spécifiquement formés à l'évaluation mais en aveugle par rapport aux objectifs de l'étude: (*stade 1*) yeux fermés, respiration régulière, pas de mouvements; (*stade 2*) yeux fermés, respiration irrégulière,

mouvements amples; (*stade 3*) yeux ouverts, pas de mouvements amples ; (*stade 4*) yeux ouverts, mouvements amples et continus, pas de pleurs; (*stade 5*) yeux ouverts ou fermés, agitation, ou pleurs. Comme cela a déjà été proposé, nous avons aussi déterminé un *stade 6* dans lequel la position des yeux et les caractéristiques de la respiration et des mouvements du corps ne correspondent à aucun autre des stades précédents (Trapanotto et al., 2004). Les évaluateurs avaient la possibilité d'arrêter et de redémarrer la vidéo autant qu'ils le souhaitent pour définir le stade de l'enfant. En cas de désaccord, une réévaluation concomitante a permis d'obtenir un accord final dans toutes les situations. L'installation de l'enfant et les modalités de recueil des données sont illustrées par les figures 10 a et 10 b.

Figure 10 Installation de l'enfant et recueil des données générales (10 a) et environnementales (10 b)

- *Analyses des données*

Toutes les données recueillies sur 10 heures ont été enregistrées et analysées sur la même échelle temporelle. Afin de n'évaluer que la réactivité aux stimuli auditifs, ont été exclues les périodes de contact direct avec les enfants (soins courants), les périodes au cours desquels la luminosité variait de plus de 10 lux, et la période d'une minute consécutive à tout changement de réglage des appareils de support respiratoire. Pour décrire au mieux l'environnement acoustique des enfants participant à l'étude, les niveaux d'intensité sonore ambiants ont été quantifiés par leur 10^{ème} (L10), 50^{ème} (L50) et 90^{ème} (L90) percentiles de Leq exprimés en dBA. Comme l'échelle des décibels est logarithmique, les mesures en dBA ont été converties sur une échelle linéaire en Pascals avant d'être moyennées. Puis les résultats ont été à nouveau transformés en dBA pour leur présentation finale (Lasky and Williams, 2009).

Pour analyser les variations de l'environnement sonore nous avons identifié des pics sonores (PSs) définis comme les pressions sonores mesurées en Leq sur 1 sec dépassant d'au moins 5 dBA Leq ceux de la période précédente. Ainsi la base de référence des PSs est la pression sonore du bruit de fond ambiant exprimée en dBA pour chaque PSs. Ces PSs ont été identifiés et extraits grâce à un logiciel d'analyse spécifique (LabChart®7.1, Adinstrument, Londres, Royaume Uni) et à l'examen systématique de tous les enregistrements. Ils ont été classés selon les variations de leurs niveaux d'intensité sonore et par catégories correspondantes à des augmentations de 5 dBA Leq et reportés en terme de catégorie de RSB. De plus, ils ont été classés en fonction de l'état de veille/sommeil basal dans lequel était l'enfant au moment de la survenue du PS. Pour finir, une catégorisation supplémentaire a été réalisée en fonction de la nature du bruit à l'origine des pics sonores. Sa détermination a été possible grâce à l'analyse secondaire des enregistrements audiologiques qui ont permis de distinguer deux catégories différentes : d'une part, les bruits environnementaux représentés par les bruits d'alarmes (respirateur, moniteur, pousse-seringue), de portière d'incubateur, de moteur d'incubateur, d'ouverture/fermeture de tiroir de meuble de rangement, d'ouverture de d'emballage papier stérile et, d'autre part, les pics sonores liés aux voix humaines.

Pour les données physiologiques, la valeur moyenne de chaque variable continue sur 5 sec a été calculée pour les périodes débutant 10 sec avant et s'étendant jusqu'à 40 sec après chaque PS. Pour les données comportementales, les stades de veilles/sommeil ont été identifiés pour 5 périodes de 10 sec chacune, allant de 10 sec avant à 40 sec après la survenue des PS. Les horaires exacts de chaque période étaient indiqués aux évaluateurs réalisant l'analyse en « aveugle ».

4.3.2.2 *Analyses statistiques*

Les variations de chaque paramètre physiologique ont été analysées avec les techniques de l'ANOVA où les périodes, les états de veille/sommeil et les catégories de RSB des PS étaient les facteurs intragroupes et le sexe, l'âge gestationnel et l'âge post-natal les facteurs intergroupes. Les valeurs basales ont d'abord été comparées aux valeurs moyennes obtenues sur des périodes de 5 sec pendant les 40 sec suivant les PSs.

Afin de tenir compte de l'effet possible de grandes variations de la nature des PSs (différences de source, de durée et de fréquence des stimuli sonores) sur le profil individuel de réponse, les valeurs basales ont aussi été comparées aux valeurs minimales et maximales obtenues pendant les 20-s après chaque PSs (**période a***) et les 20-s suivantes, de 21 à 40-s (**période b***). Des analyses Post-hoc ont été réalisées quand cela était approprié (Test de Newman-Keuls). Seuls les différences avec une valeur de $p \leq 0.05$ ont été considérées comme statistiquement significative.

Pour analyser l'impact des PSs sur le sommeil de l'enfant, les pourcentages moyens d'éveil (passage en stade de Prechtl ≥ 3) dans les 40 sec suivant les PSs ont été relevés pour chaque sous groupe dépendant du stade de sommeil à l'état basal (SA, SC) et des catégories de RSB des PSs (5-10 dBA et 10-15 dBA). Les pourcentages moyens d'éveil (stade 3-4 de Prechtl) et d'évolution vers les pleurs ou un stade indifférencié (stade 5-6) ont été comparés entre les sous groupes et les périodes contrôles sélectionnées aléatoirement à l'aide du test t de Student.

Pour explorer un éventuel impact du sexe de l'enfant de sa maturité et de son expérience postnatale (durée de l'exposition au bruit) sur la réactivité physiologique, les profils de réponses ont été comparés entre les filles et garçons, les enfants d'APM \geq à

32 (n=11) et < 32 semaines, les enfants d'âge post-natal > 15 (n=15) et ≤ 15 jours de vie à l'aide d'un modèle d'analyse par régression multiple. De même, pour évaluer l'impact de ces paramètres sur le sommeil du nouveau-né, les pourcentages moyens de changement de stade veille-sommeil au décours des PSs ont été comparés entre chaque sous groupe défini par ces covariables.

4.3.3 Etudes expérimentales (Etude 2a et 2 b)

4.3.3.1 Organisation générale

Afin d'évaluer la maturation du système auditif dans le temps, deux enregistrements (A et B) sont réalisés pour chaque enfant à 15 jours d'intervalle: le premier entre la 30^{ème} et la 32^{ème} semaine d'APM (Enregistrement A), et le deuxième entre la 32^{ème} et la 34^{ème} semaine (Enregistrement B) d'APM.

4.3.3.2 Procédures

- ***Sélection et nature des stimulations auditives***

Au vu de l'inventaire des stimulations auditives issues des résultats de l'Etude 1, deux types de stimulations calibrées ont été retenus pour répondre aux questions principales posées dans l'étude 2 (i.e. évaluer l'impact de la fréquence et de la nature, artificielle ou humaine, des stimulations auditives sur la réactivité de l'enfant, et évaluer la réactivité spécifique du nouveau-né à la voix de sa mère) et n'exposer ces enfants vulnérables qu'à des stimulations aux propriétés acoustiques similaires à celles qu'ils rencontrent dans leur environnement hospitalier. Pour répondre à ces critères éthiques et d'objectifs, nous avons choisi, d'une part

des stimuli correspondant à des sons brefs de hauteurs variables et d'autre part, des stimulations plus longues majoritairement des voix humaines féminines comprenant la voix de la mère de l'enfant. Ces stimulations ont été calibrées pour permettre une standardisation des présentations pour chaque enfant. Leur nombre a été volontairement restreint pour limiter l'exposition de l'enfant.

Stimulations sonores artificielles : Nous avons sélectionnés des sons purs de fréquences variables permettant d'explorer la réactivité de l'enfant sur l'ensemble du champ fréquentiel et correspondant à la palette des fréquences différentes auxquelles il est exposé dans son incubateur dans sa « niche » écologique:

- fréquence de 100 Hz (F100) se rapprochant du bruit du moteur de l'incubateur
- fréquence de 500 Hz (F500) correspondant à la fréquence fondamentale d'alarme du moniteur cardio-respiratoire de l'enfant utilisé dans les services de soins.
- fréquences de 2500 Hz et de 4500 (F2500 et F4500) représentant la fréquence fondamentale ou la première harmonique des principales alarmes rencontrées en milieu de soin (pousse seringue et alarme de respirateur). Ces sons purs ont été générés à l'aide d'un logiciel acoustique spécifique.

Nous y avons ajouté un enregistrement haute définition du bruit lié à l'ouverture d'un emballage papier de matériel stérile réalisé à l'aide d'un micro haute fréquence. Ce bruit a été retenu du fait de son incidence de survenue élevée en cours d'hospitalisation (pluriquotidienne), de son intensité élevée et du caractère multi-fréquentiel du son produit.

Voix humaines féminines : Elles sont représentées par la voix de la mère de l'enfant (VM), et de deux voix contrôles : la voix d'une autre mère (VAM) qui correspond à la voix de la mère de l'enfant précédemment testé, et d'une voix féminine témoin identique pour tous les enfants

correspondant à la voix d'une femme ne s'adressant pas à son enfant. L'enregistrement des voix a été réalisé de façon préalable dans une pièce calme du service (salle d'accueil des parents du service de médecine néonatale, niveau moyen du bruit de fond ambiant, 35 dBA). Chaque mère avait pour consigne de parler comme si elle s'adressait à son enfant, ce qui correspond à des caractéristiques prosodiques et un contour particulier reconnu sous le terme de « langage motherese » (Fernald, 1989; Fernald et al., 1989). La voix témoin neutre n'était ainsi pas teintée d'une composante émotionnelle spécifique. Chacun de ces stimuli vocaux avait deux durées différentes. Dans la condition courte (durée de 1 seconde) les mots employés ont été «mon petit bébé », et en condition longue (durée de 5 secondes) : « mon petit bébé, il est l'heure de dormir maintenant, calmement, tranquillement ».

- ***Ajustement de l'intensité des stimulations:***

Au vu des seuils différentiels de perception identifiés dans l'étude 1, l'intensité cible choisie de délivrance des stimulations était de +10 dBA au-dessus du bruit de fond ambiant. Pour y parvenir, nous avons réalisé une mesure préalable du niveau de bruit de fond ambiant. L'intensité sonore de sortie du haut-parleur spécifiquement fabriqué pour l'étude était contrôlée par l'ordinateur délivrant les stimulations sonores. Nous avons mesuré les niveaux sonores atteints par les sons ainsi délivrés à l'aide d'un sonomètre (dispositifs et modalités de mesure identiques à ceux de l'étude 1). L'intensité sonore de sortie était modifiée graduellement pour atteindre le niveau sonore désiré. Cette calibration précise des niveaux sonores de délivrance était réalisée systématiquement selon la nature de l'incubateur, pour chaque enfant, en son absence, et pour toutes les stimulations. Pour les stimulations vocales, un niveau médian des pressions sonores de RSB égal à + 10 dBA était recherché, avec une fourchette de variation de

+/- 3 dBA sur l'ensemble de la stimulation. Plusieurs enregistrements intra-couveuse avec un micro placé à hauteur des oreilles de l'enfant, ont montré l'absence de phénomène d'écho.

- ***Présentations des stimulations sonores***

La durée du stimulus sonore a été fixée à 1 sec (F100, F500, F2500, F4500, VM, VAM, VT) et 5 secondes (VM, VAM, VT, papier emballage stérile). Un intervalle minimum d'une durée de 1 minute est ménagé entre deux stimulations afin de permettre le rétablissement d'une stabilité des paramètres physiologiques pour limiter les phénomènes d'interférences entre deux stimulations successives.

Mode de présentation : Les stimuli sonores sont délivrés au sein de l'incubateur à l'aide d'un haut parleur placé à 45 cm de la tête du nouveau né en position médiane. Deux investigateurs ont conduit les expérimentations. L'un des deux observe l'enfant en continu de manière à débiter les stimulations lors d'une période de sommeil actif de l'enfant. Les stimulations sonores sont présentées dans un ordre pseudo-aléatoire (carré latin).

- ***Conditions expérimentales***

Installation de l'enfant : Le nouveau-né est observé dans son incubateur dont la température et le degré d'humidification sont stables et conformes aux conditions habituelles. Les stimulations visuelles, olfactives, et proprioceptives sont réduites au maximum et maintenues aussi stables que possible pendant toute la durée du test afin de ne rajouter aucune stimulation environnementale pouvant modifier les réponses observées. L'enfant est installé en décubitus dorsal en position semi fléchie avec un soutien postural grâce à deux langes placés en double contour autour de lui. Sa tête est maintenue dans l'axe grâce à un lange placé en couronne.

Etat de veille/sommeil de l'enfant : Les conditions expérimentales sont standardisées pour chaque enfant. Les stimuli auditifs sont présentés à l'enfant en stade de sommeil actif (stade 2 de la classification de Prechtl), du fait d'une réactivité accrue connue du nouveau-né aux stimulations sensorielles dans cette phase de sommeil, confirmé dans notre première étude. Le passage en sommeil actif est authentifié par la présence d'une respiration irrégulière en fréquence et en amplitude, associée à la présence de sursauts ou de mouvements segmentaires faibles et de mouvements oculaires rapides (Prechtl, 1974).

- ***Recueil des données***

Médicales et environnementales : Pour chaque enfant, une estimation de son degré d'exposition à la voix de sa mère a été réalisée à l'aide du nombre de visite maternelle et du nombre de réalisations de peau à peau entre la mère et l'enfant. Ce report prospectif systématique est réalisé entre la naissance et l'enregistrement A, et entre les enregistrements A et B.

Physiologiques et comportementales : Les modalités de recueil des données physiologiques et comportementales de base sont similaires à celle de l'étude 1. Deux caméras vidéo sont installées à l'extérieur de la couveuse et permettent l'analyse des mimiques du visage et des mouvements corporelles segmentaires de l'enfant. Un micro placé dans l'incubateur permet d'enregistrer ses vocalisations. Un ordinateur portable connecté au moniteur cardio-respiratoire recueille en continu les paramètres physiologiques de surveillance de l'enfant. Sont ainsi relevés de façon continue la FR, FC, SaO₂. Ces paramètres cardio-respiratoires et d'hématose sont recueillis simultanément aux paramètres d'oxygénation cérébrale. Ils sont enregistrés par un dispositif permettant leur analyse sur une échelle temporelle unique.

Cérébrales : Le niveau d'oxygénation cérébrale est évalué de façon similaire à l'étude 1 par technique de spectrométrie dans le proche infra-rouge avec un appareil de mesure identique. Cependant deux différences notables ont été apportées. La délivrance de la stimulation sonore est synchronisée avec le début immédiat d'un intervalle de mesure de la rSO₂ calculée sur 5 sec, grâce à un asservissement informatique du début de stimulation sur l'acquisition des données de NIRS. Les mesures sont obtenues cette fois-ci à partir de deux capteurs : l'un fixé sur le front de l'enfant en position médiane permettant de mesurer l'activation du cortex frontal (rSO₂ F); l'autre au niveau temporal gauche (rSO₂ T) en regard du cortex temporal (aire auditive primaire). Pour ces deux mesures associées, il est possible de calculer la fraction d'extraction tissulaire cérébrale de l'oxygène en couplant ces mesures avec celle de la SaO₂ d'après la formule (FTOE=SaO₂- [rSO₂/SaO₂]).

- ***Données supplémentaires recueillies***

Analyse des mouvements par actimétrie: Afin d'analyser les mouvements segmentaires de chaque membre, 3 actimètres ont été placés aux niveaux des extrémités des deux membres supérieurs et d'un membre inférieur. Ces actimètres ont été spécifiquement construits pour avoir un poids et une surface minimale. Comparativement aux actimètres commercialisés, ils permettent de limiter le risque d'altération des mouvements de l'enfant lié au port de l'actimètre. Ils réalisent une évaluation du niveau moyen d'activité sur 2 sec dans les trois axes de l'espace. Leurs caractéristiques techniques sont détaillées dans l'annexe 1.

4.3.3.3 *Traitement des données*

- ***Vérification et organisation des données***

Toutes les données recueillies ont été enregistrées et analysées sur la même échelle temporelle. Les paramètres physiologiques évalués sont moyennés sur une période de 5

secondes. La période d'étude s'étend de 20 secondes avant la stimulation (période basale) à 50 secondes après la stimulation. Ce découpage en 14 périodes de 5 sec permet ainsi une inspection fine de la variation des paramètres physiologiques en fonction du temps. Pour exclure les variations de données liées à des artefacts dus à un défaut de contact d'électrodes ou de capteurs, nous éliminons pour chaque paramètre, toutes les données aberrantes qui présentent une variation de plus de 30 % par rapport à la valeur obtenue sur les 5 sec précédentes. Cette limite est déterminée de façon arbitraire. De même pour s'assurer de la stabilité physiologique des enfants au moment de la stimulation, nous vérifions que les paramètres à l'état basal sont compris dans des limites de stabilité utilisée en clinique courante : FC (100-180 battements/min), FR (20-80 cycles/min), SatO₂ (85-94 % pour les nouveau-nés sous oxygénothérapie, et entre 88 et 100 % pour ceux respirant en air ambiant), NIRS (> 50 %).

- ***Analyses statistiques***

Dans un premier temps nous vérifions l'absence de variations significatives en ANOVA des 4 mesures recueillies à la période basale. Les variations maximales et minimales observées pendant ou après la stimulation par rapport à la moyenne des 4 périodes basales sont calculées pour chaque paramètre afin de mesurer l'amplitude de la réponse induite.

Si cette condition est remplie, les moyennes des valeurs basales sont d'abord comparées avec les valeurs moyennes obtenues sur des périodes de 5 sec pendant les 50 sec suivant les PSs. Ainsi, les profils de variation de chaque paramètre physiologique et des données actimétriques sont analysés à l'aide des techniques de l'ANOVA avec les périodes et la nature des stimulations en facteurs intragroupes et le sexe, la maturation du système auditif et les

déterminants de l'expérience auditive post-natale (par exemple, le degré d'exposition à la voix maternelle) en facteurs intergroupes.

Pour explorer le possible impact sur la réactivité physiologique aux stimulations sonores, du sexe de l'enfant, de la maturation du système auditif et de l'expérience auditive postnatale, et du degré d'exposition à la voix maternelle (pour les stimuli vocaux uniquement), les profils de réponses sont comparés entre les filles et garçons, les enregistrements A et B, les enfants fortement et faiblement exposés à la voix de leur mère en utilisant une ANOVA. Des analyses post-hoc sont réalisées quand cela est approprié (Test de Newman-Keuls). Seules les différences avec une valeur de $p \leq 0.05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

Par ailleurs, les amplitudes moyennes de réponses issues de la comparaison entre les valeurs minimales et maximales observées au décours de la stimulation et la moyenne des valeurs basales, ont été comparées entre les enregistrements A et B pour évaluer la maturation de la réponse au stimulus auditif à l'aide d'un test t de Student, ou de Wilcoxon en cas d'absence de distribution normales des valeurs.

V- RESULTATS

5.1 Etude des réponses physiologiques & comportementales aux stimulations sonores rencontrées par le nouveau-né en situation écologique

5.1.1 Environnement sonore « écologique » au sein de l'incubateur

5.1.1.1 Bruit de fond

Pour les nouveau-nés en air ambiant, sous assistance par CPAP nasale et en ventilation mécanique conventionnelle, les L90s étaient de 49.6, 59.9, 49.3 dBA-Leq ; les L50s de 51.0, 62.9, et 51.53 dBA-Leq ; les L10s de 52.9, 65.2, and 54.8 dBA-Leq respectivement sur la durée complète de l'enregistrement. La valeur médiane des niveaux de pressions sonores avant la survenue des PSs était de 50.1 [48.8-54.1], 59.3 [54.1-61.3] and 50.4 [48.4-53.7] dBA-Leq respectivement pour les nouveau-nés en air ambiant, assistés par CPAP nasale, et ventilés mécaniquement.

5.1.1.2 Pics sonores

Pendant l'étude, nous avons enregistré un nombre total de 1957 PSs ≥ 5 dBA au-dessus du bruit de fond ambiant, correspondant à un nombre médian [extrême] de 66 [10-249] PSs soit une moyenne (+SD) de 75 (+/-51) PSs par enfant. L'exposition horaire moyenne des enfants à ces PSs est donc 7 (+/- 5). D'après cette évaluation, on peut estimer que les nouveau-nés sont exposés en moyenne à 168 PSs par jour en dehors de leur période de soins. Sur le nombre total enregistré, 1442 PSs sont isolés (i.e. sans aucun autre PSs dans les 40 sec suivantes), dont 1128 (78%) avec un RSB entre 5-10 dBA, 241 (17%) entre 10-15 dBA, et 73 (5%) au-delà de 15 dBA, respectivement. Une analyse spectrale des PSs principaux a montré que les fréquences

fondamentales (F_0) variaient entre 100 Hz (bruit du moteur de l'incubateur) et 2730 Hz (alarme de pousse seringue). Pour certains sons complexes, les fréquences des premières (F_1) et deuxièmes (F_2) harmoniques sont d'amplitude supérieure aux fréquences F_0 , les plus élevées générées par les alarmes de l'humidificateur de l'incubateur atteignent 4336 Hz (F_1) et 6504 Hz (F_2). L'éventail des fréquences sonores des PSs rencontrés par l'enfant et les composantes (F_0 , F_1 ou F_2) dont l'amplitude est maximale sont détaillés dans le tableau n° 5

Tableau 5 : Composantes fréquentielles (F_0 , F_1 ou F_2) aux amplitudes prédominantes selon les principales sources de PSs enregistrées et estimées par analyse spectrale

Sources sonores	1 ^{ère} amplitude prédominante	2 ^{ème} amplitude prédominante
Moteur incubateur 1	100 Hz	50 Hz
Moteur incubateur 2	100 Hz	50 Hz
Alarme pousse-seringue 1	456 Hz	1092 Hz
Alarme pousse-seringue 2	2270 Hz	4540 Hz
Alarme pousse-seringue 3	2730 Hz	5460 Hz
Alarme humidificateur	4336 Hz	6504 Hz
Alarme pCO ₂	2700 Hz	-
Alarme scope surveillance	490 Hz	980 Hz
Alarme respirateur	2400 Hz	-
Alarme incubateur 1	420 Hz	1700 Hz
Alarme incubateur 2	2680 Hz	5350 Hz

Grâce à la détermination des stades de vigilance des enfants pendant les périodes basales de 10 sec précédents les PSs, ceux-ci ont été reclassés en différentes catégories (voir figure 11). Parmi les 1369 PSs avec un RSB de 5-10 et 10-15 dBA, 213 (16%) sont survenus en stade 1, 385 (28%) en stade 2, 59 (4%) en stades 3-4, 173 (13%) en stade 5, et 463 (34%) en stade 6. Une évaluation comportementale n'a pas été possible pour les 76 (5%) PSs restant du

fait de problèmes techniques. Seuls les pics sonores survenant durant les stades 1 et 2 (SC et SA, n = 598) et inférieurs à 15 dB ont été analysés car le nombre d'évènements retrouvés dans les autres catégories est faible (PSs > 15 dBA de RSB, PSs survenant en stade 3 et 4) et que les nouveau-nés en stade 5 ou 6 étaient instables physiologiquement ou au niveau comportemental et produisaient majoritairement les PSs eux-mêmes (pleurs, mouvements).

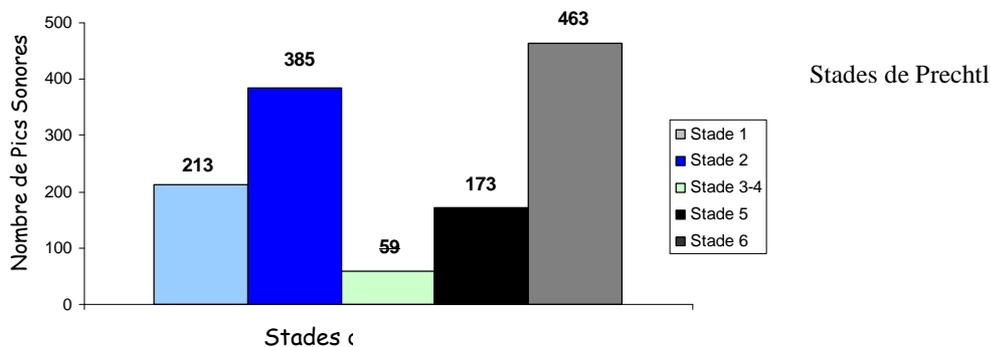


Figure 11 : Répartition des PSs selon les stades de vigilance de l'enfant au moment du PS.

L'analyse des sources sonores produisant les 598 PSs a permis de distinguer deux catégories principales: les bruits artificiels environnementaux et les voix humaines. Un total de 51 PSS ont été exclus du fait de l'impossibilité d'identifier la nature de la source sonore et de distinguer clairement entre ces deux catégories pour ceux-ci, ou car le PS était causé par les pleurs d'un autre enfant. La répartition dans chaque catégorie des 547 PSs restants, est présentée dans le tableau 6. Les bruits artificiels environnementaux sont prédominants dans les deux catégories d'intensités sonores. Les PSs liés aux voix humaines sont essentiellement présents dans les intensités sonores plus faibles de 5-10 dBA au-dessus du bruit de fond.

Tableau 6 : Répartition des pics sonores selon la nature de la source sonore

	5-10 dBA	10-15 dBA
Bruits artificiels	322 (58.9%)	131 (23,9 %)
Voix humaines	88 (16.1%)	6 (1.1%)

5.1.2 Réactivité des nouveau-nés et indicateurs pertinents de réponse

5.1.2.1 Réactivité physiologique

En réponse aux PSs, nous observons des profils de variations significatifs de réponse pour seulement deux paramètres (Figure 12 et Figure 13) : une diminution de la FR moyenne après les PSs survenant en SA dans la catégorie de 5-10 dBA ($F_{(9,162)}=3.10, p<0.002$) et une chute de la SaO₂ pour les PSs en SA et dans la catégorie 10-15 dBA ($F_{(9,135)}=3.94, p<0.001$).

Pour les autres paramètres, aucun des profils de variations n'apparaît significatif. Cependant, quand on compare les valeurs de la période basale aux valeurs maximales et minimales des périodes *a**(0-20 sec après le PS) et *b**(20-40 sec après le PS), des variations significatives des différents paramètres sont observées à la fois pour la catégorie de RSB de 5-10 dBA (Tableau 7) et celles de 10-15 dBA (Tableau 8).

Ces différences suggèrent ainsi une capacité des nouveau-nés à détecter ces PSs. Nous présentons pour chaque paramètre les moyennes des variations significatives, des plus larges amplitudes observées pendant les 40 sec succédant aux PSs en SA et SC, des valeurs minimales et maximales par rapport à l'état basal (Figure 14).

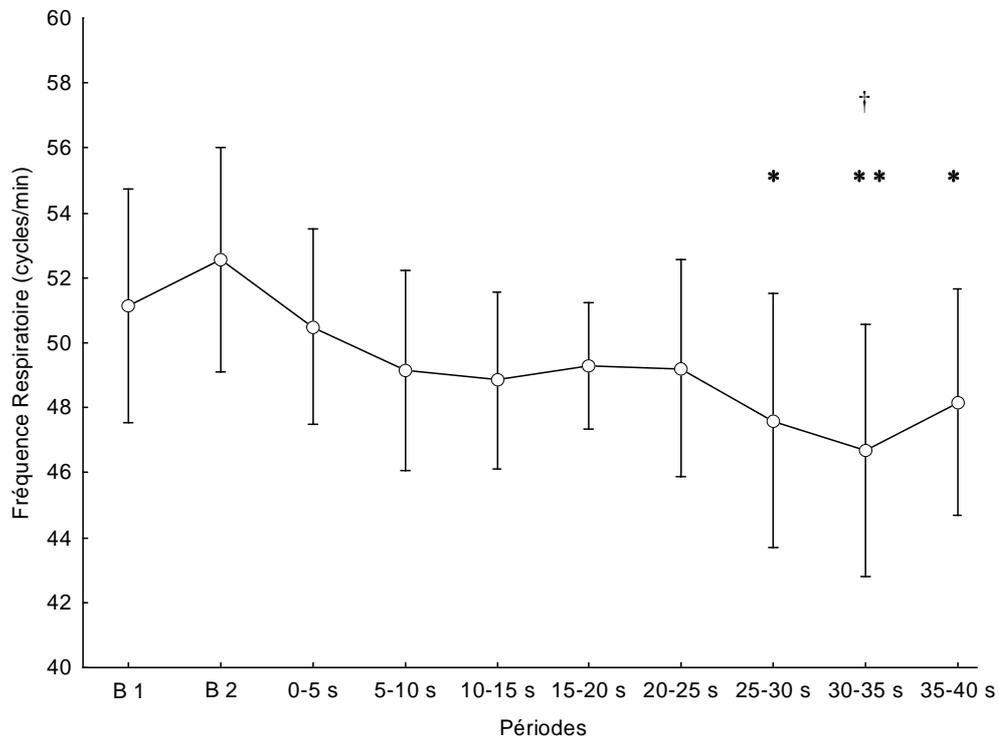


Figure 12 : Variations de la Fréquence Respiratoire après PSs de 5-10 dBA survenant en sommeil calme

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

B1 et B2 correspondent aux périodes basales respectivement entre - 10 et - 5 sec et entre -5 et 0 sec avant les PSs.

Analyse post-hoc * $p < 0.05$ comparativement à B2

** $p < 0.01$ comparativement à B2

† $p < 0.05$ comparativement à B1

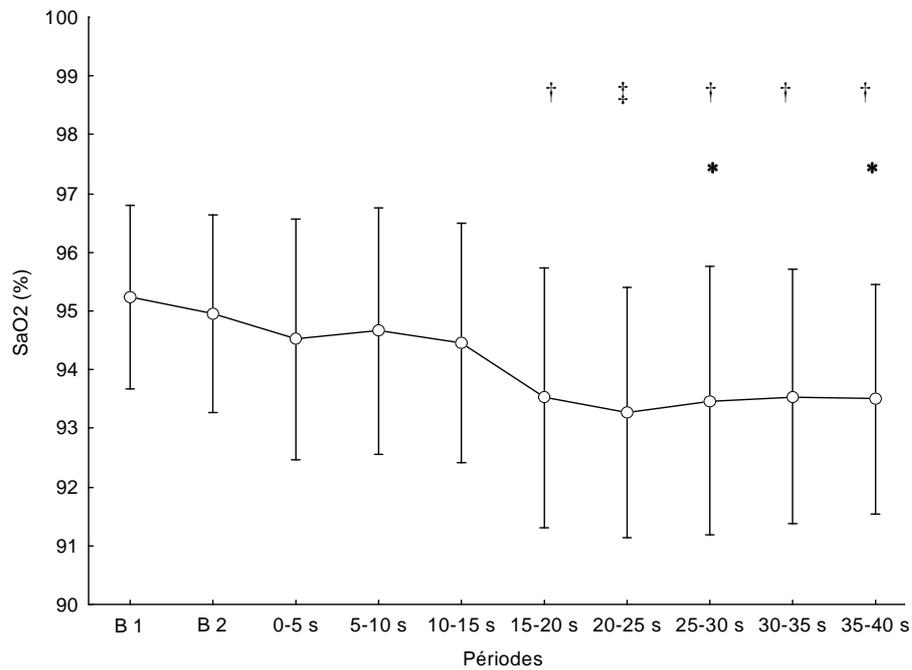


Figure 13: Variations de la SaO₂ au décours des PSs de 10-15 dBA au dessus du bruit de fond ambiant

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

B1 et B2 correspondent aux périodes basales respectivement entre -10 et -5 sec et entre -5 et 0 sec avant les PSs.

Analyse post-hoc

* $p < 0.05$ comparativement à B2

† $p < 0.05$ comparativement à B1

‡ $p < 0.01$ comparativement à B1

Tableau 7: Moyennes des variations d’amplitudes maximales observées par rapport à l’état basal pour chaque paramètre physiologique présentant une variation significative après des PSs de 5-10 dBA de RSB de fond ambiant survenant en sommeil calme (n = 182) et actif (n = 336), selon leur moment de survenue (a* et b*) après les PSs.

Paramètres	Sommeil Calme (Stade 1)			Sommeil Actif (Stade 2)		
	Variation (ANOVA)	valeurs de p (post hoc)	Variation maximale moyenne (+/- SD)	Variation (ANOVA)	valeurs de p (post hoc)	Variation maximale moyenne (+/- SD)
FC (batts./min)	↑	0.023 (a*)	+ 2.4 (+/- 3.4)	↑	0.005 (a*)	+ 2.3 (+/- 3.9)
	$p < 0.001$	< 0.001 (b*)	+ 4.2 (+/- 5.2)	$p = 0.005$	0.011 (b*)	+ 2.4 (+/- 4.5)
FR (cycles./min)	↓	< 0.001 (a*)	- 6.1 (+/- 4.6)	↓	0.005 (a*)	- 3.3 (+/- 3.2)
	$p < 0.001$	< 0.001 (b*)	- 7.3 (+/- 4.5)	$p = 0.003$	0.006 (b*)	- 2.9 (+/- 6.0)
SaO₂ (%)	ns	ns (a*)	-	↑	0.042 (a*)	+ 1.9 (+/- 3.4)
		ns (b*)	-	$p = 0.029$	0.032 (b*)	+ 2.4 (+/- 5.0)
rSO₂ (%)	ns	ns (a*)	-	↓	0.039 (a*)	- 0.4 (+/- 0.64)
		ns (b*)	-	$p = 0.049$	ns (b*)	-
FTOE (%)	↑	0.006 (a*)	+ 0.64 (+/- 0.87)	↑	0.036 (a*)	+ 0.5 (+/- 0.7)
	$p = 0.004$	0.005 (b*)	+ 0.57 (+/- 0.79)	$p = 0.046$	ns (b*)	-
FTOE (%)	↑	ns (a*)	-	ns	ns (a*)	-
	$p = 0.014$	0.015 (b*)	+ 0.8 (+/- 0.2)		ns (b*)	-
FTOE (%)	↓	0.002 (a*)	- 0.7 (+/- 0.8)	↓	0.01 (a*)	- 0.6 (+/- 0.8)
	$p < 0.001$	< 0.001 (b*)	- 0.9 (+/- 1.2)	$p = 0.014$	ns (b*)	-

- ns: non significatif

- ↓, ↑: les flèches indiquent le sens de la variation observée. Les valeurs de p associées indiquent le niveau de significativité de l’ANOVA pour mesures répétées

- a* et b* indiquent les périodes (a*: 0-20 s, b*: 20-40 s) après les PSs au cours desquels une variation significative des paramètres a été trouvée en analyse post-hoc (Test de Newman-Keuls) comparativement à l’état basal.

Tableau 8 : Moyennes des variations d’amplitudes maximales observées par rapport à l’état basal pour chaque paramètre physiologique présentant une variation significative après des PSs de 10-15 dBA de RSB de fond ambiant survenant en sommeil calme (n = 31) et actif (n = 49), selon leur moment de survenue (a* et b*)après les PSs.

Paramètres	Sommeil Calme (Stade 1)			Sommeil Actif (Stade 2)		
	Variation (ANOVA)	valeurs de p (post hoc)	Variation maximale moyenne (+/- SD)	Variation (ANOVA)	valeurs de p (post hoc)	Variation maximale moyenne (+/- SD)
FC (batts./min)	↓	ns	-	↑	0.036 (a*)	+ 3.6 (+/-5.9)
	$p = 0.04$	0.033 (b*)	- 1.9 (+/- 3.8)	$p = 0.026$	0.026 (b*)	+ 3.2 (+/- 7.1)
FR (cycles./min)	↓	0.005 (a*)	- 10.3 (+/-11.7)	↓	0.05 (a*)	- 4 (+/-7.7)
	$p = 0.002$	0.002 (b*)	- 10 (+/-12.5)	$p = 0.015$	0.012 (b*)	- 6.2 (+/- 9.3)
SaO₂ (%)	↓	0.051 (a*)	- 0.7 (+/-1.2)	↓	0.010 (a*)	- 1.5 (+/- 1.8)
	$p = 0.065$	0.085 (b*)	- 0.7 (+/-1.4)	$P < 0.001$	<0.001 (b*)	- 2.5 (+/-2.8)
rSO₂ (%)	↑	0.025 (a*)	+ 1 (+/-1.4)	↓	0.012 (a*)	- 1.3 (+/- 1.3)
	$p = 0.008$	0.007 (b*)	+ 1.4 (+/-2.1)	$p = 0.006$	0.006 (b*)	- 1.2 (+/- 2)
F_{TOE} (%)	↓	0.006 (a*)	- 1,5 (+/- 1.6)	↓	0.049 (a*)	- 1 (+/- 1.4)
	$p = 0.001$	0.001 (b*)	- 2 (+/- 2)	$p = 0.015$	0.012 (b*)	- 1.5 (+/- 2.3)

- ns: non significatif

- ↓, ↑: les flèches indiquent le sens de la variation observée. Les valeurs de p associées indiquent le niveau de significativité de l’ANOVA pour mesures répétées

- a* et b* indiquent les périodes (a*: 0-20 s, b*: 20-40 s) après les PSs au cours desquels une variation significative des paramètres a été trouvée en analyse post-hoc (Test de Newman-Keuls) comparativement à l’état basal

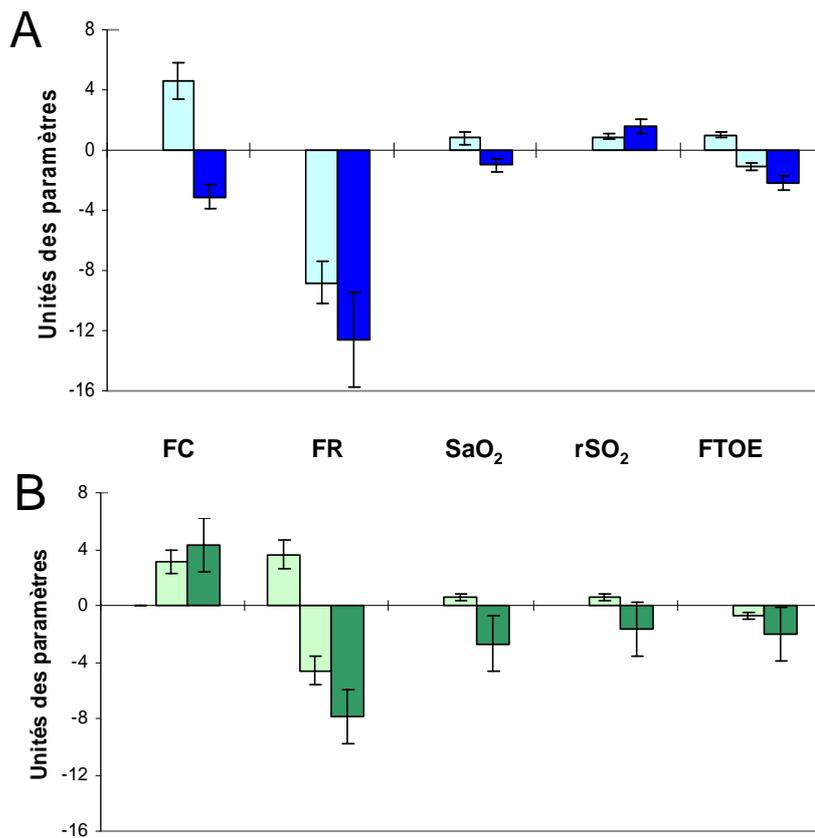


Figure 14 : Moyennes des amplitudes de variations maximales qui sont significatives pour les paramètres physiologiques et cérébraux dans les 40 sec suivant les PSs d'intensité sonore de 5-10 dBA-Leq (couleur claire) et 10-15 dBA-Leq (couleur foncée) au dessus du bruit de fond ambiant survenant en SC (graphique A) et en SA (graphique B) . Les barres d'erreurs indiquent l'erreur type. Les unités des paramètres sont les suivantes : battements/min (FC), cycles/min (FR), pourcentage (%) pour la SaO₂, la rSO₂ et la FTOE.

Ainsi après un PS on observe des variations significatives de la FC, quelque soit le stade de sommeil ou la catégorie de RSB. En particulier on observe une augmentation de la FC pour les PSs de 5-10 dBA en sommeil actif et une diminution de celle-ci en sommeil calme pour les PSs de 10-15 dBA de RSB. Par ailleurs, on relève une diminution significative de la FR en SC pour les deux catégories de PSs. En SA, la même diminution est observée pour les deux catégories de PSs avec de plus, une augmentation significative, mais d'amplitude plus faible pour les PSs de 5-10 dBA-Leq. Suivant la catégorie de RSB, les niveaux moyens de SaO₂ varient différemment. Il n'y a pas de variation significative observée en sommeil calme sauf une tendance à la décroissance pour le groupe des PSs de 10-15 dBA-Leq. En sommeil

actif, on relève la survenue de désaturations significatives dans les deux catégories de RSB. Enfin, une augmentation significative de la rSO₂ est relevée en phase de sommeil calme pour les deux groupes d'intensité de PSs, et en sommeil actif pour les PSs de 5-10 dBA-Leq au dessus du bruit de fond. A l'inverse, on note une décroissance significative de la rSO₂ moyenne pour les PSs en sommeil actif et d'intensité différentielle de 10-15 dBA-Leq. La FTOE décroît indépendamment du stade de sommeil et de la catégorie de RSB, à l'exception des PSs en sommeil actif et dans la catégorie de 5-10 dBA-Leq, où une réactivité bidirectionnelle significative est observée.

5.1.2.2 Réactivité comportementale

- **Perturbation du sommeil liée aux PSs**

En réponse aux PSs, on observe le réveil (passage dans un stade de vigilance selon Prechtl ≥ 3 pendant les 40 sec suivant le PS) d'une grande proportion de nouveau-nés. Leurs pourcentages de réveils ont été pondérés par le nombre total de pics sonores expérimentés par chaque enfant. Les fréquences de réveils survenant pendant des périodes de sommeil (SC et SA) sont présentées dans le tableau 9. La plupart des changements de vigilance des enfants correspondent au passage d'un état de sommeil à un état de pleurs ou d'agitation (stade 5 et 6). Le changement comportemental vers un stade d'éveil calme ou actif est beaucoup plus rare.

Table 9 : Proportions moyennes de réveils, de transition vers un stade d'éveil (stade 3 ou 4) et vers un état de pleurs ou intermédiaire (stade 5 ou 6) chez des enfants endormis après survenue de PSs , selon la catégorie de RSB ambiant

	Nombre moyen de PSs / enfant	Réveils totaux	Transition vers un stade d'éveil	Transition vers un état de pleurs ou intermédiaire
RSB de	13.1	32.7%	3.8%	28.4%
5 à 10 dBA		(IC 95%= 21.1% to 43.5%)	(IC 95%= 0.2% to 7.5%)	(IC 95%= 17.2% to 39.7%)
RSB de	1.8	35.5%	1,2%	33.8%
10 à 15 dBA		(IC 95%= 12.5% to 58.6%)	(IC 95%= -2.1% to 5.6%)	(IC 95%= 12.2% to 55.3%)

Les proportions sont exprimées en pourcentages (IC à 95 %)

La survenue de réveils dans une phase de SC est observée après l'exposition à 35.7% (IC à 95%, 19.1% à 52.3%) des PSs de 5–10 dBA-Leq et après 20.2% (IC à 95%, -7.2% to 48.6%) des PSs de 10–15 dBA-Leq, avec un nombre de PSs par enfant de 4.7 et 0.6 respectivement. La survenue de réveils au cours d'une période de SA est notée au décours de 30.3% (IC à 95%, 18.8%-41.8%) des PSs de 5–10 dBA-Leq et de 47.4% (IC à 95%, 15.3%-79.6%) des PSs de 10–15 dBA, après un nombre de PSs par enfant de 8.5 et 1.2, respectivement. Les proportions respectives de changements de comportement avec passage du sommeil vers des stades d'éveils ou de pleurs sont illustrées par la figure 15.

Pour asseoir la validité de ces observations, nous avons examiné le taux d'éveil spontané de nouveau-nés grands prématurés endormis au cours de périodes sans occurrences de PSs. Du fait du grand nombre de PSs analysé, nous avons sélectionnés de façon aléatoire un nombre de périodes contrôles, que nous avons arbitrairement limité à $1/5^{\text{ème}}$ du nombre total de PSs observés par chaque nouveau-né, soit = 120. Après avoir vérifié que chaque enfant était bien en train de dormir dans les 10 premières sec., nous avons analysé des périodes de 50 sec, débutant dans les 60 sec précédent ou succédant la survenue du PS. Ces périodes ont été choisies très proches du moment de survenue des PSs, pour être dans le même stade de sommeil et limiter ainsi les variations d'état de vigilance inhérentes à des changements de cycle de sommeil, ces derniers pouvant être courts chez les nouveau-nés grands prématurés (Scher et al., 2005). Dans ces conditions, des réveils spontanés sont survenus dans 11.7% (IC à 95%, 6.2%-17.1%) des périodes de contrôle. La comparaison de ces pourcentages moyens d'éveils spontanés à ceux succédant aux PSs, montre que les incidences de réveils après PS de 5-10 dBA-Leq sont significativement différentes de celles observées dans les périodes contrôles. Cela est vrai pour les PS survenant dans tout les stades de sommeil confondus ($t_{[22]}=3.05$, $p<0.007$), mais aussi séparément pour ceux survenant en SC ($t_{[14]}=2.67$, $p<0.02$) et en SA ($t_{[20]}=2.61$, $p<0.02$). Pour les PSs de 10-15 dBA (observés

chez un nombre plus restreint d'enfants), comparativement aux incidences de réveils spontanés dans les périodes contrôles, on note une différence significative pour ceux survenant en SA ($t_{18}=2.31$, $p<0.05$) mais pas en SC ($t_{19}=0.6$, $p=0.57$) et avec une tendance significative pour ceux survenant dans tout les stades de sommeil confondus ($t_{13}=1.83$, $p=0.09$).

- ***Estimation du niveau de perturbation du sommeil lié aux PSs pendant l'hospitalisation***

En se basant sur les niveaux d'exposition aux PS observés pendant le temps d'enregistrement, il est possible d'estimer que les nouveau-nés grands prématurés sont exposés en dehors de leur temps de soin à un nombre moyen (\pm SD) de PSs de 126 (± 86) PSs isolés dont 55 (± 38) interviendront pendant le sommeil. D'après la proportion moyenne de réveils observés dans chacun des stades de sommeil et dans chacune des catégories d'intensité de PSs, on peut estimer que les nouveau-nés pourraient être réveillés en moyenne 18 fois par jours par des PSs. Ainsi, sur une durée d'hospitalisation jusqu'à 37 semaines d'APM, un nouveau-né de 28 semaines d'AG pourrait être exposé à une moyenne de 7936 (± 5418) PSs isolés. Parmi eux, 3465 (± 2394) surviendront pendant le sommeil avec une moyenne de 1134 réveils liés au bruit pendant toute la durée d'hospitalisation.

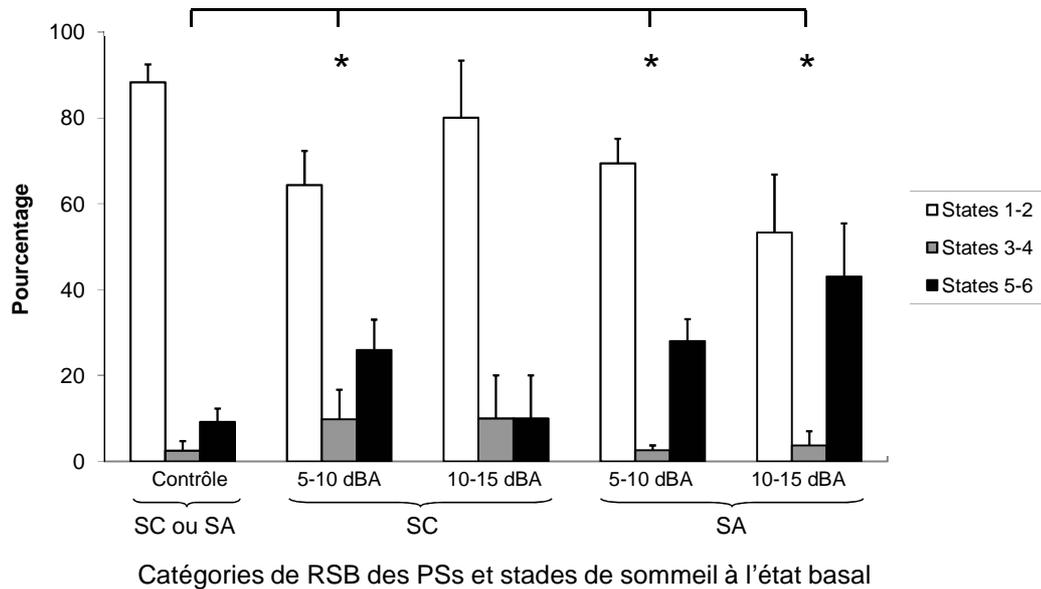


Figure 15 : Modifications des stades de vigilance (selon Precht) au décours des PSs de 5-10 dBA-Leq et 10-15 dBA-Leq de ratio-signal bruit (RSB), survenant en sommeil calme (SC, stade 1) et actif (SA, stade 2) et pendant les périodes contrôles (SC ou SA sans PSs). Le réveil est défini par le passage vers un stade d'éveil calme ou actif (stades 3-4), vers des pleurs ou une agitation (stades 5-6). Les barres d'erreurs représentent les erreurs types. * $p < 0.05$ comparativement aux périodes sans PSs

5.1.3 Déterminants de la réponse aux stimuli sonores

5.1.3.1 Réponses physiologiques et cérébrales

Pour déterminer si la réactivité physiologique des enfants est variable suivant leur sexe, leur degré de maturité et leur expérience post-natale (durée de leur exposition au bruit), nous avons comparé les profils de réponses des garçons et des filles, des nouveau-nés d'âge post-menstruel ≥ 32 (n= 11) et <32 semaines, et des nouveau-nés d'âge post-natal >15 (n=15) et ≤ 15 jours de vie à l'aide d'une analyse en régression multiple (Tableau 10)

Nous n'avons observés que quelques différences relatives à toutes ces covariables. Cependant les N-nés garçons (post-hoc: $p < 0.05$, a* and b*) et les enfants aux âges post-menstruelles les plus bas (post-hoc: $p < 0.02$, a* and b*) ont montrés une augmentation plus

importante de la FC pour les PSs de 5-10 dBA-Leq de RSB en SA. De même nous avons observé que les enfants les plus jeunes avaient une diminution plus grande de la SaO₂ pour les PS de 5-10 dBA-Leq en SC (post-hoc, $p=0.06$ a*, and $p<0.05$, b*).

A l'inverse, les enfants les plus matures ont montré une diminution de la SaO₂ plus importante pour les PSs survenant en SA avec un seuil d'intensité différentielle de 5-10 dBA-Leq (post-hoc: $p=0.05$, b*) et de 10-15 dBA-Leq and (post-hoc, $p<0.03$, a* and b*). Pour finir, nous avons identifié une augmentation de la rSO₂ (post-hoc, $p<0.03$, b*) et une diminution de la FTOE (post-hoc, $p<0.02$, a* et b*) plus importante pour les enfants les plus immatures et ceux à la durée de vie post-natale la plus courte, en cas de PSs de catégories 10-15 dBA en SC.

5.1.3.2 *Réponses comportementales*

De même, pour déterminer si les interruptions du sommeil étaient influencées par le sexe de l'enfant, son degré d'immaturation, son âge post-natal et la nature du support respiratoire (air ambiant, CPAP nasale, ventilation mécanique) dont il bénéficiait, nous avons comparé l'incidence des réveils dans chacune des sous catégories correspondantes (définies plus haut) à l'aide d'un test t de Student. Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre ces différents sous-groupes pour les covariables testées.

Tableau 10: Principaux déterminants de la réactivité physiologique des enfants aux PSs selon leur seuil différentiel de RSB et l'état de vigilance basale avant leur survenue.

	Paramètres	Sommeil Calme (Stade 1)			Sommeil Actif (Stade 2)		
		Effets du sexe	Effets de la maturité	Effets de l'expérience postnatale	Effets du sexe	Effets de la maturité	Effets de l'expérience postnatale
RSB de 5 -10 dBA	FC	ns	ns	ns	t (21) = 2,16 p =0,043	t (21) = 3.44 p =0,002	ns
	FR	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	SaO ₂	ns	t (17) = 2,63 p = 0,018	ns	ns	t (21) = 2.65 p= 0,015	ns
	rSO ₂	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	FTOE	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RSB de 10 -15 dBA	FC	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	FR	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Sa O ₂	ns	ns	ns	ns	t (14)= 2,2 p = 0,045	ns
	rS O ₂	ns	ns	t (11) = -2.59 p = 0,025	ns	ns	ns
	FTOE	ns	ns	t (11) = 2.55 p = 0,027	ns	ns	ns

- ns: non significatif

- les valeurs de p indiquent les résultats d'une analyse par régressions multiples où les paramètres physiologiques sont exprimés en fonction du sexe de l'enfant, de sa maturité et de son expérience postnatale.

5.1.4 Réactivité particulière aux stimuli sonores vocaux et non vocaux

5.1.4.1 Réactivité physiologique

Après avoir évalué l'impact de différents facteurs liés aux nouveau-nés pouvant modifier leur réactivité, nous avons examiné l'influence de la nature exacte des PSs sur celle-ci pour affiner leur lecture. La caractérisation de leur origine distinguant deux sources principales de bruits aux qualités acoustiques différentes, nous a permis de comparer les réponses aux stimuli sonores vocaux (voix humaines) et non vocaux (bruits artificiels environnants). Sauf mention particulière, les résultats présentés sont basés sur la comparaison des valeurs minimales et maximales en période a^* et b^* par rapport à l'état basal.

▪ Réactivité aux voix humaines environnantes

Du fait du nombre très restreints de PSs > 10 dBA au dessus du bruit de fond de l'incubateur liés aux voix humaines, seules les réponses aux PSs d'intensités de 5-10 dBA de RSB ont été analysées. Les variations physiologiques significatives, survenant quasi-exclusivement en sommeil actif, sont détaillées dans le tableau 11. La réponse cardiaque est contrastée avec une absence de modification significative de la FC en SC, mais une réponse bidirectionnelle (décélération et accélération) en SA avec des variations significatives, par rapport à la période basale, des valeurs minimales et maximales de la FC moyenne au décours des PSs. De la même manière, la FR moyenne augmente de façon significative pour les PS survenant en SA. On n'observe pas de variation significative de la SaO₂ quelque soit le stade de sommeil. L'oxygénation cérébrale varie différemment selon le stade de vigilance de l'enfant lors de l'exposition. La rSO₂ moyenne augmente de façon significative en SC mais diminue en SA. La FTOE tend à augmenter en SA uniquement.

Tableau 11 : Moyennes des variations maximales d’amplitudes observées par rapport à l’état basal pour chaque paramètre physiologique après des PSs liés aux voix humaines de 5-10 dBA au dessus du bruit de fond ambiant survenant en sommeil actif (n = 55), selon leur moment de survenue (a* et b*) après les PSs.

Paramètres	Sommeil Actif (Stade 2)		
	Variation (ANOVA)	valeurs de p (post hoc)	Variation maximale moyenne (+/- SD)
FC (batts./min)	↓ <i>p</i> =0.044	ns 0.031 (b*)	- - 3.0 (+/-6.5)
	↑ <i>p</i> =0.007	0.015 (a*) 0.007 (b*)	+3.1 (+/-4.8) + 3.9 (+/-4.7)
	↑ <i>p</i> =0.05	0.05 (a*) ns	+ 5.9 (+/-10.4) -
SaO ₂ (%)	ns	ns	-
rSO ₂ (%)	↓ <i>p</i> =0.023	0.02 (a*) ns	- 0.8 (+/- 1.1) -
	↑ <i>p</i> =0.068	0.054 (a*) ns (b*)	+ 1 (+/- 2) -

- **Réactivité aux bruits artificiels environnementaux**

L’ensemble des variations physiologiques survenant au décours des PSs dus aux bruits artificiels environnementaux survenant en SC et en SA est détaillé dans les tableaux 12 et 13. La FC moyenne présente une augmentation statistiquement significative quelque soit le stade et le niveau sonore. La FR moyenne diminue de façon significative dans les deux stades quelle que soit l’intensité sonore. De plus, comme pour les analyses portant sur la totalité des PSs, on observe pour les PSs de 5-10 dBA en SC, une variation significative de l’ensemble du profil de réponse ($F_{(8,128)}=4,91$, $p<0.001$) avec des différences significatives en analyse post-hoc par rapport à l’état basal pour deux périodes post PS. L’impact physiologique sur l’hématose diffère selon l’intensité des PSs. Dans les faibles intensités,

la saturation moyenne tend à augmenter au décours de la stimulation auditive. Dans les plus hautes intensités on note une diminution significative de la saturation. Elle aussi apparait significative sur l'ensemble du décours temporel d'observation (9 périodes de 5 sec) post PSs ($F_{(8,80)}=3.68$, $p=0.001$). L'oxygénation cérébrale moyenne suit la même tendance que la saturation systémique. On observe pour au moins une des intensités de PSs son augmentation en SC et une tendance à sa diminution en SA. La FTOE diminue dans les intensités élevées quel que soit le stade. Pour les intensités de 5 à 10 dB, en stade 2, la FTOE augmente contrastant avec l'existence d'une réponse bimodale dans le stade 1. Afin d'évaluer la différence de réactivité au décours de PSs liés à des bruits artificiels environnants et des voix humaines, les principales variations des paramètres cardio-respiratoires consécutives à l'exposition à ces deux sources sonores ont été comparées (test T de Student) pour les PSs de 5-10 dBA de RSB survenant en SA (figure 16).

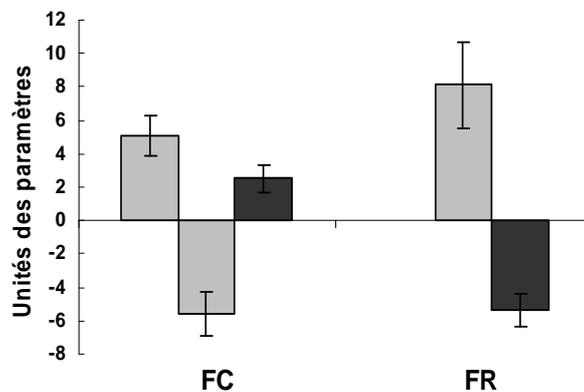


Figure 16 : Moyennes des amplitudes maximales de variations différant significativement de l'état basal pour les paramètres cardio-respiratoires dans les 40 sec suivant les PSs d'intensité sonore de 5-10 dBA-Leq de RSB en SA en fonction de leur sources sonores (en gris, voix humaines ; en noir, bruits artificiels) Les barres d'erreurs indiquent l'erreur type. Les unités des paramètres sont les battements/min (FC) et les cycles/min (FR)

On relève des différences statistiquement significatives dans les moyennes des amplitudes maximales de variations de ces paramètres physiologiques dans les 40 sec suivant ces PSs. Ainsi les variations bidirectionnelles de la FC après PS liés aux voix humaines sont différentes de leur équivalentes unidirectionnelles après PSs liés aux bruits artificiels pour leur composantes minimales ($t_{[15]} = -5.04$, $p < 0.001$) et tendent à l'être pour les composantes maximales ($t_{[15]} = 1.99$, $p = 0.065$). De même, les amplitudes de variations significatives de la FR par rapport à la période basale sont de sens opposé et apparaissent significativement différentes au décours des PSs liés aux bruits artificiels et de ceux liés aux voix humaines ($t_{[15]} = 3.96$, $p = 0.001$). Pour finir, il existe un impact négatif sur l'oxygénation systémique et cérébrale accru pour les PSs liés aux bruits artificiels environnementaux, surtout dans les RSB d'intensités plus élevés.

Tableau 12 : Moyennes des variations d’amplitudes maximales observées par rapport à l’état basal pour chaque paramètre physiologique après des PSs liés aux bruits artificiels environnants de 5-10 dBA de RSB ambiant survenant en sommeil calme (n =134) et actif (n =188), selon leur moment de survenue (a* et b*) après les PSs.

Paramètres	Sommeil Calme (Stade 1)			Sommeil Actif (Stade 2)		
	Variation (ANOVA)	valeurs de p (post hoc)	Variation maximale moyenne (+/- SD)	Variation (ANOVA)	valeurs de p (post hoc)	Variation maximale moyenne (+/- SD)
FC (batts./min)	↑	0.04 (a*)	+ 1.4 (+/-2.7)	↑	0.014 (a*)	+ 2.0 (+/- 3.4)
	<i>p</i> < 0.001	< 0.001 (b*)	+ 3.1 (+/-2.6)	<i>p</i> = 0.014	0.023 (b*)	+ 2.2 (+/-4.1)
FR (cycles./min)	↓	< 0.001 (a*)	- 7.1 (+/- 6.8)	↓	0.05 (a*)	- 4.5 (+/- 3.4)
	<i>p</i> < 0.001	< 0.001 (b*)	- 8.3 (+/- 6.5)	<i>ns</i>	<i>ns</i> (b*)	-
SaO₂ (%)	↑	0.004 (a*)	+ 0.8 (+/-0.9)	<i>ns</i>	<i>ns</i> (a*)	-
	<i>p</i> = 0.004	0.007 (b*)	+ 0.9 (+/-1.5)		<i>ns</i> (b*)	-
rSO₂ (%)	↑	< 0.001 (a*)	+ 0.72 (+/-0.61)	<i>ns</i>	<i>ns</i> (a*)	-
	<i>p</i> < 0.001	< 0.001 (b*)	+ 0.67 (+/- 0.79)		<i>ns</i> (b*)	-
FTOE (%)	↓	<i>ns</i> (a*)	- 0.68 (+/- 0.9)	<i>ns</i>	<i>ns</i> (a*)	-
	<i>p</i> = 0.003	<i>ns</i> (b*)	- 0.63 (+/- 0.9)		<i>ns</i> (b*)	-
	↑	<i>ns</i> (a*)	+ 0.44 (+/- 0.9)	↑	<i>ns</i> (a*)	-
	<i>p</i> = 0.03	<i>ns</i> (b*)	+ 0.84 (+/- 1.5)	<i>p</i> =0.075	0.05 (b*)	+ 0.74 (+/-2.1)

- ns: non significatif

- ↓, ↑: les flèches indiquent le sens de la variation observée. Les valeurs de *p* associées indiquent le niveau de significativité de l’ANOVA pour mesures répétées

- a* et b* indiquent les périodes (a*: 0-20 s, b*: 20-40 s) après les PSs au cours desquels une variation significative des paramètres a été trouvée en analyse post-hoc (Test de Newman-Keuls) comparativement à l’état basal.

Tableau 13 : Moyennes des variations d’amplitudes maximales observées par rapport à l’état basal pour chaque paramètre physiologique après des PSs liés aux bruits artificiels environnementaux de 10-15 dBA de RSB de fond ambiant survenant en sommeil calme (n =102) et actif (n = 29), selon leur moment de survenue (a* et b*) après les PSs.

Paramètres	Sommeil Calme (Stade 1)			Sommeil Actif (Stade 2)		
	Variation (ANOVA)	valeurs de p (post hoc)	Variation maximale moyenne (+/- SD)	Variation (ANOVA)	valeurs de p (post hoc)	Variation maximale moyenne (+/- SD)
FC (batts./min)	↑	0.08 (a*)	+ 1.7 (+/-1.7)	↑	0.06 (a*)	+ 3.9 (+/- 5.6)
	<i>p</i> = 0.013	< 0.01 (b*)	+ 3.1 (+/-2.8)	<i>p</i> = 0.046	0.04 (b*)	+ 3.6 (+/-7.0)
FR (cycles./min)	↓	0.014 (a*)	- 9.4 (+/- 10.4)	↓	0.041 (a*)	- 4.8 (+/- 6.4)
	<i>p</i> = 0.018	0.03 (b*)	- 9.7 (+/- 11.4)	<i>p</i> = 0.014	0.012 (b*)	- 7.0 (+/- 8.6)
SaO ₂ (%)	↓	<i>ns</i> (a*)	-	↓	0.024 (a*)	- 1.7 (+/-1.4)
	<i>ns</i>	<i>ns</i> (b*)	-	<i>p</i> < 0.001	< 0.001 (b*)	- 3.2 (+/-2.9)
rSO ₂ (%)	↓	<i>ns</i> (a*)	-	↓	0.051 (a*)	- 0.9 (+/-0.9)
	<i>ns</i>	<i>ns</i> (b*)	-	0.057	<i>ns</i> (b*)	-
FTOE (%)	↓	0.04 (a*)	- 1.6 (+/- 1.8)	↓	0.04 (a*)	- 1.0 (+/-1.4)
	<i>p</i> = 0.056	0.08 (b*)	- 1.7 (+/- 2.7)	<i>p</i> =0.008	0.006 (b*)	- 2.3 (+/-2.5)

-ns: non significatif

- ↓, ↑: les flèches indiquent le sens de la variation observée. Les valeurs de *p* associées indiquent le niveau de significativité de l’ANOVA pour mesures répétées

- a* et b* indiquent les périodes (a*: 0-20 s, b*: 20-40 s) après les PSs au cours desquels une variation significative des paramètres a été trouvée en analyse post-hoc (Test de Newman-Keuls) comparativement à l’état basal.

5.1.4.2 Réactivité comportementale

Les incidences de survenue de réveils aux décours des PSs ont été comparées selon la source sonore causale. Bien que les PSs liés aux voix humaines soient moins nombreux que leurs pairs d'origines artificielles, leur comparaison a été permise par des regroupements visant à augmenter les effectifs dans chaque catégorie et à explorer des facettes différentes de l'impact des PSs sur le sommeil de l'enfant. En cas de comparaison de l'effet des PSs indépendamment de la catégorie d'intensité et du stade de sommeil (regroupement des PSs de 5-10 et 10-15 dBA-Leq survenant en SA et en SC), on observe une fréquence de survenue moyenne de réveils par enfant après tous les PSs confondus de 22.8% (IC à 95%, 8.3% à 37.3%) pour ceux liés aux voix humaines, et de 36.6% (IC à 95%, 28.3% à 45.0%) pour ceux dus à des bruits artificiels (figure 17). Du fait d'une variance importante rendant inappropriée l'utilisation d'un test de Student, on a recours à un test de Wilcoxon pour comparer les pourcentages. Cette différence atteint la significativité ($Z_{[13]}= 1.99$, $p=0.046$)

En cas de comparaison des PSs dans la catégorie d'intensité 5-10 dBA-Leq en ne tenant pas compte du stade de sommeil (regroupement des PSs en SA et SC), la fréquence de survenue moyenne de réveil par enfant, observée après exposition, est de 24.6% (IC à 95%, 9.5% à 39.7%) pour les PSs liés aux voix humaines, et de 37.8% (IC à 95%, 24.8% à 50.7%) pour ceux dus à des bruits artificiels (figure 17). Cette différence est à la limite de la significativité ($Z_{[13]}= 1.92$, $p=0.054$; utilisation d'un test de Wilcoxon pour des raisons identiques).

Ces deux comparaisons suggèrent un effet comportemental différent des pics sonores selon leurs sources, avec une perturbation du sommeil plus importante pour les PSs liés aux bruits artificiels

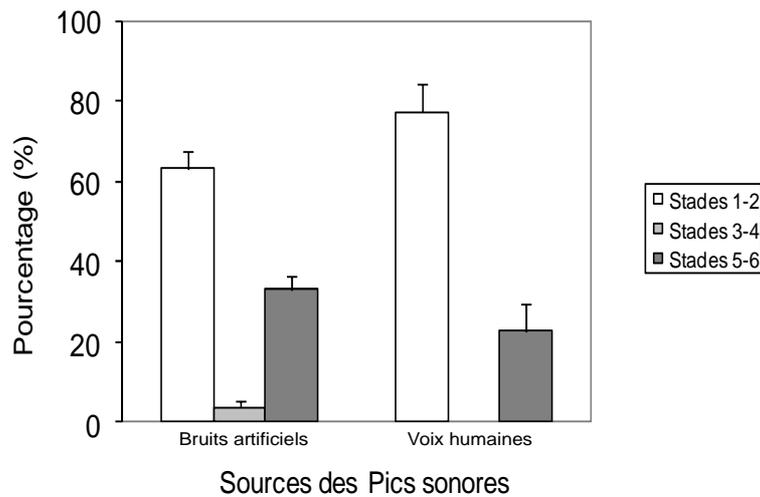


Figure 17 : Modifications des stades de vigilance (selon Prechtl) au décours de tous les PSs confondus (ratio-signal bruit de 5-10 et 10-15 dBA-Leq , survenant en SC et en SA) distingués selon leur source vocale ou non (voix humaines vs bruits artificiels). Le réveil est défini par le passage vers un stade d'éveil calme ou actif (stades 3-4), vers des pleurs ou une agitation (stades 5-6). Les barres d'erreurs représentent les erreurs types.

5.1.5 Discussion

Dans cette première étude nous avons évalué la sensibilité auditive différentielle des nouveau-nés grands prématurés aux augmentations des pressions sonores dans leur environnement « écologique » de proximité. Cette évaluation a reposé sur l'examen systématique et minutieux de leur réactivité physiologique et comportementale à ces

variations exogènes de leur environnement acoustique. Cette étude représente une tentative de répondre à des questions non résolues concernant les réponses de ces nouveau-nés à leur environnement sonore « naturel » en unités de soins intensifs. Les études menées jusqu'ici dans ce domaine ont été difficiles à conduire du fait de freins pratiques multiples et de difficultés techniques et méthodologiques liés aux contraintes de l'environnement hospitalier et de la particulière fragilité de ces enfants (Philbin, 2000; Wachman and Lahav, 2011). Une des difficultés principales est que ces enfants sont exposés au sein de leur incubateur à des stimuli sensoriels d'origine multiples, de sources et de durées variables qui comme les changements de leur thérapeutique de support respiratoire et/ou leur état de vigilance peuvent faire varier leurs paramètres physiologiques et/ou modifier leur réactivité. Nous avons cherché à minimiser autant que possible ces biais à la fois dans la conception de l'étude (exclusion des périodes pendant lesquelles les enfants pouvaient être exposés à des stimuli tactiles, vestibulaires, thermiques, nociceptifs et visuels) et en conduisant nos analyses basées sur les valeurs minimum et maximum des paramètres respiratoires pour tenir compte de la variabilité des stimuli sonores et des réponses individuelles. Bien que nous n'ayons enrôlé qu'un nombre limité d'enfants dans l'étude, notre analyse a porté sur un nombre important de PSs. Nous avons systématiquement déterminé le stade de vigilance initiale du nouveau-né au moment de leur survenue. A notre connaissance, il s'agit de la première étude examinant, de façon minutieuse, la réactivité des nouveau-nés grands prématurés, selon leur état de vigilance déterminés par analyse comportementale, à des sons « écologiques » dans les unités de soins. Notre analyse n'a finalement porté que sur les PSs survenant pendant le sommeil, car au cours de celui-ci les paramètres physiologiques des enfants sont moins susceptibles de varier du fait de leur activité motrice, et les PSs ne sont pas produits par l'enfant lui-même. Par ailleurs,

l'étude des effets des PSs survenant dans les différents stades de sommeil permet directement d'évaluer leur impact sur celui-ci, impact très rarement évalué en situation écologique jusque là (Gadeke et al., 1969; Strauch et al., 1993; Zahr and de Traversay, 1995; Trapanotto et al., 2004). La comparaison des incidences de réveils après PSs à celles observées spontanément dans des périodes sans PSs sélectionnées aléatoirement dans des périodes proches des PSs est originale. Pour finir la détermination précise des sources sonores nous a permis d'évaluer les réponses distinctives à deux grands groupes de stimuli sonores d'origine artificielle environnementale et d'origine vocale humaine

Nos résultats, évaluant presque 600 PSs de 5 à 15 dBA au-dessus du bruit de fond dans l'environnement proche de 26 N-nés endormis procurent des données inédites sur les habiletés perceptives auditives des nouveau-nés grands prématurés et indiquent que :

- Les nouveau-nés grands prématurés entendent ces stimulations avec un seuil différentiel de perception d'intensités minimales de 5-10 dBA attesté par leur réactivité physiologique (principalement augmentation de la FC et diminution de la FR) et comportementales (modification de stade de vigilance selon Prechtl) significatives observées dès ce seuil minimum.
- Les variations des paramètres physiologiques standards (FC et FR) sont des indicateurs pertinents et sensibles de leur réactivité.
- L'évaluation non invasive par NIRS est un complément intéressant qui peut attester d'une activation cérébrale consécutive aux PSs ou d'une altération des capacités de maintien d'une homéostasie de l'oxygénation cérébrale après ceux-ci.
- Ces stimulations peuvent altérer le bien être physiologique (chute de l'oxygénation systémique et cérébrale) et comportemental (perturbation du sommeil de l'enfant).

- Certains paramètres liés au sujet semblent influencer la réactivité observée : nature de la phase de sommeil (réactivité accrue en SA), degré de maturité mesuré par l'âge post-menstruel, et expérience auditive post-natale (durée de l'exposition mesurée en âge de vie post-natal).
- Il existe une réactivité distincte selon les propriétés acoustiques et la nature de la source sonore. En particulier, le nouveau-né grand prématuré réagit différemment aux stimulations sonores liées aux voix humaines, qu'il semble à même de discriminer des bruits artificiels environnants par sa réactivité (modifications opposées des paramètres respiratoires et cardiaques variant de façon significative par rapport à l'état basal). Les effets sur le bien être de l'enfant (au moins physiologique) de ces deux catégories de sons sont aussi contrastés et nécessitent d'être explorés plus avant.

Malgré les bénéfices de l'approche écologique observationnelle, celle-ci ne permet pas d'examiner plus en détail la réactivité particulière aux voix humaines, ou l'influence de la hauteur des sons sur la réactivité du nouveau-né. Par ailleurs, elle permet difficilement d'appréhender l'évolution dans le temps des performances auditives des mêmes enfants alors que leur maturation mériterait d'être précisée. L'ensemble de ses limites nous a amené à poursuivre nos investigations par une approche expérimentale. Cette dernière est nécessaire pour confirmer les résultats observés et explorer plus avant les questions soulevées par l'étude 1. En particulier, il nous paraît important de préciser les déterminants de la réactivité notamment les variations de réactivité en fonction du champ fréquentiel et de la durée du stimulus, et de la valence émotionnelle/affective des stimuli sonores liés aux voix humaines.

5.2 Etude de la maturation post-natale du système auditif de l'enfant grand prématuré

5.2.1 Environnement et expérience auditive des nouveau-nés

Parmi les 23 enfants inclus, 21 ont pu participer aux deux enregistrements A et B, et 2 seulement au premier, en raison de la nécessité de re-transfert vers un centre régional de proximité pour les parents.

Au moment de l'enregistrement A, 16 enfants sont installés dans un incubateur Dräger SC (Draeger Medical, Lübeck, Germany) ayant un niveau sonore basal médian de 51 [49.5-54] dBA, et 7 enfants dans un incubateur Giraffe (General Electrics Healthcare Compagny, Limonest, France) avec des intensités sonores basales de 47 [47-49] dBA. Pour l'ensemble des enfants, le niveau médian du bruit de fond est de 50.5 [47-54] dBA. A cette date, le nombre médian de visites maternelles est de 30 [25-83] et le nombre de pratiques de peau à peau réalisées avec la mère est de 6 [0-35].

Au moment de l'enregistrement B, 11 enfants sont installés dans un incubateur Dräger SC, 6 en incubateurs fermés Giraffe, et 4 nouveau-nés déjà passés de couveuse en petit lit, sont installés en couveuse ouverte pendant l'enregistrement. Les niveaux sonores médians du bruit ambiant sont respectivement de 49,5 [49-51,5] dBA, 46,5 [46-49] dBA et de 45 [42-51,5] dBA pour ces trois conditions. Entre les enregistrements A et B, le nombre médian de visites maternelles réalisées est de [23-85] et le nombre de peau à peau réalisés avec la mère est de 12 [0-30]. Depuis la naissance ces chiffres totaux sont de 59 [47-118] visites et de 17 [0-57] épisodes de peau à peau.

5.2.2 Etude des réponses physiologiques et comportementales à des stimulations sonores calibrées de fréquences différentes (Etude 2A)

5.2.2.1 Réactivité globale

Pour tous les paramètres physiologiques et pour toutes les fréquences de stimulations testées, on n'observe pas de variation significative à l'état basal entre les quatre périodes de 5 sec le constituant. De ce fait, les profils de variations des valeurs moyennes de tous les enfants ont été comparés à la moyenne des 4 périodes basales pour chaque paramètre évalué et pour chaque stimulation. Les résultats de l'analyse des profils de variations, leur sens de variation et leur amplitude maximale sont détaillés, pour les paramètres présentant une variation significative, dans les tableaux 14 et 15, pour les enregistrements A et B respectivement.

De manière générale, on observe une variation spécifique entre la période basale et les autres périodes en analyse post-hoc pour au moins un des 9 paramètres quantitatifs mesurés, pour toutes les stimulations. Ceci indique que les nouveau-nés grands prématurés ont la capacité de détecter l'ensemble de ces stimulations avant l'âge de 36 semaines d'APM.

Entre 30 et 32 semaines d'APM, de façon globale et en considérant les 9 paramètres testés, on note une réactivité accrue pour les stimulations de fréquences de 500 Hz (profils de réponse différents pour 4 paramètres dont 3 significatifs par rapport à la période basale) et 100 Hz (variations significatives de 2 paramètres), puis moindre mais présente pour 2500 Hz (variations significatives pour 1 paramètre) et la stimulation « écologique » de fréquences multiples (profil de réponse différent pour 1 paramètre). Ces variations témoignent de la capacité de détection de ces stimulations par les nouveau-nés, à cet âge et aux intensités sonores de présentation. En revanche, Il n'existe aucune réaction mesurable

pour la stimulation de haute fréquence de 4500 Hz, suggérant une absence de détection de cette fréquence dans nos conditions expérimentales.

Entre 34 et 36 semaines d'APM, selon des critères identiques, on relève une réactivité accrue pour les stimulations de fréquences de 4500 Hz (profils de réponse différents pour 5 paramètres, de façon significative par rapport à la période basale) et de 100 Hz (variations significatives comparativement à l'état basal pour 2 paramètres) puis pour le stimulus « écologique » multi-fréquentiel (1 paramètre) avec une tendance à une variation significative pour un seul paramètre pour les fréquences de 500 et 2500 Hz dans cette tranche d'âge.

5.2.2.2 *Nature des réponses induites*

Pour l'ensemble des stimulations réactogènes, on observe principalement les réponses suivantes

- *Réponses cardio-respiratoires* : La réponse très majoritaire, liée à l'activation du système nerveux autonome, est une réponse d'alerte avec accélération de la FC (observée quelques soient les stimulations ou la tranche d'âge considérée quand ce paramètre varie significativement par rapport à la période basale) et une diminution de la FR (observée pour trois stimulations à partir de 2500 Hz ou multi-fréquentielle, avec une tendance non significative à l'augmentation pour un son pur de 2500 Hz à un âge postnatal plus élevé). L'impact de ces variations sur l'hématose est plus rare, puisqu'on ne relève une variation significative de la saturation systémique en oxygène que pour 2 paramètres, de sens opposé avec une augmentation pour un son pur de 500 Hz de fréquence entre 30 et 32 semaines d'APM et une diminution importante pour les fréquences élevées (4500 Hz) après 34 semaines.

Tableau 14: Profil de variation des moyennes des paramètres physiologiques et moteurs mesurés dans les 50 sec post-stimulation par rapport à l'état basal pour les stimulations de fréquences de 100, 500, 2500 et 4500 Hz et pour un stimulus « écologique » multi-fréquentiel (ouverture emballage stérile) pour les enregistrements en période A (n= 23 enfants)

Paramètres	F 100		F 500		F 2500		F 4500		Papier	
	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)
FC (batts./min)	ns	-	↑ p = 0.002 *	+ 7.9 (+/- 7.6)	ns	-	ns	-	ns	-
FR (cycles./min)	ns	-	ns	-	↓ p = 0.007*	- 14.6 (+/- 9.6)	ns	-	↓ p = 0.045	- 13.2 (+/- 10)
SaO₂ (%)	ns	-	↑ p= 0.003*	+1.6 (+/-1.6)	ns	-	ns	-	ns	-
rSO₂ F (%)	↓ p = 0.002*	- 2.1 (+/- 2.7)	ns	-	↓ p = 0.09	- 1.9 (+/- 2.4)	ns	-	ns	-
FTOE F (%)	ns	-	↓↑ p = 0.028	+ 3.7 (+/- 4.9)	.	-	ns	-	ns	-
rSO₂ T (%)	↓ p = 0.002*	- 1.9 (+/- 2.1)	↑ p< 0.001*	+2.6 (+/-1.6)	ns	-	ns	-	ns	-
FTOE T (%)	ns	-	↑ p = 0.09	+ 2.7 (+/- 2.5)	ns	-	ns	-	ns	-
Acti MS	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
Acti MI	ns	-	↑ p = 0.054	+ 24.5 (+/- 36.8)	ns	-	ns	-	ns	-

- ns: non significatif

- Amplit. M correspond à la moyenne des amplitudes maximales de variation par rapport à la moyenne basale dans les 50 sec succédant à la stimulation sonore.

- ↓, ↑, =: les flèches et le signe égal indiquent le sens de la variation observée. Les valeurs de p associées indiquent le niveau de significativité de l'ANOVA pour mesures répétées par rapport à la moyenne basale sur les 10 périodes lui succédant

- * indique qu'une variation significative des paramètres a été trouvée en analyse post-hoc (Test de Newman-Keuls) comparativement à l'état basal ou pendant la stimulation.

Tableau 15: Profil de variation des moyennes des paramètres physiologiques et moteurs mesurés dans les 50 sec post-stimulation par rapport à l'état basal pour les stimulations de fréquences de 100, 500, 2500 et 4500 Hz et pour un stimulus « écologique » multi-fréquentiel (ouverture emballage stérile) pour les enregistrements en période B (n= 21 enfants)

Paramètres	F 100		F 500		F 2500		F 4500		Papier	
	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)
FC (batts./min)	↑ p< 0.001*	+10 (+/- 9.8)	↑ p = 0.09	+7.6 (+/- 10.1)	ns	-	↑ p = 0.006*	+13 (+/- 11.7)	↑ p = 0.036*	+11.7 (+/-9.1)
FR (cycles./min)	ns	-	ns	-	↑ p = 0.09	+14.7 (+/- 12.5)	↓ p< 0.001*	- 11.8 (+/- 11.7)	ns	-
SaO₂ (%)	↓ p = 0.074	- 1.4 (+/- 2)	ns	-	ns	-	↓ p= 0.003 *	- 2.4 (+/- 2.7)	ns	-
rSO₂ F (%)	↓ p= 0.001*	- 1.8 (+/- 2.2)	ns	-	ns	-	↓ p< 0.001*	- 3.5 (+/- 5.1)	ns	-
FTOE F (%)	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
rSO₂ T (%)	ns	-	ns	-	ns	-	↓ p< 0.001*	- 3.1 (+/- 2.8)	ns	-
FTOE T (%)	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
Acti MS	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
Acti MI	ns	-	ns	-	ns	-	↑ p=0.067	+22.5 (+/- 29.2)	ns	-

- ns: non significatif

- - Amplit. M correspond à la moyenne des amplitudes maximales de variation par rapport à la moyenne basale dans les 50 sec succédant à la stimulation sonore.

- ↓, ↑, =: les flèches et le signe égal indiquent le sens de la variation observée. Les valeurs de p associées indiquent le niveau de significativité de l'ANOVA pour mesures répétées par rapport à la moyenne basale sur les 10 périodes lui succédant

- * indique qu'une variation significative des paramètres a été trouvée en analyse post-hoc (Test de Newman-Keuls) comparativement à l'état basal ou pendant la stimulation

- *Réponses motrices* : Bien que globalement l'activité motrice mesurée par actimétrie soit augmentée au décours des stimulations, cette variation n'est à la limite de la significativité que pour une stimulation dans chaque tranche d'âge (500 Hz entre 30 et 32 semaines, et 4500 Hz entre 34 et 36 semaines). Il s'agit là des stimulations les plus réactogènes dans les autres modalités physiologiques

- *Réponses cérébrales* : Globalement, on observe peu de variations significatives de l'oxygénation cérébrale mesurée sur 5 secondes mais il existe une très bonne concordance entre les variations significatives au niveau temporal et frontal (variations de sens identique ou significatives pour l'une des deux uniquement). La réponse prédominante est une diminution de la rSO₂ accompagnant (F4500) ou non (F100) une diminution de la Sat O₂ mais sans variation significative de la fraction d'extraction tissulaire de l'oxygène. De façon contrastée, cependant, on observe une augmentation de la rSO₂ accompagnée d'une augmentation de la FTOE témoignant d'une activation cérébrale pour un son pur de 500 Hz en période A au niveau du cortex auditif.

5.2.2.3 *Impact de la fréquence sonore sur les réponses observées*

Certaines stimulations déclenchent des réponses plus systématiques et plus intenses que d'autres stimulations, ce qui témoigne d'une capacité globale de discrimination de sons purs de fréquences différentes par l'enfant. Nos résultats témoignent aussi d'une capacité spécifique de discrimination de deux fréquences réactogènes proches ou voisines dans les fréquences testées, mais induisant des réponses différentes, en particulier: F100 et F500, F500 et F2500 en période A; F2500 et F 4500 en période B. Les profils de variations des paramètres les plus réactifs, pour la fréquence de son pur la plus réactogène, lors de l'enregistrement A (F500) et de l'enregistrement B (F4500) sont présentés respectivement

dans les figures 18 et 19. De même les réponses cardio-respiratoires induites par la stimulation « multi-fréquentielle écologique » sont présentées dans la figure 20.

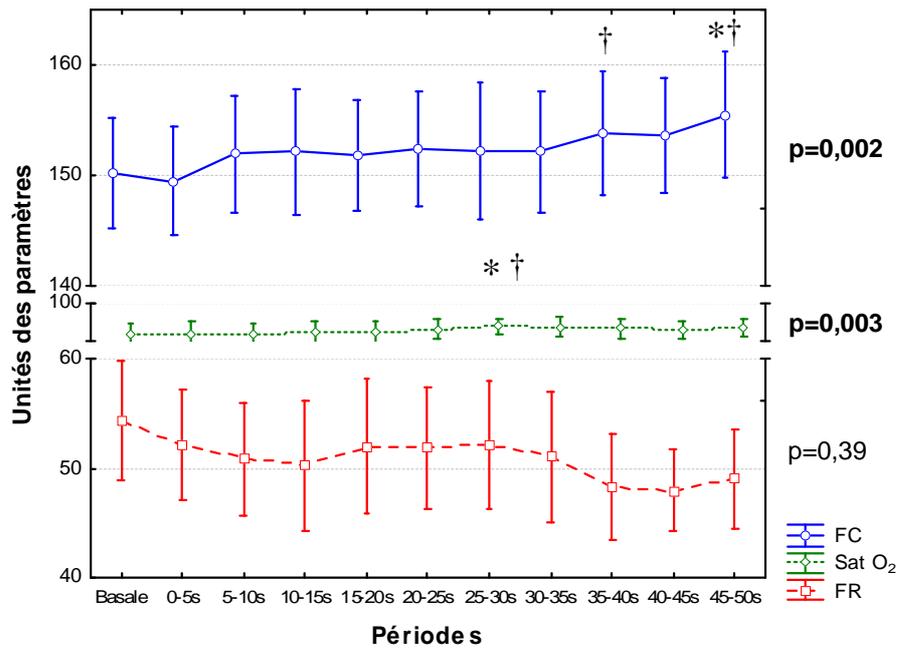


Figure 18 : Variations des paramètres physiologiques après stimulation sonore par son pur de 500 Hz (F500) en période A

Les valeurs de p associées indiquent le niveau de significativité de l'ANOVA pour mesures répétées par rapport à la moyenne basale sur les 10 périodes lui succédant. Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

Analyse post-hoc * $p < 0.05$ comparativement à la moyenne basale
† $p < 0.05$ comparativement à la période per-stimulation (0-5 sec)

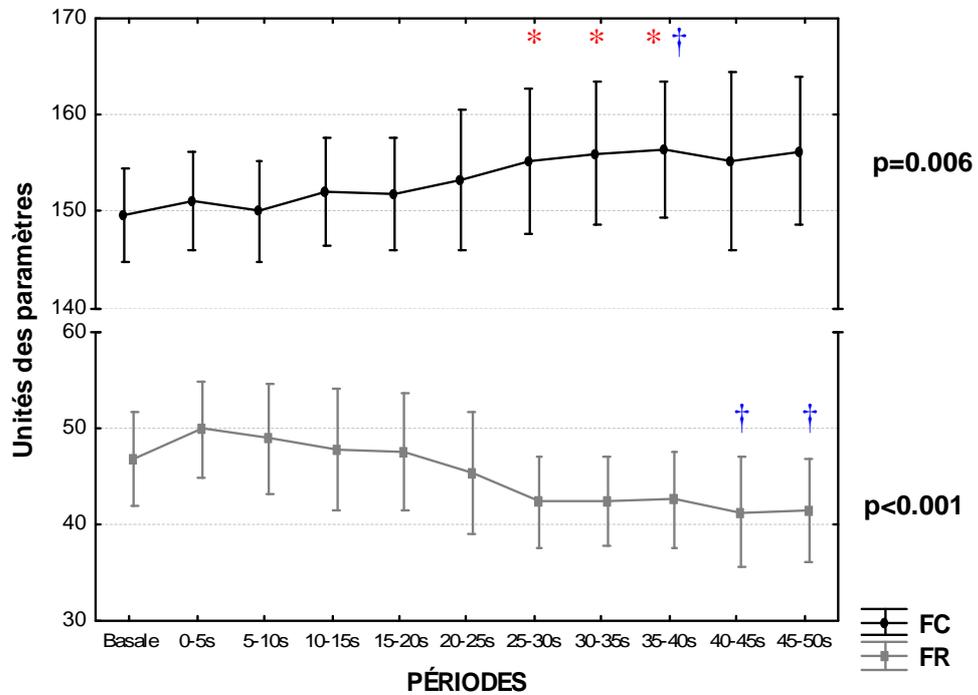


Figure 19 a : Variations des paramètres cardio-respiratoires après stimulation sonore par son pur de 4500 Hz (F4500) en période B

Les valeurs de p associées indiquent le niveau de significativité de l'ANOVA pour mesures répétées par rapport à la moyenne basale sur les 10 périodes lui succédant

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

Analyse post-hoc * $p < 0.05$ comparativement à la moyenne basale

† $p < 0.05$ comparativement à la période per-stimulation (0-5 sec)

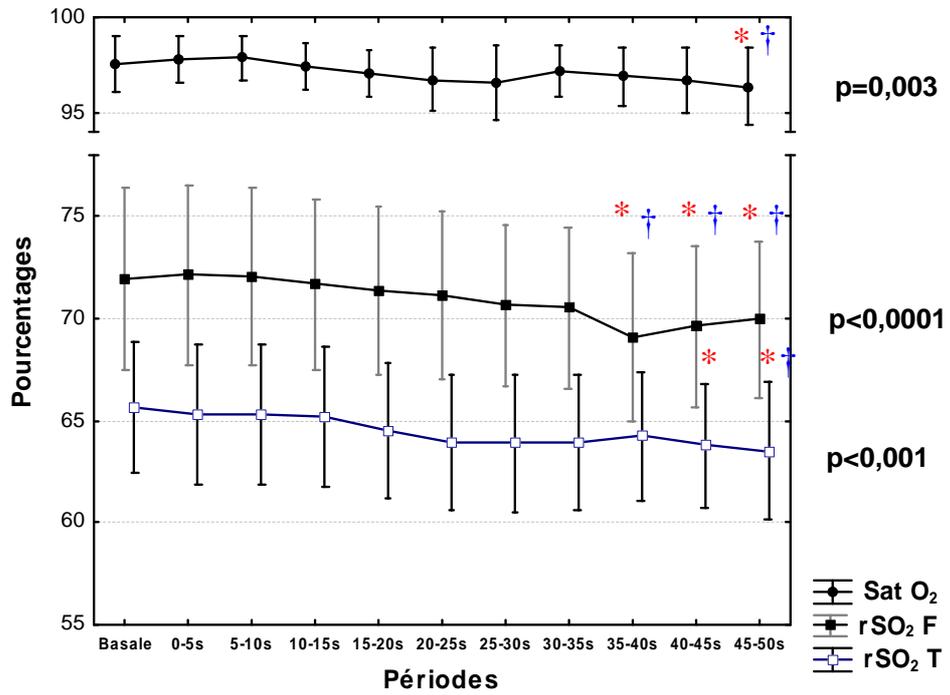


Figure 19 b : Variations des paramètres d'oxygénation après stimulation sonore par son pur de 4500 Hz (F4500) en période B

Les valeurs de p associées indiquent le niveau de significativité de l'ANOVA pour mesures répétées par rapport à la moyenne basale sur les 10 périodes lui succédant

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

Analyse post-hoc * $p < 0.05$ comparativement à la moyenne basale

† $p < 0.05$ comparativement à la période per-stimulation (0-5 sec)

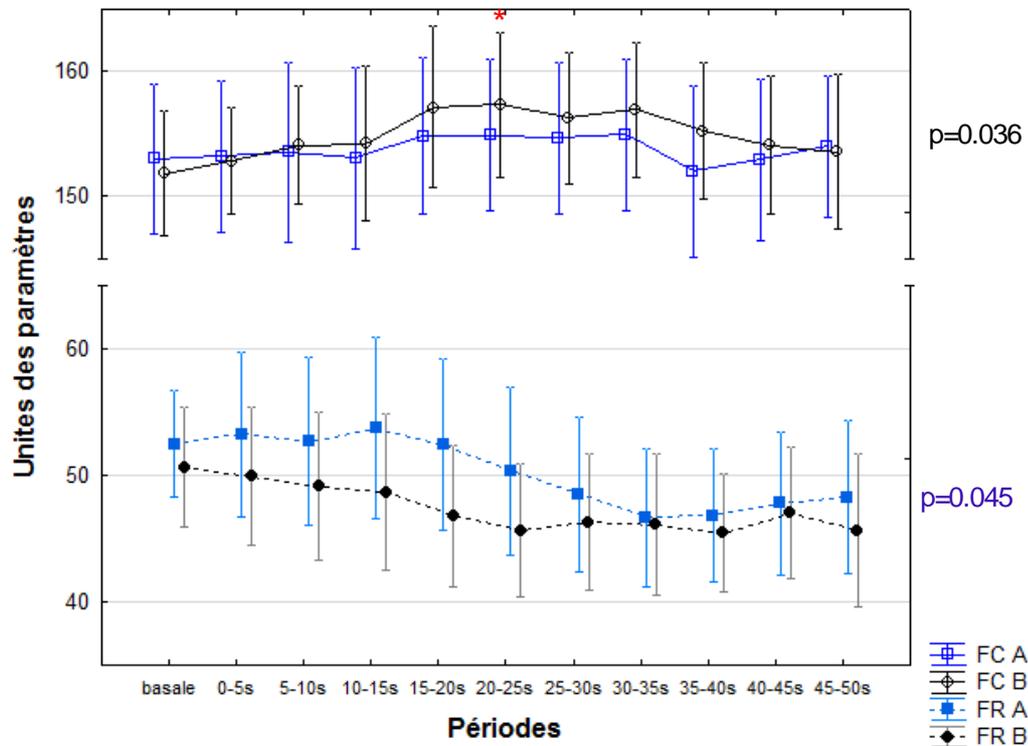


Figure 20 : Variations des paramètres physiologiques après stimulation sonore par un son multi-fréquentiel écologique (ouverture emballage papier stérile) en période A et B
 Les valeurs de p associées indiquent le niveau de significativité de l'ANOVA pour mesures répétées par rapport à la moyenne basale sur les 10 périodes lui succédant. Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.
 Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations
 Analyse post-hoc * $p < 0.05$ comparativement à la moyenne basale

5.2.2.4 Maturation du champ fréquentiel réactogène

- *Evolution du champ fréquentiel réactogène :* On note une évolution temporelle avec une maturation progressive des réponses physiologiques et cérébrales obtenues pour un stimulus sonore. Cette maturation est objectivée par une réaction augmentée à des fréquences plus élevées (F4500). Ce résultat signe un élargissement vers les hautes fréquences du champ spectral réactogène et donc de détection de l'enfant.

Les réponses observées pour la fréquence basse de 100 Hz peuvent être discutées et témoignent d'une sensibilité accrue, voire de l'apparition d'une sensibilité pour cette fréquence entre 30-32 et 34-36 semaines. En effet, en période A, l'exposition à cette fréquence n'entraîne aucune modification cardio-respiratoire notable mais déclenche une diminution de la saturation cérébrale dans les territoires frontaux et temporaux. Comme celle-ci n'est pas accompagnée d'une augmentation de la FTOE, il est difficile d'affirmer que ces observations correspondent à une activation cérébrale. En revanche, en période B, on enregistre une réponse cardiaque significative et ample, associée à des désaturations cérébrales frontales (significatives) et systémiques (tendance significative), témoignant d'une réactivité non discutable à partir de 34 semaines d'APM.

Certaines stimulations n'ont qu'un effet limité entre 30 et 32 semaines ou bien n'en ont plus pour les mêmes paramètres entre 34 et 36 semaines, attestant de changements maturationnels de la réactivité et suggérant une possible habitude à certaines fréquences de stimulations à un âge plus avancé.

• *Evolution de l'amplitude des réponses* : Nous avons comparé l'amplitude des réponses observées par rapport à la période basale pour les paramètres présentant une variation significative de sens identique. Cette comparaison a été réalisée indépendamment de la nature de la stimulation, car aucune des stimulations n'a donné lieu à des variations significatives d'un paramètre dans les deux périodes évaluées à l'exception des variations de rSO₂ en frontal pour une des stimulations (F100).

Pour la réponse cardiaque, il n'existe pas de différences significatives entre les amplitudes maximales d'augmentation de la FC observées entre 30-32 semaines d'APM pour la stimulation F500 et celles observées entre 34-36 semaines d'APM pour les stimulations F100 ($t_{[20]} = 1.39$, $p=0.18$) et F500 ($t_{[20]} = 0.50$, $p=0.62$). En revanche, en

faisant la même comparaison, on relève des réponses significativement plus amples pour les stimulations F4500 ($t_{[20]}= 2.39$, $p=0.027$) et Papier ($t_{[20]}= 2.87$, $p=0.009$) en période B.

Pour la réponse respiratoire, les amplitudes de diminution de FR observées, apparaissent similaires en période A pour la stimulation F2500 et en période B pour la stimulation F4500.

L'amplitude des variations d'oxygénation cérébrale ne semble pas varier avec la maturation cérébrale. Il n'existe pas de différences significatives entre les diminutions de rSO_2 observées en frontal en période A et B pour F100.

5.2.2.5 *Autres déterminants de réponse*

Afin d'évaluer le possible impact du sexe de l'enfant, de son âge gestationnel à la naissance, et de son expérience auditive post-natale au moment des enregistrements, nous avons comparés l'ensemble des profils de réponses pour chaque paramètre à chaque période d'enregistrement, entre les garçons et les filles, les nouveau-nés d'AG > 29 semaines et d'AG < 30 semaines, et les nouveau-nés ayant bénéficié d'une assistance par CPAP courte vs prolongée.

- *Impact du sexe de l'enfant:*

Il n'existe pas de différences significatives des réponses cardiaques entre garçons et filles, notamment pour la stimulation F500 en période A, à l'exception des stimulations F500 et F4500 en période B. Pour la première, on note un profil de réponse différent ($F_{(10, 190)}=2.02$, $p=0.033$), pour la deuxième on note une augmentation plus forte chez les filles par rapport aux garçons ($F_{(10, 190)}=2.14$, $p=0.023$). Les réponses respiratoires sont similaires entre garçons et filles. En revanche, on retrouve un profil de variation différent pour la saturation systémique avec une diminution chez les garçons en période B pour F500 ($F_{(10, 180)}=2.91$, $p=0.002$) et pour F2500 ($F_{(10, 180)}=1,9625$, $p=0.04$), non retrouvée chez les filles.

De même, s'il n'existe pas de différence selon le sexe dans les profils de réponse pour F4500 en période B, on trouve une tendance à une amplitude de diminution maximale de la Sa O₂, par rapport à l'état basal, plus importante pour cette stimulation chez les garçons que chez les filles : -3.3(+/-3.2) % vs -1.4 (+/-1.5) % respectivement ($t_{[19]}= 1.86$, $p=0.07$).

Pour les variations de saturations cérébrales, on ne note pas de différence selon le sexe à l'exception d'une diminution plus importante de la rSO₂ F en période A pour F100 chez les filles par rapport aux garçons ($F_{(10, 200)}=2.59$, $p=0.006$):-3.3(+/-3.1) % vs -0.6 (+/-0.9) % respectivement ($t_{[20]}= -2.59$, $p=0.017$).

On ne note aucune différence significative entre les activités motrices masculines et féminines au décours des stimulations.

- *Impact de l'AG:*

Pour les réponses cardiaques, on relève un profil de réponse significativement différent selon la maturité uniquement pour la stimulation F500 en période A ($F_{(10,210)}=1.94$, $p=0.04$). L'augmentation observée sur l'ensemble de la cohorte semble être essentiellement notée chez les nouveau-nés d'AG > 30 semaines comparativement aux plus immatures avec des amplitudes moyennes de variations respectives par rapport à la moyenne basale de 10.5 (+/-9.1) vs 5.5 (+/-5.4) battements/min ($t_{[21]}= 1.63$, $p=0.11$).

Les réponses respiratoires ne diffèrent pas selon les classes d'AG.

Les variations d'oxygénation systémique apparaissent similaires quelque soit l'AG sauf pour F4500 en période B où la décroissance de la SaO₂ observée est différente selon l'AG ($F_{(10, 180)}=2.72$, $p=0.004$). Cette dernière est essentiellement identifiée chez les nouveau-nés les plus matures (figure 21)

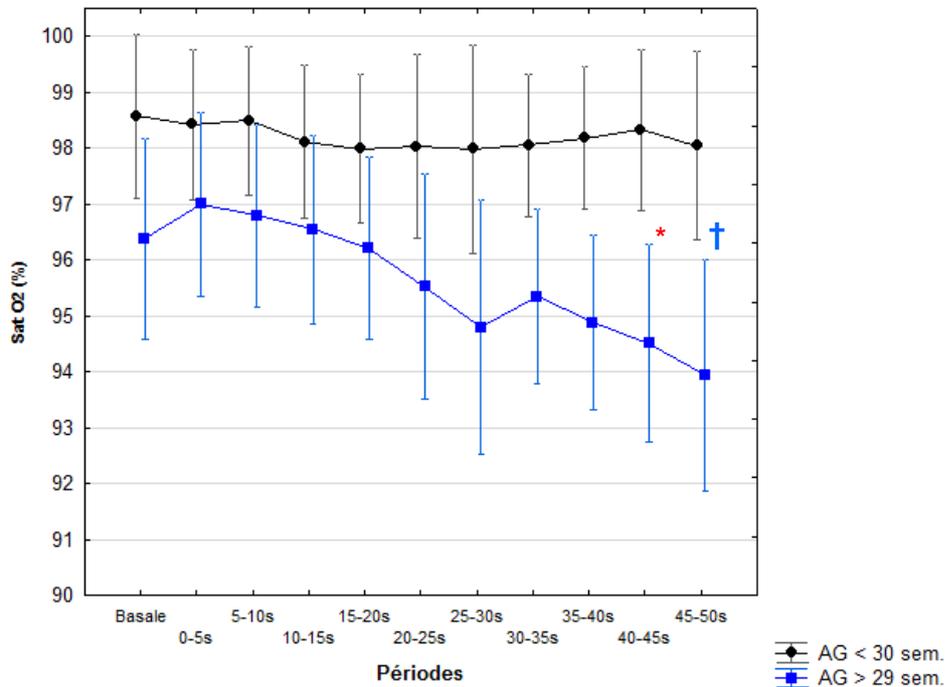


Figure 21: Variations de la SatO₂ selon l'AG pour la stimulation sonore F4500 en période B

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

Analyse post-hoc * $p < 0.05$ comparativement à la moyenne basale

† $p < 0.05$ comparativement à la période per-stimulation (0-5 sec)

Les variations d'oxygénation cérébrale sont globalement similaires au niveau frontal et temporal. Néanmoins, les variations de la rSO₂ F après un son pur de 500 Hz diffèrent selon l'AG ($F_{(10, 200)}=1.99$, $p= 0.036$). Cette différence semble due à une augmentation des valeurs par rapport à la moyenne basale plus importante chez les plus immatures comme l'indique la différence significative en analyse post-hoc pour les nouveau-nés de moins de 30 semaines entre la moyenne basale et la période entre 30-35 sec après le stimulus ($p=0.037$).

De même, au niveau temporel il semble exister une interaction entre la réponse mesurée pour F2500 et la maturité de l'enfant ($F_{(10, 190)} = 2.25, p=0.017$) mais sans qu'il soit possible de localiser la différence.

- *Impact de l'expérience auditive post-natale :*

L'expérience auditive post-natale représentée par un niveau d'exposition courte (< 8 jours) ou prolongée (≥ 8 jours) d'assistance respiratoire par CPAP ne semble pas modifier les réponses cardiaques mesurées. Les réponses respiratoires apparaissent identiques quelque soit la durée d'exposition à une ambiance d'intensité sonore élevée sauf pour la stimulation Papier en période A. Pour celle-ci, on observe une amplitude maximale de décroissance de la FR plus importante pour les enfants exposés à la CPAP moins de 8 jours comparativement à ceux l'étant de façon plus prolongée : -18.7 (± 11.1) vs -8.9 (± 6.8) cycles/min ($t_{[21]} = -2.65, p=0.015$).

Pour les variations de saturation systémique, on note plusieurs profils de réponse différents selon l'expérience auditive post-natale, notamment en période A pour les stimulations F500 ($F_{(10, 210)} = 2.44, p=0.009$), et F2500 ($F_{(10, 210)} = 2.81, p=0.003$) mais sans que l'on puisse localiser une différence. En revanche, on note une interaction forte entre les variations de saturation et la durée d'exposition à la CPAP ($F_{(10, 180)} = 3.71, p < 0.001$) sous la forme d'une chute de la saturation plus importante chez les nouveau-nés ayant une exposition courte (< 8 jours) à la CPAP comme le suggèrent les variations significatives par rapport à la moyenne basale, observées en analyse post-hoc 25-30 sec ($p=0.006$) et 45-50 sec ($p < 0.001$) après cette stimulation.

Pour l'oxygénation cérébrale, on ne note une différence de profils de réponses que pour les stimulations F500 entre 30 et 32 semaines d'APM, à la fois au niveau frontal

($F_{(10, 200)}=2,68$, $p=0.005$) et temporel ($F_{(10, 210)}=2,65$, $p=0.004$). La aussi, il n'est pas possible de localiser la différence en analyse post-hoc.

5.2.2.6 *Impact sur le bien-être de l'enfant*

La grande majorité des réactions témoignent d'un réflexe de défense avec accélération de la FC et décélération de la FR après une stimulation courte de 1 seconde. Cette réponse est observée pour toutes les fréquences de stimulation (sauf F500) et la stimulation multi-fréquentielle à l'une ou l'autre des tranches d'âge. En revanche pour F4500 (surtout) et F100 (à un moindre degré) après 34 semaines, nous observons une chute des saturations systémiques et cérébrales. Ces réponses soulignent un dépassement des mécanismes d'autorégulation et de maintien de l'homéostasie physiologique de l'enfant, à ces fréquences et à cet âge (fig. 21).

5.2.3 Etude du développement de la discrimination/reconnaissance de la voix maternelle avant le terme théorique

5.2.3.1 *Réactivité globale*

Pour tous les paramètres physiologiques et pour quasiment toutes les voix testées, sauf pour VAM₅ entre 30 et 32 semaines d'APM (pour la rSO₂ frontale), on n'observe pas de variations significatives à l'état basal entre les quatre périodes de 5 sec le constituant. De ce fait, les profils de variations des valeurs moyennes de tous les enfants ont été comparés à la moyenne des 4 périodes basales pour chaque paramètre évalué et pour chaque stimulation, à l'exception de la condition identifiée plus haut, pour laquelle cette comparaison n'a pas été réalisée. Les résultats de l'analyse des profils de variations, leur sens de variation et leur amplitude maximale sont détaillés, pour les paramètres présentant une variation significative, dans les tableaux 16 et 17, pour les enregistrements A et B respectivement.

De manière générale, on note une variation spécifique entre la période basale et les autres périodes en analyse post-hoc pour au moins un des 9 paramètres quantitatifs mesurés, pour toutes les stimulations vocales quelques soient leur durée. Ceci indique que les nouveau-nés grands prématurés ont la capacité de détecter l'ensemble de ces voix avant l'âge de 36 semaines d'APM.

Entre 30 et 32 semaines d'APM, de façon globale en considérant l'ensemble des paramètres testés, on note une réactivité surtout pour les voix de mères (VM ou VAM) et en particulier une réactivité accrue pour la voix maternelle d'une durée de 5 secondes (profils de réponse différents significatifs pour 2 paramètres comparativement à la période basale en ANOVA globale et en analyse post-hoc). Les stimulations VAM₅ et VAM₁ induisent des profils de réponse globale différents pour respectivement deux et un des paramètres testés. En revanche, la voix témoin, émotionnellement neutre, ne déclenche aucune réponse au profil de variation significatif comparativement à la période basale.

Entre 34 et 36 semaines d'APM, selon des critères identiques, on relève une réactivité pour l'ensemble des voix. Cette réactivité apparaît accrue quantitativement (nombre de paramètres présentant un profil de variation significatif plus important) pour les stimulations vocales VM₁ (3 paramètres dont deux aussi en post-hoc par rapport à la période basale), T₁ (2 paramètres y compris en analyse post-hoc comparativement à la période basale), VAM₁ (2 paramètres dont 1 en post-hoc comparativement à la période basale), VAM₅, T₅, VM₅ (une interaction significative en ANOVA pour un paramètre avec une différence significative en analyse post-hoc par rapport à la période de stimulation pour la dernière de ces stimulations).

Tableau 16: Profil de variation des moyennes des paramètres physiologiques et moteurs mesurés dans les 50 sec post-stimulation par rapport à l'état basal pour les stimulations vocales VM, VAM, T d'une durée de 1 et 5 secondes pour les enregistrements en période A (n= 23 enfants)

Paramètres	VM ₁		VM ₅		VAM ₁		VAM ₅		T ₁		T ₅	
	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation ANOVA	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)	Variation (ANOVA)	Amplit. M (+/- SD)
FC (batts./min)	Ns	-	↑ p = 0.031*	+ 6.1 (+/- 7.3)	↑ p = 0.034	+ 9.4 (+/- 8.7)	ns	-	ns	-	ns	-
FR (cycles./min)	Ns	-	ns	-	↓ p = 0.016	- 13.7 (+/- 9.7)	ns	-	ns	-	ns	-
SaO₂ (%)	Ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	↑↓ p = 0.067	+ 1,1 (+/- 1.1)	ns	-
rSO₂ F (%)	Ns	-	↑ p = 0.022*	+ 1.35 (+/- 1.75)	ns	-	↑ p < 0.001*	-	ns	-	ns	-
FTOE F (%)	Ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
rSO₂ T (%)	Ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
FTOE T (%)	Ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
Acti MS	Ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
Acti MI	Ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-

- ns: non significatif

- Amplit. M correspond à la moyenne des amplitudes maximales de variation par rapport à la moyenne basale dans les 50 sec succédant à la stimulation sonore.

- ↓, ↑, =: les flèches et le signe égal indiquent le sens de la variation observée. Les valeurs de *p* associées indiquent le niveau de significativité de l'ANOVA pour mesures répétées par rapport à la moyenne basale sur les 10 périodes lui succédant

- * indique qu'une variation significative des paramètres a été trouvée en analyse post-hoc (Test de Newman-Keuls) comparativement à l'état basal ou pendant la stimulation.

- les cases du tableau grisées indiquent la présence d'une variation significative à l'état basal.

Tableau 17: Profil de variation des moyennes des paramètres physiologiques et moteurs mesurés dans les 50 sec post-stimulation par rapport à l'état basal pour les stimulations vocales VM, VAM, T d'une durée de 1 et 5 secondes pour les enregistrements en période B (n= 21 enfants)

Paramètres	VM ₁		VM ₅		VAM ₁		VAM ₅		T ₁		T ₅	
	Variation ANOVA	Amplit. M (+/- SD)	Variation ANOVA	Amplit. M (+/- SD)	Variation ANOVA	Amplit. M (+/- SD)	Variation ANOVA	Amplit. M (+/- SD)	Variation ANOVA	Amplit. M (+/- SD)	Variation ANOVA	Amplit. M (+/- SD)
FC (batts./min)	↑ p = 0.049	+ 9.7 (+/- 9.6)	↓↑ p= 0.035*	+ 9.2 (+/- 9.0)	ns	-	↑ p = 0.04	+ 9.9 (+/- 6.9)	↑ p< 0.001*	+ 9.4 (+/- 10.1)	↑ p= 0.096	+ 9.9 (+/- 6)
FR (cycles./min)	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	↑↓ p = 0.076	+ 11.3 (+/- 11.8)
SaO ₂ (%)	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
rSO ₂ F (%)	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
FTOE F (%)	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-
rSO ₂ T (%)	ns	-	ns	-	↑ p = 0.035	+ 2.2 (+/- 2.3)	ns	-	ns	-	↓ p= 0.042	- 4.1 (+/- 4.4)
FTOE T (%)	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	↑ p = 0.07	+ 4.6 (+/- 3.6)
Acti MS	↑ p = 0.011	+ 18.45 (+/- 24.8)	ns	-	↑ p= 0.009*	+ 20.9 (+/- 25.7)	ns	-	↑ p= 0.009*	+ 10.3 (+/- 13.6)	ns	-
Acti MI	↑ p = 0.010*	+ 16.6 (+/- 26.6)	ns	-	- ns	-	ns	-	↑ p = 0.092	+ 25.3 (+/- 35.5)	ns	-

- ns: non significatif

- Amplit. M correspond à la moyenne des amplitudes maximales de variation par rapport à la moyenne basale dans les 50 sec succédant à la stimulation sonore.

- ↓, ↑, =: les flèches et le signe égal indiquent le sens de la variation observée. Les valeurs de *p* associées indiquent le niveau de significativité de l'ANOVA pour mesures répétées par rapport à la moyenne basale sur les 10 périodes lui succédant

- * indique qu'une variation significative des paramètres a été trouvée en analyse post-hoc (Test de Newman-Keuls) comparativement à l'état basal ou pendant la stimulation.

5.2.3.2 Nature des réponses induites

- *Réponses cardio-respiratoires :*

La modalité cardiaque est la plus réactogène avec majoritairement une accélération de la FC liée à l'activation du système nerveux autonome. Néanmoins, celle-ci est précédée d'un ralentissement initial de la FC correspondant ainsi à un réflexe d'orientation cardiaque lors de l'écoute par l'enfant de la voix maternelle (VM₅) en période B. Il existe peu de variations respiratoires significatives au décours des stimulations vocales. De plus, ces réponses sont contrastées. Souvent, on observe une augmentation de la FR (VM₁ et VM₅, VAM₅, T₁ et T₅ en période A ; VM₅, VAM₅ en période B), mais qui n'atteint pas la significativité. Le profil global de variations des FR pour les voix maternelles (VM₅ et VAM₅) en période B est présenté dans la figure 22. On observe une réponse biphasique pour la voix T₅ en période B avec une augmentation initiale suivi d'une diminution à la limite de la significativité. Finalement, on note une diminution importante et significative de la FR après exposition à la voix VAM₁ en période B. Quoiqu'elles soient ces réponses n'affectent pas l'hématose. Aucune modification significative de l'oxygénation systémique n'est relevée. L'unique tendance significative observée est d'ailleurs une augmentation de la SaO₂ entre 30 et 32 semaines lors de l'exposition à la voix T₅.

- *Réponses motrices :*

On ne reporte pas d'activation motrice significative en période A quelque soit la stimulation vocale envisagée. En revanche, à un âge plus avancé il existe une activation motrice significative, au niveau des membres inférieurs ($F_{(10, 190)}=2.65, p=0.005$) et surtout des membres supérieurs ($F_{(10, 210)}=5.76, p<0.0001$) pour toutes les voix prises isolément et de façon confondue après une exposition brève (figure 23 et 24). Elle ne persiste pas en cas d'écoute plus prolongée.

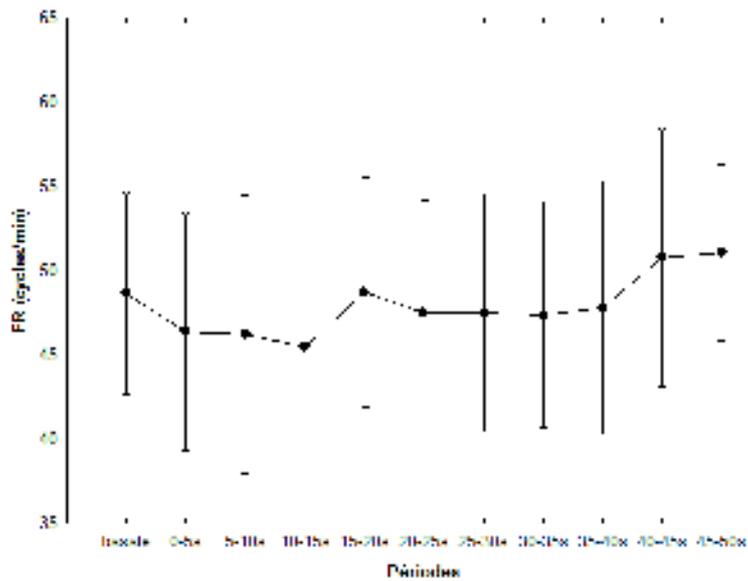


Figure 22: Variations de la FR après exposition aux voix maternelles (VM₅ et VAM₅ moyennées) en période B

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

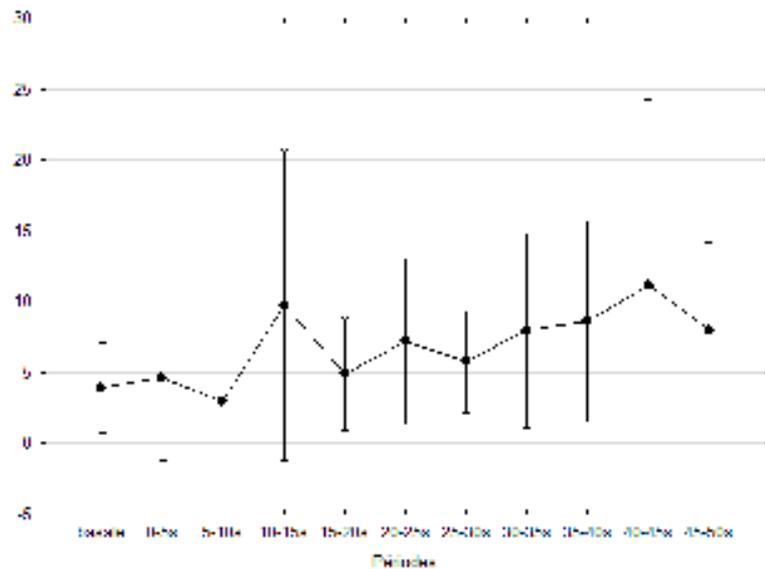


Figure 23: Variations actimétriques globales au niveau des membres inférieurs après exposition aux stimulations vocales pendant 1 s en période B

Les variations actimétriques sont représentées par les moyennes des valeurs brutes de VM₁, VAM₁ et T₁ aux différents temps de mesures

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

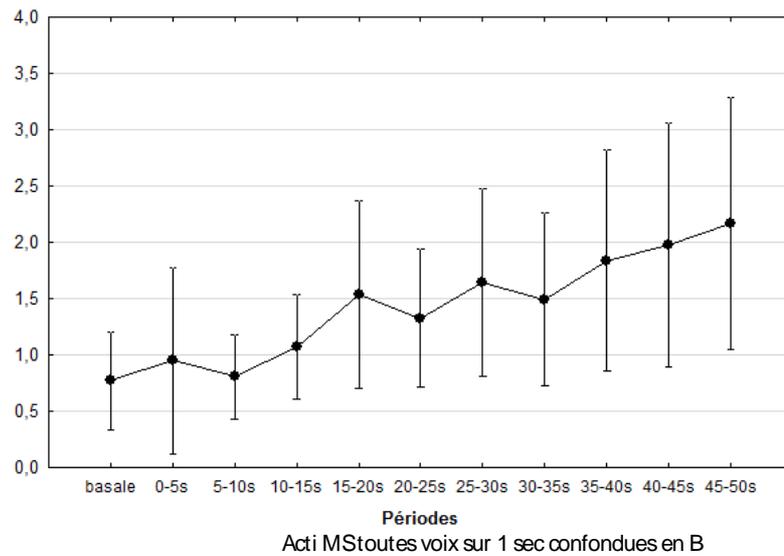


Figure 24: Variations actimétriques globales au niveau des membres supérieurs après exposition aux voix pendant 1 s (moyennes de VM_1 , VAM_1 et T_1) en période B.

Les variations actimétriques sont représentées par les moyennes des racines carrées des valeurs brutes de VM_1 , VAM_1 et T_1 aux différents temps de mesures.

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

- *Activations cérébrales :*

De manière générale, on observe peu de variations de l'oxygénation cérébrale après les stimulations vocales aussi bien au niveau des aires frontales que temporales dans les conditions des mesures moyennées sur 5 sec. Entre 30 et 32 semaines, seule l'écoute de la voix maternelle pendant 5 secondes, induit une réponse hémodynamique cérébrale frontale avec une augmentation de la rSO_2 . Cette réponse est isolée et ne s'accompagne pas de variations de la FTOE ni d'une variation identique au niveau du cortex auditif. A cet âge d'ailleurs, aucune variation significative de la rSO_2 n'est notée au niveau du cortex auditif. Un profil de réponse similaire existe pour la stimulation VM_5 , mais celui-ci est difficile d'interprétation du fait des variations importantes de la rSO_2 mesurée à l'état basal (augmentation progressive).

En période B, aucune variation hémodynamique significative n'est notée au niveau frontal. En revanche, on observe de telles variations au niveau temporal pour des voix auxquelles l'enfant n'a jamais été exposé (VAM et T). Ces dernières sont cependant inconstantes. Elles n'existent par pour VAM₅ et T₁ mais pour VAM₁ et T₅. Pour cette dernière voix émotionnellement neutre, on observe une diminution de la rSO₂ et une tendance à une augmentation de la FTOE suggérant une activation cérébrale au niveau du cortex auditif au décours de cette stimulation (figure 25).

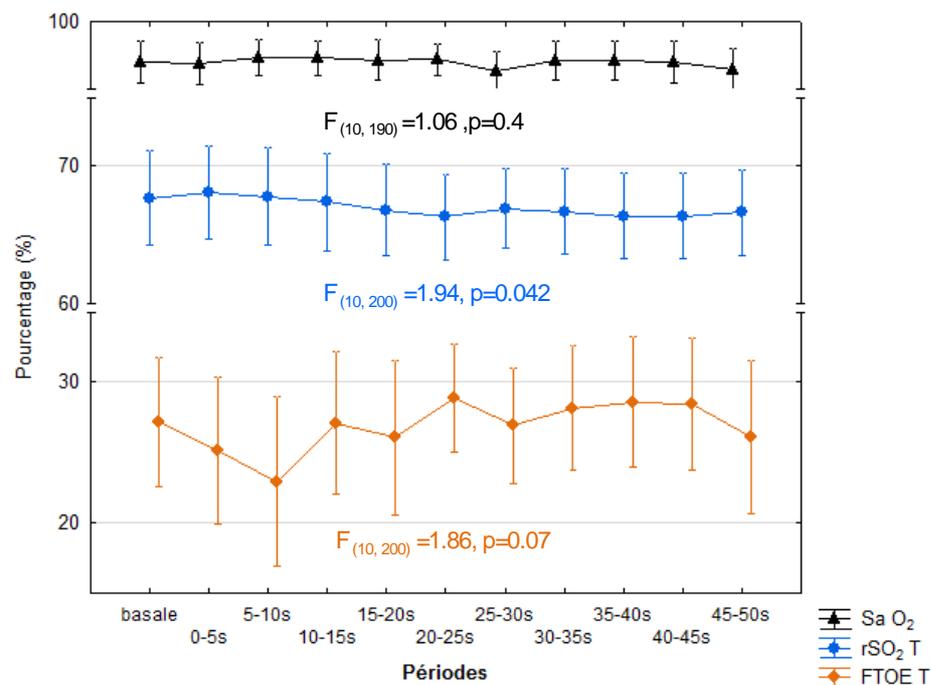


Figure 25: Variations de l'oxygénation systémique et cérébrale après exposition à la voix T₅ en période B

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

Aucune différence significative en analyse post-hoc

5.2.3.3 *Impact de la durée de la stimulation vocale sur la réactivité*

Il est difficile d'évaluer l'impact de la durée des stimulations vocales entre 30 et 32 semaines d'APM, car on ne relève pas de réactivité significative pour un même type de voix pour les deux durées. En revanche cela est possible en période B, où l'on note une variation significative de l'un au moins des paramètres. L'exposition brève induit une activation motrice non présente pour une durée d'exposition plus longue.

5.2.3.4 *Impact de la nature de la voix et maturation de la discrimination de la voix maternelle*

On observe une réactivité différente selon la nature des voix avec notamment une réactivité unique à l'écoute de la voix maternelle pendant 5 sec comparativement aux autres voix. En période A, c'est la seule stimulation vocale à induire une accélération significative de la FC associée à une augmentation significative de la $rSO_2 F$ (toutes deux significatives en analyse post-hoc comparativement à la période basale). En période B, la réponse cardiaque d'orientation est spécifique de VM₅. On observe ainsi une évolution du profil de réponse cardiaque pour VM₅ entre ces deux périodes (figure 26) qui tend globalement à être différent ($F_{(10, 200)}=1.66, p=0.09$) avec de nombreuses différences en analyse post-hoc comparativement à la période de décélération (0-5s) notée en période B.

Le profil de réponse pour cette voix est significativement différent de ceux observés pour VAM₅ et T₅, y compris en analyse post-hoc (figure 27). Cette décélération cardiaque per stimulation est observée chez 15 nouveau-nés parmi les 21 testés à cette période. Elle atteint une valeur moyenne de 2.7 (IC 95%, -0.3 à 5.7) battements/min sur la totalité des 21 enfants et de 5.2 (IC 95%, 1.8 à 8.5) si l'on fait la moyenne uniquement sur les 15 enfants qui la présentent.

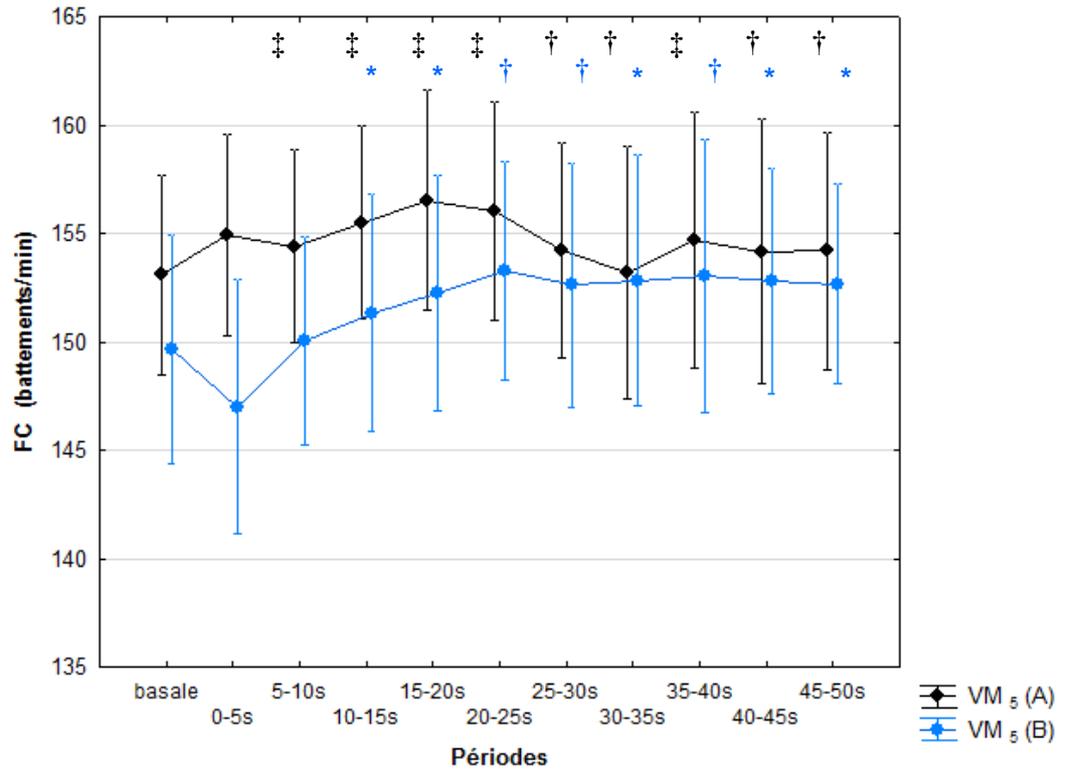


Figure 26: Variations de la FC après exposition à la VM₅ en période A et B

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

Analyse post-hoc * $p < 0.05$ comparativement à VM₅ en période per-stimulation (0-5 sec)

† $p < 0.01$ comparativement à VM₅ en période per-stimulation (0-5 sec)

‡ $p < 0.001$ comparativement à VM₅ en période per-stimulation (0-5 sec)

Les couleurs indiquent la période pour laquelle l'analyse post-hoc est significative (**A** ou **B**)

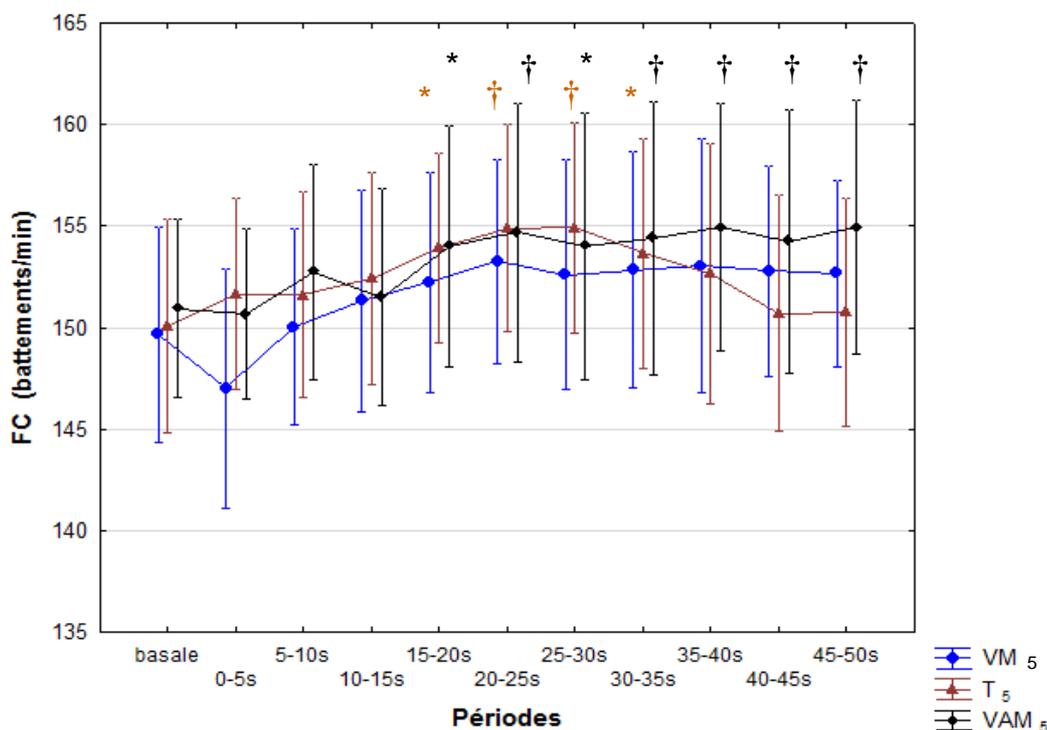


Figure 27: Variations de la FC selon la nature des voix en période B

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

Analyse post-hoc * $p < 0.05$ comparativement à VM_5 en période per-stimulation (0-5 sec)

† $p < 0.01$ comparativement à VM_5 en période per-stimulation (0-5 sec)

Les couleurs indiquent la nature de la voix pour laquelle l'analyse post-hoc est significative (T_5 ou VAM_5)

5.2.3.5 Déterminants de la réactivité spécifique à la voix maternelle

Nous avons évalué le possible impact du sexe de l'enfant, de la durée d'exposition *in utero* à la voix maternelle, de l'expérience auditive post-natale au moment des enregistrements (de sa durée, de l'impact des bruits environnementaux intenses et de l'exposition post-natale à la voix de la mère) sur les réponses observées lors de l'écoute de la voix maternelle. Pour ce faire, nous avons comparé l'ensemble des profils de réponses cardiaques après l'écoute de la voix maternelle pendant 5 sec pour chaque période d'enregistrement, entre les garçons et les filles, les nouveau-nés d'AG >29 semaines d'AG et < 30 semaines d'AG. Pour appréhender l'effet de l'expérience auditive post-natale, la comparaison a porté sur les nouveau-nés ayant bénéficié d'une assistance par CPAP brève vs prolongée, ceux ayant une durée de vie post-natale plus

courte ou plus longue et finalement ceux ayant bénéficié de séances de peau à peau avec leur mère et/ou de visites de leur part rares ou nombreuses.

- Impact du sexe de l'enfant :

Les réponses cardiaques des filles et des garçons à l'exposition à la VM₅ n'apparaissent pas significativement différentes, ni en période A, ni en B. Toutefois, entre 30 et 32 semaines d'APM le profil global de réponses tend à être différent ($F_{(10, 210)} = 1.72, p=0.077$) sans qu'il soit possible de localiser cette différence en analyse post-hoc.

- Impact de l'AG du nouveau-né:

La durée de l'exposition *in utero* à la voix maternelle, évaluée par l'AG à la naissance, ne semble pas modifier les profils de réponses cardiaques ni en période A ni période B.

- Impact de l'expérience auditive post-natale :

- Séances de peau à peau et visites maternelles : Le recueil systématique du nombre total de « peau à peau » réalisés entre la mère et l'enfant jusqu'à l'enregistrement en période B, a permis de distinguer deux groupes d'enfants : faiblement (≤ 10 peau à peau) et plus fortement (> 10 peau à peau) exposés à la voix maternelle hors de l'incubateur. Les profils de réponses cardiaques sont tout à fait similaires en période B ($F_{(10, 190)} = 0.83, p=0.60$) avec pour cette dernière une décélération cardiaque d'orientation per stimulation dans les deux populations d'enfants. L'application du même raisonnement avec le nombre de peau à peau jusqu'à l'enregistrement A aboutit aux mêmes conclusions ($F_{(10, 210)} = 0.39, p= 0.95$). De même, si l'on considère le nombre total de visites et que l'on distingue deux groupes (peu de visites ≤ 45 [n=11], et visites plus nombreuses > 45 [n=12]), on ne trouve aucune différence dans le profil de réponses observées à cette période ($F_{(10, 190)}$

= 0.43, $p= 0.93$) entre ces deux populations d'enfants différents par leur nombre de rencontre avec leur mère

○ Durée d'assistance respiratoire par CPAP : La durée d'exposition à une ambiance sonore d'intensité élevée (assistance respiratoire par CPAP < 8 jours [n=10] ou \geq à 8 jours [n=13]) ne modifie pas le profil de réponse cardiaque pour l'enregistrement A ($F_{(10, 210)}= 0.61, p = 0.80$). En revanche, on observe des profils très différents de réponses cardiaques lors des enregistrements après 34 semaines entre ces deux sous groupes ($F_{(10, 190)}= 3.33, p < 0.001$) avec la présence d'un reflexe d'orientation uniquement dans le groupe des nouveau-nés assistés par CPAP un nombre médian de 19 [9-31] jours (n=10) comparativement à ceux l'ayant été 3[0-7] jours (n=13) comme l'illustre la figure 28 .

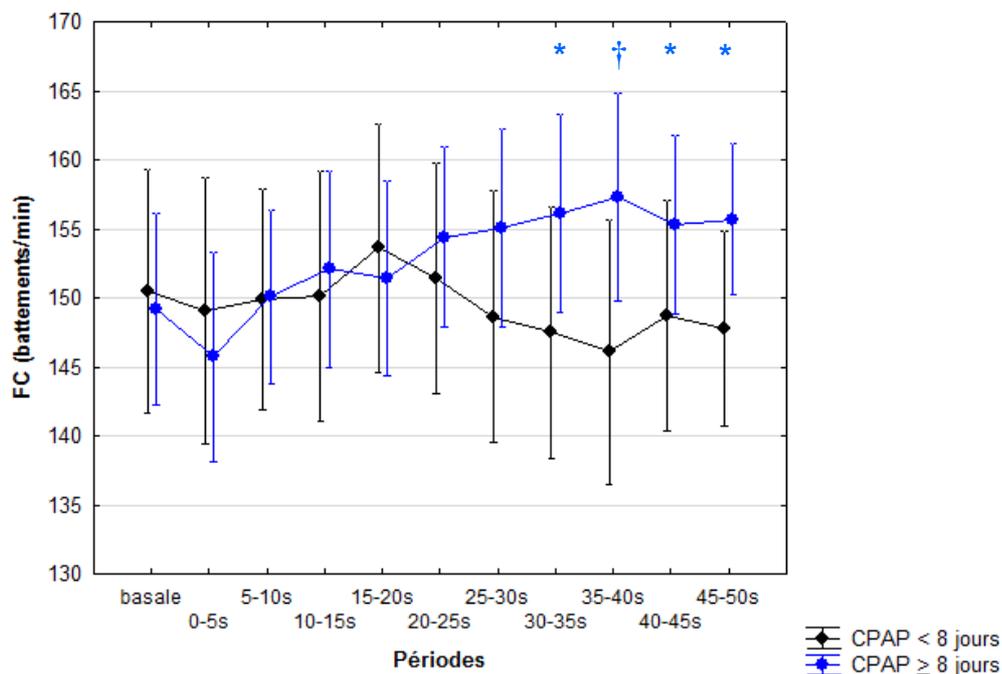


Figure 28: Variations de la FC pour VM₅ en période B selon la durée de l'assistance respiratoire par CPAP

Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%.

Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations

Analyse post-hoc * $p < 0.05$ comparativement à **CPAP \geq 8 jours** en période per-stimulation (0-5 sec)

† $p < 0.01$ comparativement à **CPAP \geq 8 jours** en période per-stimulation (0-5 sec)

○ Durée de vie post-natale : La durée globale de l'expérience auditive aérienne post-natale semble aussi influencer le profil de réponse cardiaque en période B. Celui-ci tend à être significativement différent ($F_{(10, 190)}=1,82, p = 0.060$) entre le groupe d'enfant ($n = 12$) ayant un âge post-natal < 35 jours (médiane 31[22-34] jours) et le groupe ($n = 9$) de ceux ayant une durée de vie postnatale ≥ 35 jours (médiane 43[38-48] jours). On observe la présence d'un réflexe d'orientation significatif en analyse post-hoc uniquement pour les nouveau-nés ayant une durée de vie post-natale plus longue (figure 29).

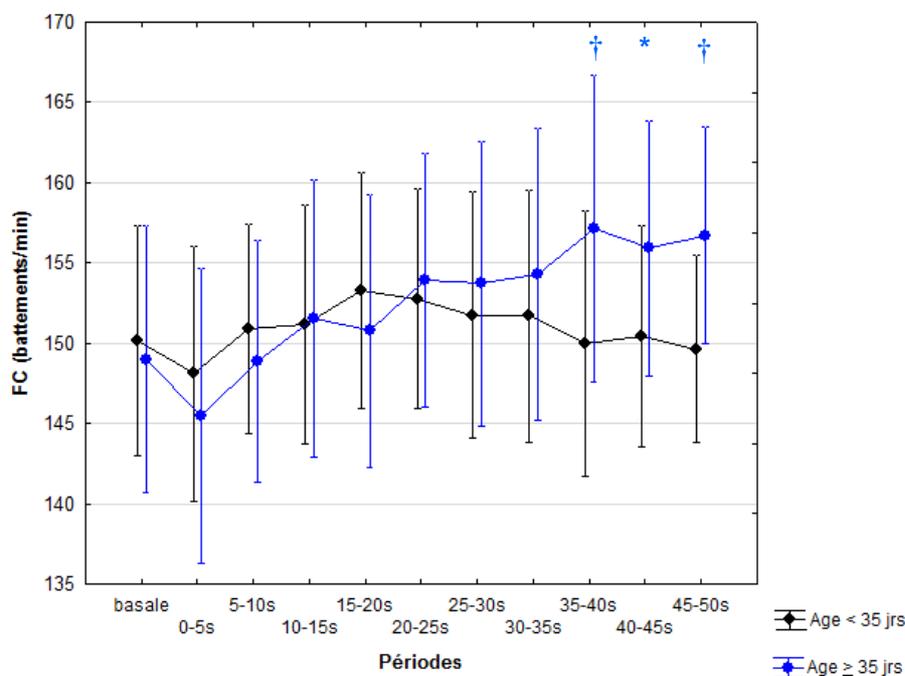


Figure 29: Variations de la FC pour VM₅ en période B selon la durée de vie post-natale. Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%. Basale correspond à la moyenne des 4 périodes basales avant les stimulations. Analyse post-hoc * $p < 0.05$ comparativement à **Age > 35 jours** en période per-stimulation (0-5 sec) † $p < 0.01$ comparativement à **Age > 35 jours** en période per-stimulation (0-5 sec)

5.2.3.6 Impact sur le bien-être de l'enfant

L'exposition à des stimulations vocales, dans le contexte de notre étude, n'entraîne aucune diminution de la saturation systémique et rarement une diminution de la saturation régionale cérébrale en oxygène. Seule l'exposition à une voix

émotionnellement neutre (T_5) peut entre 34 et 36 semaines d'APM aboutir à une diminution de la $rSO_2 T$. Ainsi de manière globale, l'écoute de voix féminines, en particulier celles utilisant une intonation « motherese », ne semble pas altérer le bien-être physiologique des nouveau-nés. En revanche une exposition courte aux voix (1 sec) chez des nouveau-nés en phase de SA, entraîne une activation motrice conséquente en période B dont l'impact sur le bien être de l'enfant et notamment de changements de stade de veille-sommeil restent à préciser.

5.2.4 Discussion

En résumé, dans cette deuxième étude, nous avons évalué la sensibilité auditive des nouveau-nés à des stimulations sonores de nature et d'intensités calibrées similaires à celles qu'ils rencontrent dans leur environnement « écologique ». Cette approche expérimentale complémentaire a permis d'examiner d'autres aspects de leurs performances auditives (impact de la fréquence sonore et de la durée du stimulus, de la valence émotionnelle/affective des stimuli sonores liés aux voix humaines pour des stimuli choisis pour leur pertinence écologique et délivrés avec une intensité calibrée de 10 dBA au-dessus du bruit ambiant). Celles-ci n'avaient jusqu'alors pas été examinées en contrôlant à la fois les interférences possibles de stimulations dans d'autres modalités sensorielles, le stade de veille sommeil de l'enfant per-stimulation, et l'intensité sonore exacte de délivrance des sons au sein de l'incubateur. Notre évaluation a reposé sur une analyse de la réactivité physiologique, cérébrale et motrice des enfants à ces stimulations. De plus, nous avons réalisé un suivi longitudinal de leur maturation auditive (répétition des évaluations à deux âges post-menstruels différents pour chaque enfant séparées de 2 à 4 semaines).

Les résultats obtenus en totalité auprès de 21 enfants, permettent, d'une part, de confirmer nos premières observations :

- Les nouveau-nés grands prématurés entendent des stimulations sonores variées avec un seuil différentiel de 10 dBA au-dessus du bruit ambiant de leur incubateur et ce dès 30 semaines d'APM comme l'atteste leur réactivité autonome à ces stimulations.

- Les variations des paramètres physiologiques standards sont des indicateurs pertinents et sensibles de cette réactivité. En particulier, l'analyse de la réactivité cardiaque est un outil fin de discrimination.

- Le grand prématuré réagit de façon distincte aux stimulations sonores liées aux voix humaines et aux sons artificiels qu'il est à même de discriminer comme le suggèrent les modifications différentes des paramètres respiratoires (surtout) et cardiaques (pour la voix maternelle uniquement) en réponse à ces deux types de stimulations.

- L'impact sur le bien être physiologique de l'enfant de stimulations sonores non vocales et vocales est contrasté. On identifie un effet négatif avéré des premières dans certaines fréquences qui est absent voire beaucoup plus modéré pour les secondes. Certaines stimulations sonores artificielles peuvent altérer le bien être physiologique (chute de l'oxygénation systémique et cérébrale) de l'enfant. En particulier, les effets de l'écoute brève de sons de fréquences élevées de 4500 Hz sont particulièrement délétères.

D'autre part, cette étude dans son ensemble, permet d'acquérir des connaissances inédites sur l'ontogenèse des capacités auditives des nouveau-nés. Elles portent sur :

- ***Le champ spectral de perception et la résolution auditive fréquentielle***

- La sensibilité auditive des enfants grands prématurés est initialement accrue dans les fréquences moyennes basses de l'ordre surtout de 500 Hz. A partir de 30 semaines d'APM, il existe une réactivité pour des fréquences de sons purs allant de

100 à 2500 Hz et des sons multi-fréquentiels. Nos données attestent que la palette de fréquences sonores auxquelles réagit l'enfant s'élargit avec le temps. Cette évolution permet, à partir de 34 semaines d'APM, une réactivité pour des sons compris dans un champ spectral s'étendant de 100 Hz à 4500 Hz.

- Il existe avec le temps une diminution de la réactivité autonome à des fréquences initialement fortement réactogènes comme le suggèrent l'absence de persistance à 34 semaines d'APM d'une réactivité autonome observée entre 30-32 semaines d'APM pour 500 Hz. Cette évolution pourrait relever d'une habitude

- ***La perception et la discrimination des voix humaines féminines par l'enfant***

- Dès 30 semaines d'APM, il existe une réactivité spécifique pour les voix humaines utilisant le langage « motherese » qui atteste leur perception. Après 34 semaines, on relève une sensibilité à l'ensemble des stimulations vocales testées dont témoignent les variations de différents paramètres.

- On note un attrait particulier et une orientation spécifique pour la voix de la propre mère de l'enfant. Entre 30 et 32 semaines d'APM, les réactivités cardiaques et cérébrales frontales significatives observées uniquement pour VM₅ atteste des capacités de détection de celle-ci. Après 34 semaines d'APM, nous montrons, de façon inédite, la présence d'habiletés discriminatives pour la voix maternelle (réflexe d'orientation cardiaque spécifique déclenché par l'écoute de cette voix par l'enfant) comparativement à la voix d'une autre mère (composante émotionnelle similaire) et celle d'une autre femme (émotionnellement neutre) pour des stimuli d'une durée de 5 secondes.

- ***L'activation cérébrale consécutive aux stimulations sonores***

On met en évidence grâce aux techniques de NIRS, une activation cérébrale (variation significative de la rSO₂ et augmentation de la FTOE) au niveau du cortex

auditif pour des sons purs de 500 Hz entre 30 et 32 semaines d'APM et possiblement pour une voix émotionnellement neutre entre 34 et 36 semaines. Pour un certain nombre d'autres stimulations (4500 Hz surtout mais aussi 100 Hz) on observe une diminution de la rSO₂ au niveau frontal et/ou temporal accompagnant une désaturation systémique. Pour d'autres stimulations les réponses sont inconstantes et/ou incomplètes.

- ***Les déterminants de la réactivité***

Certains paramètres liés au sujet semblent influencer la réactivité observée.

- Le sexe de l'enfant joue un rôle mineur même si des désaturations systémiques plus profondes sont observées chez les garçons avec certains sons purs. En revanche, les réponses aux voix sont semblables pour les deux sexes.

- La réactivité des enfants étant évaluée à des APM déterminés, de façon logique, nous trouvons que le degré de maturation de l'enfant à la naissance influe lui aussi modérément sur les réponses observées. Néanmoins, il modifie certaines réponses physiologiques pour des sons purs parmi les plus réactogènes (réponses cardiaques plus amples et désaturations plus intenses en cas d'AG plus élevé). A l'inverse certaines variations de l'oxygénation cérébrale sont présentes principalement chez les enfants les plus immatures. En revanche la réactivité aux voix féminines n'est pas modifiée par l'AG qui pourtant indique la durée d'exposition à la voix maternelle in utero.

- L'expérience auditive post-natale semble finalement être la plus déterminante. Ainsi, l'exposition à un niveau d'intensité sonore élevée, liée au mode d'assistance respiratoire le plus bruyant (CPAP), semble à même de modifier les réponses physiologiques. Une exposition brève à un bruit de fond compris entre 57 et 62 dBA, conduit à des réponses respiratoires et des variations de SaO₂ plus intenses pour certains sons purs. A l'inverse, le réflexe d'orientation vers la voix maternelle est

plus présent chez les enfants exposés plus longtemps aux niveaux sonores de la CPAP. Néanmoins cette caractéristique (CPAP prolongée) est aussi liée à une durée d'expérience auditive aérienne post-natale plus longue, qui a elle aussi les mêmes effets sur le réflexe d'orientation cardiaque. De façon surprenante, la présence ou non d'un réflexe d'orientation cardiaque n'apparaît pas corrélée avec le degré d'exposition post-natal à la voix maternelle (nombre de peau à peau et de visites avec/de la mère). Nos données ne supportent ainsi pas directement l'hypothèse que cette réponse cardiaque caractéristique, témoignant d'une attention particulière pour la voix maternelle, soit influencée par la durée de l'expérience auditive avec la voix maternelle. Cependant, nous n'avons pas mesuré le temps de parole et le nombre de mots prononcés par la mère à l'enfant durant les visites. Il est donc possible que les marqueurs que nous avons retenus ne reflètent pas réellement le degré d'exposition à la voix maternelle. De plus, notre analyse en sous-groupe menée avec des effectifs limités ne permet pas de conclure sur ce point.

Pour finir, en dehors de la fréquence du son et de la nature de la voix, d'autres paramètres liés au stimulus sonore influencent la réactivité observée. C'est le cas de la durée du stimulus pour les voix humaines.

VI- DISCUSSION GENERALE

L'ensemble de notre travail permet d'aborder de manière transversale plusieurs aspects de l'expérience et de la sensibilité auditive des nouveau-nés grands prématurés.

6.1 Environnement nosocomial acoustique : un milieu atypique

Les mesures environnementales réalisées pendant nos études confirment que les nouveau-nés grands prématurés sont exposés à des bruits de survenue imprédictible, de hautes fréquences (Livera et al., 2008) et intenses (Benini et al., 1996; Philbin, 2000; Williams et al., 2007; Lasky and Williams, 2009) avec des pressions sonores qui excèdent de façon importante et fréquente la limite de 45 dBA fixée par les recommandations de la Société Américaine de Pédiatrie (AAP, 1997). Nos résultats procurent des données supplémentaires en montrant que les enfants sont exposés chaque heure à de nombreuses variations sonores. Cette exposition répétée aux stimulations auditives nosocomiales s'ajoutent aux nombreux stimuli expérimentés par le nouveau-né dans d'autres modalités sensorielles : nociceptive et somesthésique (Carbajal et al., 2008), olfactive (Schaal et al., 2004; Kuhn et al., 2011a), et visuelle (Lasky and Williams, 2009). Au vu des occurrences de PSs que nous observons en dehors des soins directs à l'enfant, et comparativement aux fréquences d'exposition rapportées dans ces études pour les autres modalités sensorielles, il apparait que le système auditif du nouveau-né prématuré est sollicité de façon prépondérante au sein de l'environnement hospitalier. Cela contribue donc à la création d'un environnement sensoriel fortement atypique pour ces enfants (Lickliter, 2000a, b; Philbin et al., 2000). Cette caractéristique atypique est surtout vraie pour les fréquences sonores (fondamentales ou harmoniques) liées aux sons produits par différents matériels de soins ou de surveillance. Ces dernières peuvent atteindre des fréquences élevées jusqu'à 6500 Hz. Cela et les niveaux

d'intensité atteints peuvent particulièrement entraver la perception de signaux sonores physiologiques d'origine maternelle, en particulier l'écoute par l'enfant de la voix de sa propre mère.

6.2 Capacités de détection et de discrimination des stimulations sonores environnementales par les nouveau-nés prématurés

6.2.1 Seuils différentiels de perception

Nous avons observé qu'à partir de 28 semaines d'APM, les nouveau-nés réagissent au niveau comportemental et physiologique à des signaux auditifs émergeant du bruit de fond de leur milieu naturel (intensités moyennes de 50 et 59 dBA Leq, selon le mode d'assistance respiratoire) avec un RSB minimal de 5-10 dBA. De manière expérimentale, nous avons confirmé que les enfants grands prématurés réagissent, dès un APM de 30 semaines, à des stimulations sonores de 10 dBA de RSB au dessus du bruit ambiant.

Des évaluations des changements au cours du développement des seuils de perception d'un signal sonore dans un bruit de fond ont été réalisées chez le nourrisson. Elles ont montré que ces capacités étaient d'autant plus fines que l'enfant était familiarisé avec le stimulus, comme par exemple la voix maternelle (Barker and Newman, 2004). Elles ont aussi mis en évidence que ces seuils étaient : i) plus élevés que le RSB minimal déclenchant une réponse de l'enfant prématuré dans notre première étude ; ii) variables selon la fréquence des sons ; iii) d'environ 6 à 20 dB plus élevés que ceux de l'adulte. L'une incluant des nourrissons de 6 à 7 mois d'âge démontre que ces seuils décroissent progressivement avec l'âge (Schneider et al., 1989). L'autre en réévaluant l'«effet cocktail party» chez l'enfant, a montré que des nourrissons sont capables de reconnaître leur prénom, parmi d'autres prénoms, prononcés dans un bruit

de fond (brouhaha de voix humaines) à partir d'un seuil de 10 dBA de RSB à 5 mois d'âge (Newman, 2005). Ces études ne remettent donc pas en cause nos conclusions car elles ont reposé sur des méthodes de détermination de seuil plus exigeantes. Dans la première étude citée la tâche consistait à localiser la source sonore cible. L'analyse du seuil de perception de la deuxième impliquait une analyse fine et une discrimination de stimuli langagiers. Par ailleurs, nos résultats sont en accord avec les connaissances sur le développement anatomique et fonctionnel du système auditif. Plusieurs études déjà citées (cf chapitres 2.3.2 et 2.3.2), ont montré que le système auditif est fonctionnellement mature dès des âges post menstruels de 30 (Morlet et al., 1995) voire 28 semaines dans les fréquences moyennes (Chabert et al., 2006) en utilisant des OEA. De même, l'utilisation de techniques des PEA du tronc cérébral, situe cette maturité fonctionnelle à 28 semaines voire 26-27 semaines (Lary et al., 1985; Rotteveel et al., 1987c; Ponton et al., 1996). Le système auditif est même considéré comme fonctionnel à partir de 25 semaines d'AG (Hall, 2000). D'autres données, par ailleurs, montre que les OEA synchronisées peuvent être altérées par le bruit ambiant avec une disparition des OEA de plus faibles amplitudes lorsque le bruit de fond est plus intense (Morlet et al., 2000). Une évaluation correcte de seuils perceptifs doit donc tenir compte du bruit de fond.

Ces habiletés perceptives auditives contribuent largement à permettre au nouveau-né, même très grand prématuré, d'atteindre un niveau de conscience basique et de perception minimale de son environnement et de ses variations (Lagercrantz and Changeux, 2009). Elles représentent un tout premier pas vers la conscience de soi qui s'installe bien après la naissance en plusieurs étapes chronologiques (Rochat, 2003, 2011)

6.2.2 Nature de la réactivité à l'environnement acoustique nosocomial attestant de la détection et de la discrimination

Nos résultats montrent que les nouveau-nés grands prématurés réagissent à des stimulations sonores spontanées dans leur environnement hospitalier (dès un RSB de 5/10 dBA) et/ou délivrées expérimentalement à 10 dB au-dessus du bruit ambiant. Selon les préceptes psychophysiques, la présence de réponses comportementales et physiologiques significatives, par rapport à la période basale précédent une stimulation témoigne des capacités de détection par l'enfant de cette stimulation. L'existence de réponses distinctes pour des stimulations différentes atteste d'une capacité de l'enfant à les discriminer. Nos observations témoignent donc des capacités de détection et de discrimination auditive de ces stimulations par l'enfant grand prématuré.

Comment ces nouveau-nés réagissent-ils aux stimulations sonores environnementales? De manière générale, les principales réponses physiologiques sont représentées par une augmentation de la FC et une diminution de la FR et de la SaO₂. Leur nature et leur moment de survenue (début rapide pendant les 20 s suivant le PS) suggèrent : i) une réponse réflexe prenant origine au niveau du tronc cérébral comme cela a été montré pour la réactivité cardiaque aux sons du fœtus (Joseph, 2000) et ii) une réaction (défensive) de stress, similaire à celles enregistrées dans cette population pour des stimuli d'intensité sonores plus élevées (Vranekovic et al., 1974; Lagercrantz et al., 1990; Wharrad and Davis, 1997; Williams et al., 2009). Ce dernier aspect est souligné plus avant par la sudation émotionnelle observée après des PSs d'intensité sonore voisine, connue pour refléter une activation du système sympathique en réponse à un évènement stressant (Salavitabar et al., 2010).

A coté de ces « réflexes défensifs » rencontrés majoritairement pour les bruits artificiels hospitaliers ou les sons purs de fréquences extrêmes dans les basses et les hautes fréquences, on observe des réactions que l'on pourrait qualifier d' « approche » par opposition aux précédentes et selon la terminologie de la théorie synactive du

développement fondant le programme NIDCAP (Als, 1982). Elles sont déclenchées essentiellement par les stimulations vocales (Philbin and Klaas, 2000b). Dans la forme la plus complète, nous observons au niveau physiologique, une augmentation de la fréquence respiratoire et un réflexe d'orientation cardiaque sans variation négative de l'oxygénation systémique. Nous notons un effet respiratoire identique pour certaines voix humaines dans nos deux études. L'effet stimulant respiratoire d'une entrée sensorielle à valence hédonique positive est connu pour plusieurs modalités sensorielles : tactile (Kattwinkel et al., 1975), auditive (Fifer and Moon, 1994) et olfactive (Marlier et al., 2001). L'utilisation de cet effet a été suggérée pour prévenir et traiter les apnées de la prématurité (Marlier et al., 2005; Gaugler et al., 2007; Doheny et al., 2012).

Nous notons une décélération cardiaque per-stimulation pour VM₅ après 34 semaines d'APM. Nous émettons l'hypothèse que cette réponse est un réflexe cardiaque d'orientation (« orienting reflex ») spécifique pour la voix maternelle qui est un stimulus particulièrement attractif pour l'enfant. En effet, ce réflexe est une diminution de la FC débutant dès les premières secondes d'une stimulation sonore. Il est interprété comme une réponse attentionnelle pour un stimulus nouveau ou un stimulus d'intérêt particulier pour l'enfant comme justement l'orientation pour la voix de sa mère (Sokolov, 1963, 1990; Vila et al., 2007). Ces deux facteurs « déclenchants » du réflexe d'orientation (nouveau et attrait pour une stimulation familière) sont souvent distingués. Dans le modèle adulte de traitement de l'information de Sokolov, ce réflexe d'orientation pour être distingué d'un réflexe de défense, doit répondre à trois critères : i) non spécificité et indépendance de la qualité du stimulus ; ii) non spécificité lié à l'intensité du stimulus ; iii) extinction sélective de la réponse après des présentations répétées. (Sokolov, 1963). Il est une condition essentielle pour les apprentissages. Tous ces critères ne sont pas remplis pour la réaction que nous observons. Mais la

décélération cardiaque notée dans notre expérience 2 est similaire à celle relevée chez le fœtus de 36 à 39 semaines d'AG pour des stimuli vocaux (Lecanuet et al., 1992) : diminution moyenne de la FC de 3.39 battements/min et diminution de 4.83 battements/min d'amplitude maximale moyenne) dans les premières secondes suivant le début du stimulus vs diminution de 2.7 à 5.2 battements/min dès le début de l'exposition à VM₅ dans notre étude. Or l'interprétation psycho-biologique donnée à cette décélération par les auteurs a été celle d'un réflexe d'orientation cardiaque. De plus, notre réponse est proche de la diminution moyenne de la FC (d'environ 2 battements/min) suscitée chez des fœtus à terme par l'exposition à une comptine récitée à voix haute par leur mère tous les jours pendant les 4 dernières semaines de la grossesse (DeCasper et al., 1994). Le réflexe d'orientation et les facteurs qui le modifient ont été beaucoup étudiés chez le fœtus proche du terme (Lecanuet et al., 1992; Lecanuet et al., 2000). Il varie en fonction de l'intensité du stimulus : présence pour des intensités faibles à moyennes et remplacement par une tachycardie (de stress) lorsque l'intensité augmente (Groome et al., 1997). Il est plus modifié par la structure temporelle du son que par sa complexité fréquentielle. Il est ainsi plus marqué et accentué en cas de sons discontinus par rapport à des sons continus (Groome et al., 2000). Il est plus fréquent en phase de SC qu'en SA mais quand il est présent, la décélération observée est plus profonde en SA qu'en SC (Groome et al., 1999). Il a été évalué chez le nouveau-né à terme (Clifton et al., 1968; Clarkson and Berg, 1983; Fifer and Moon, 1994). Il apparaît corrélé avec des patterns électro-physiologiques particuliers chez l'adulte (Simons et al., 1998) et le jeune nourrisson (Kushnerenko and Johnson, 2010). Il est déclenché chez le nouveau-né préférentiellement par les sons de larges bandes de fréquences alors que ce n'est pas le cas chez l'adulte. Il est cependant aussi déclenché par le caractère inhabituel et nouveau du stimulus comme chez l'adulte mais après une latence plus longue que chez ce dernier (Kushnerenko et al., 2007).

Différentes composantes neurophysiologiques précoces et plus tardives sont associés à ces réactions. Ce réflexe d'orientation peut exister chez le jeune nourrisson anencéphale, témoignant ainsi de la possibilité de son existence à un niveau sous cortical (Graham et al., 1978). Néanmoins, au vu des activations cérébrales particulières mesurées en potentiels évoqués déjà mentionnées, un contrôle cortical peut exister. Celui-ci est clairement mis en évidence lors de l'écoute de la voix maternelle comparativement à la voix d'une femme étrangère et témoigne chez le nouveau-né à terme d'un possible traitement à un niveau-pré-attentionnel précoce de la voix de la mère ainsi que d'un traitement cognitif tardif (Beauchemin et al., 2011).

Nos résultats suggèrent donc que, par la diversité de sa réactivité, le nouveau-né grand prématuré, dès un APM de 34 semaines, est capable de réagir et de modifier son comportement pour s'adapter à son environnement. Il peut exprimer son désintérêt pour des stimulations sonores non adaptatives (habituation pour des sons récurrents comme des sons purs de 500 Hz), et montrer une préférence pour, et focaliser son attention sur, des stimulations sonores adaptatives (orientation cardiaque pour la voix maternelle). Ces résultats indiquent donc l'existence d'une plasticité développementale et adaptative avant le terme physiologique de la grossesse même chez l'enfant grand prématuré exposé pendant plusieurs semaines à un milieu non « physiologique ».

6.3 Maturation du champ fréquentiel de perception

Nous observons que les enfants grands prématurés ont initialement une sensibilité accrue dans les fréquences moyennes basses (500 Hz). Cette palette de fréquences s'élargit avec le temps pour permettre une réactivité après 34 semaines d'APM à des sons dans un champ spectral allant de 100 Hz à 4500 Hz. Ces résultats sont en accord avec le développement anatomique et fonctionnel (Hall, 2000; Werner, 2000) évalué chez le fœtus (Hepper and Shahidullah, 1994) et chez le nouveau-né prématuré en PEA (Lary et al., 1985; Gorga et al., 1987) et/ou par OEA (Chabert et al., 2006). Notre

approche offre l'intérêt d'une évaluation en milieu écologique basée sur un inventaire préalable des fréquences rencontrées par l'enfant. Nous mettons en évidence une perception accrue dans les fréquences moyennes à basses comme en témoigne la forte réactivité mesurée pour des sons purs de 500 Hz, et à un degré moindre 100 Hz et 2500 Hz, entre 30 et 32 semaines. Celle-ci fait pleinement écho à la réactivité fœtale observée d'abord pour des sons de 500 Hz, avec une extension secondaire vers des fréquences de 100 Hz et 250 Hz puis vers des fréquences plus élevées (début de réponse aux sons de 1000 et 3000 Hz entre 29 et 31 semaines d'AG) (Hepper and Shahidullah, 1994). Elle est similaire aux réponses après OEA obtenues à 28 semaines d'APM pour les fréquences moyennes (Chabert et al., 2006). De même, les réponses importantes mesurées dans notre étude pour les fréquences de 100 Hz mais surtout de 4500 Hz après 34 semaines d'APM sont en plein accord avec la réactivité mise en évidence chez 100% des fœtus à 35 semaines d'AG pour des sons de 3000 Hz (Hepper and Shahidullah, 1994) et l'extension secondaire de la positivité des OEA pour des fréquences de 6500 Hz (Chabert et al., 2006). Cependant, l'absence de réactivité physiologique ou comportementale pour certaines fréquences ne permet pas d'exclure leur possible perception par l'enfant à des intensités supérieures, au-delà de 10 dBA de RSB. Nos données témoignent ainsi, de manière globale, que la naissance prématurée ne bouleverse pas le développement du champ de perception spectrale normal. Elles confirment aussi l'existence d'un paradoxe entre le développement anatomique (débutant de la base de la cochlée sensible aux hautes fréquences vers l'apex sensible aux basses fréquences) et fonctionnel (sensibilité et réactivité initiales pour les basses fréquences s'étendant secondairement vers les hautes fréquences) du système auditif chez l'homme (cf. 2.3.1.3).

6.4 Maturation de la perception des voix humaines

Nous mettons en évidence chez les nouveau-nés grands prématurés l'existence d'une réactivité distincte pour les PSs liés aux voix humaines au sein des stimulations environnementales. Notamment, nous observons une réactivité respiratoire et un impact sur le sommeil de l'enfant qui apparaissent discriminants. Nos données expérimentales confirment ces effets plus positifs sur la régulation autonome respiratoire et comportementale des enfants. Elles témoignent d'un intérêt particulier des enfants à un stade précoce de leur développement pour les stimuli vocaux. Les voix humaines sont des sons complexes qui suscitent un attrait particulier (cf chap 2.3.3.2) chez le nouveau-né (Vouloumanos and Werker, 2007). Cette attraction existe initialement aussi pour les vocalisations d'autres espèces de primates (Vouloumanos et al., 2010). Nos résultats suggèrent que, bien avant le terme de la grossesse, les nouveau-nés réagissent de façon distinctive aux stimuli vocaux. Ils présentent pour ces stimuli moins de réaction de défense en situation écologique comparativement à d'autres sons complexes artificiels (augmentation vs diminution de la FR, moins de réveils liés aux variations sonores). On observe une réactivité plus précoce illustrée par la présence de variations physiologiques et cérébrales entre 30-32 semaines d'APM uniquement pour les voix véhiculant une composante émotionnelle (VM et VAM). Cette attractivité particulière pour les composantes affectives et émotionnelles est connue chez le nourrisson (Grossmann et al., 2010) et chez des adultes jeunes (Fecteau et al., 2005). Les vocalisations humaines représentent un stimulus unique pour l'enfant. Elles sont vectrices de paroles dont le traitement cortical est un pré-requis au développement du langage (Belin and Grosbras, 2010). Plusieurs mécanismes entrent en jeu dans l'ontogénèse de la perception et de l'intégration cérébrale des voix (Grossmann et al.). Celles-ci utilisent un réseau neuronal spécifique complexe qui commence à être mieux connu chez l'Homme et chez le primate non humain (Belin, 2006; Perani et al., 2011).

Elles requièrent plusieurs capacités : extraction, évaluation et catégorisation des stimuli vocaux. La réactivité spécifique que nous observons est ainsi une des premières étapes du développement de ces capacités chez le nouveau-né humain (Belin and Grosbras, 2010). Elle peut contribuer à expliquer aussi que le nouveau-né à terme a pu mémoriser certaines caractéristiques prosodiques de sa langue maternelle. D'autres données témoignent de ce dernier point. En particulier, il a été montré que les intonations des pleurs de nouveau-nés à terme allemands et de nouveau-nés français sont différentes dès les premiers moments de leur vie. Ces différences sont similaires aux intonations distinctes, et spécifiques existantes entre les langues maternelles (contours mélodiques descendants pour l'allemand et ascendants pour le français) de ces enfants (Mampe et al., 2009). De même des apprentissages anténataux d'autres aspects de stimulations sonores complexes sont possibles. Récemment, il a été montré que des fœtus de 38 semaines d'APM sont capables d'intégrer des caractéristiques temporelles fines de stimulations sonores vocales (Granier-Deferre et al., 2011a). Cette perception d'informations acoustiques dans différentes fenêtres temporelles est nécessaire à la discrimination des voix. Dans cette étude, les auteurs ont mis en évidence des réponses cardiaques différentes lors de l'exposition à des stimulations sonores distinctes ayant toutes une durée de 15 sec. En particulier, les réponses obtenues après deux stimuli musicaux de contours mélodiques de sens opposé (ascendant ou descendant) différaient significativement de celles obtenues pour deux séquences vocales (une phrase en islandais, langue choisie pour sa différence de classe rythmique avec la langue syllabique française, et sa chimère gardant la même structure temporelle mais avec des contenus de spectre différent). Ceci et le fait que les réponses pour les deux séquences vocales ne différaient pas a bien permis d'attester la capacité des fœtus proches du terme à traiter des variations temporelles rapides dans un stimulus sonore. Cette habileté permet la discrimination phonétique qui est entre autre une des bases des apprentissages

auditifs trans-natals dont de nombreuses preuves ont été apportées (Moon and Fifer, 2000).

6.5 Ontogénèse de la sensibilité particulière à la voix maternelle

Nous montrons que les nouveau-nés grands prématurés extraits depuis plusieurs semaines de l'utérus maternel détectent et discriminent la voix de leur mère comparativement à la voix d'une autre mère et la voix émotionnellement neutre d'une autre femme. Cette habileté auditive se traduit par l'existence d'un réflexe d'orientation cardiaque spécifique pendant l'écoute d'une phrase courte adressée à l'enfant en utilisant le langage « motherese » présent à partir de 34 semaines d'APM. La nature de cette réponse (début rapide dès le commencement de l'écoute de la voix maternelle, et cessation rapide dès la fin du stimulus) nous fait émettre l'hypothèse de la présence d'un « réflexe d'orientation généralisé » et soutenu similaire à celui déjà décrit par Graham (Graham, 1992) et Richards (Richards and Casey, 1991; Richards, 1997) et retrouvé uniquement pour des stimuli langagiers dans une étude menée chez le fœtus proche du terme déjà citée (Granier-Deferre et al., 2011a). Il pourrait se distinguer d'un simple réflexe d'orientation de détection pour un stimulus nouveau. Il témoignerait d'une attention plus soutenue pouvant indiquer un traitement plus ciblé et attentif de l'information auditive par l'enfant. La capacité du nouveau-né à terme d'exprimer une préférence pour l'écoute de la voix de sa mère comparativement à celle d'une autre femme (DeCasper and Fifer, 1980) présuppose une mémorisation de celle-ci avant le terme de la grossesse. L'existence d'une empreinte prénatale de la voix maternelle a été montrée par d'autres auteurs chez des nouveau-nés à terme dans leurs deux premières heures de vie (Querleu et al., 1984). Elle repose sur des phénomènes d'intégration corticale complexes qui s'appuient sur l'activation spécifique d'aires du langage (Beauchemin et al., 2011). Bien que ces phénomènes soient mieux compris aujourd'hui chez l'enfant à terme, peu de choses étaient connues sur le terme exact où cette

réactivité spécifique se met en place. Notre deuxième étude apporte donc des connaissances inédites sur l'ontogénèse de la reconnaissance de la VM en montrant une réaction cardiaque d'orientation spécifique de celle-ci à partir de 34 semaines, non présente entre 30 et 32 semaines d'APM. Ces résultats doivent être confrontés avec les données de la littérature existante chez le nouveau-né et le fœtus.

Il a été montré que le nouveau-né est particulièrement sensible aux propriétés acoustiques de la voix maternelle accessibles *in utero* (voix maternelle filtrée en basse fréquence à 500 Hz) et non à la voix maternelle murmurée dépourvue de composantes de basses fréquences (Spence and Freeman, 1996). De Regnier et al. ont évalué en potentiels évoqués corticaux la réponse à la voix de la mère comparativement à celle d'une autre femme dans trois groupes de nouveau-nés dont les plus jeunes entre 35 et 38 semaines d'AG. Ils ont mis en évidence que la maturation de la mémoire de reconnaissance de la voix maternelle est plus dépendante de l'âge post-conceptionnel que du niveau de maturation de la réponse auditive corticale (deRegnier et al., 2002).

Plusieurs études menées chez le fœtus ont apporté d'autres éléments de réponses parfois contradictoires et/ou controversés. Kisilevsky et collaborateurs ont mené différents travaux. Ils ont montré chez des fœtus à terme que l'expérience auditive fœtale avec la voix maternelle modifie les réponses cardiaques fœtales enregistrées après l'exposition à la VM (accélération de la FC) ou celle non familière d'une autre femme (décélération cardiaque) délivrée pendant 2 min à 95 dB (Kisilevsky et al., 2003). Ces mêmes auteurs ont observé que des fœtus (de 32 à 40 semaines d'AG) de mères souffrant de pré-éclampsie, exposés à la VM pendant 2 min dans les mêmes conditions que précédemment, ne réagissaient pas à la voix maternelle comparativement à ceux de mères indemnes de cette pathologie (Kisilevsky et al., 2011).

De même, cette équipe a mis en évidence que le tonus vagal de base pouvait influencer la réponse cardiaque de fœtus proches du terme. Elle note des réponses

distinctes, uniquement en cas de tonus vagal élevé, entre une voix familière (VM) avec une décélération cardiaque et une voix non familière (femme inconnue) (Smith et al., 2007).

Finally, these authors attempted, in an interesting way, to determine the onset of the response to a specific stimulus for the maternal voice. They measured, in relation to the pre and post-stimulus period, the cardiac responses of 143 fetuses aged 29 to 40 weeks of gestation (AG) to the voice of their mother delivered at 95 dB above the maternal uterus. The results indicate a cardiac deceleration appearing in 46% of fetuses aged 32 to 34 weeks of AG. This latter is presented by an increasing number of fetuses in the AG groups up to 37 weeks of AG. It evolves towards a cardiac acceleration response beyond and touches 86% of fetuses at term (Kisilevsky and Hains, 2011). Several limitations and possible biases of this work have been raised and discussed (DeCasper et al., 2011). One can thus note the absence of controlled stimulation with a non-familiar voice. Nevertheless, even if the recordings were made with different fetuses in each AG class, the data concerning the progressive appearance of a cardiac deceleration for the mother's voice corroborate our observations. Moreover, a cardiac orientation reaction (decrease in HR of 1-5 beats/min) was evidenced in fetuses during listening at 34 weeks of AG to a lullaby recorded by a non-familiar woman delivered at 76 dBA on the maternal abdomen only if this lullaby had been read 6 times a day by the mother between 28 and 34 weeks of AG. Exposure to another unknown lullaby (not read by the mother) under the same conditions, did not trigger a response of orientation (Krueger et al., 2004). These results thus testify to the possibility of inducing an orientation reaction for a vocal sound stimulation (familiar) before the end of pregnancy.

Récemment, l'utilisation novatrice de l'IRM fonctionnelle a permis de montrer une activation cérébrale fœtale spécifique pour des voix humaines (VM et voix d'une femme inconnue) et non pour des sons purs présentés à 100 dB grâce à un dispositif fixé sur l'abdomen maternel en regard de la tête fœtale (Jardri et al., 2011). Cette activation est présente au niveau du cortex frontal supérieur gauche dès 33-34 semaines d'AG. De plus, les auteurs rapportent chez un fœtus de 34 semaines une activation spécifique uniquement pour la voix maternelle et non pour celle d'une femme inconnue. Ces résultats, bien qu'à prendre avec prudence du fait de l'effectif très limité (3 mères), suggèrent la possibilité d'une réactivité corticale spécifique pour la voix maternelle à partir de 34 semaines. Ils corroborent ainsi nos données montrant l'existence d'un réflexe d'orientation cardiaque spécifique de la voix maternelle à partir de cet âge. Ils suggèrent aussi la possibilité d'un traitement cognitif supérieur au niveau des aires du langage accompagnant cette réaction. La latéralisation gauche précoce observée par Jardri et al. mais aussi par Dehaene-Lambertz et al. au niveau des aires postérieures du langage (partie postérieure du lobe temporal gauche) chez le jeune nourrisson de deux mois lors de l'écoute de la voix maternelle en témoigne (Dehaene-Lambertz et al., 2010). Par ailleurs, une des hypothèses explicatives de cette réactivité particulière précoce est la mise en jeu de processus émotionnels que suggère aussi justement l'activation spécifique de l'amygdale et du cortex orbito-frontal observée dans cette même étude en IRM fonctionnelle (Dehaene-Lambertz et al., 2010). Enfin, l'existence d'un effet positif de l'écoute de la VM enregistrée sur la réduction d'évènements cardio-respiratoires (apnées-bradycardies) chez des prématurés extrêmes au-delà de 33 semaines d'APM suggère un développement du système auditif de l'enfant suffisant à partir de cet âge pour lui permettre de réagir positivement à la voix maternelle (Doheny et al., 2012).

Pour finir, on peut encore citer l'effet positif de l'exposition de nouveau-nés prématurés, âgés de 32 à 36 semaines d'APM, à des stimuli langagiers adultes, en réanimation néonatale (Caskey et al., 2011). Les auteurs, en utilisant un outil d'analyse digital et de comptage des temps d'exposition à des stimuli vocaux et des vocalisations émises par l'enfant au sein de son incubateur ont montré : i) que des vocalisations étaient possibles dès un âge de 32 semaines d'APM chez le prématuré ; ii) que les vocalisations de réponses de l'enfant (survenant dans les secondes suivant une parole d'adultes) augmentaient significativement pendant les temps de visite des parents. Cette approche novatrice apporte des arguments en faveur de l'existence d'une possible perception des stimuli vocaux par l'enfant à partir de 32 semaines. De plus, elle met en évidence une attraction particulière de l'enfant pour des voix familières comme celle de la mère (induisant un comportement d'échanges vocaux pouvant signifier une orientation).

Au total, hormis l'absence d'activation corticale spécifique pour la voix maternelle rapportée par Therien et al. en potentiels évoqués corticaux (Therien et al., 2004), les études disponibles sont en accord avec nos résultats. Elles apportent des arguments en faveur de la validité de l'existence d'une orientation spécifique et préférentielle vers la voix maternelle à partir de 34 semaines d'APM. Celle-ci est présente de façon remarquable chez des nouveau-nés extraits de l'utérus de leur mère depuis une période comprise entre 2 et 7 semaines. Ces données pourraient idéalement être confirmées en utilisant un paradigme de conditionnement opérant de succion non nutritive, à l'instar de celui utilisé chez le nouveau-né à terme. Mais celui-ci apparait très difficile à mettre en œuvre chez des nouveau-nés prématurés. Il requiert, en effet, un éveil calme de l'enfant et un temps de tenue de tête et de succion minimal de 18 min (Fifer and Moon, 1994) difficile à obtenir chez ces enfants. Dans l'attente, comme le concluent ces derniers auteurs, la réactivité autonome procure déjà une source riche de corrélation

psycho-physiologique de l'attention pour, et du traitement de, l'information langagière provenant de la mère. C'est sur ces réponses du système nerveux autonome que nous avons objectivé un attrait particulier des enfants prématurés pour la voix de leur mère.

6.6 Facteurs déterminants de la réactivité physiologique et comportementale

Nous avons observé dans notre première étude des variations de réponses dépendantes du sexe de l'enfant, de son niveau de maturité et/ou de son âge post-natal. Les stades de veille sommeil de l'enfant sont aussi apparus être des déterminants importants de sa réactivité aux stimulations sonores rencontrées en milieu écologique. Comme cela a déjà été observé pour les stimuli auditifs (Trinder et al., 1990) ou olfactifs (Marlier et al., 2001), les nouveau-nés grands prématurés sont plus sensibles aux entrées sensorielles en phase de sommeil actif. De même les réponses cardiaques plus importantes observées pour les garçons pour les PSs de 5-10 dBA sont en accord avec les réponses cardiaques fœtales accrues observées chez les fœtus mâles à 31 semaines d'AG après une stimulation vibro-acoustique (Buss et al., 2009). Elles sont aussi à mettre en parallèle des variations plus importantes de la conductance cutanée mesurée chez les garçons de presque 32 semaines d'AG après des pics sonores d'occurrence naturelle dans une unité de soin (Salavitarbar et al., 2010). Enfin, nos données confirment que les réponses physiologiques aux sons subissent des changements maturationnels dépendant de l'âge, que l'expérience auditive postnatale peut modifier ces réponses physiologiques et que contrairement au nouveau-né à terme, les nouveau-nés grands prématurés ont une capacité limitée à s'habituer à des sons répétés comme cela a déjà été montré à cet âge (White-Traut et al., 2009).

Cependant, dans notre deuxième étude au fur et à mesure de la maturation et de l'avancée en APM, nous observons, après un examen précis, une diminution de la réactivité de l'enfant à certaines stimulations. C'est le cas, par exemple, de la fréquence

de sons purs de 500 Hz correspondant à une des fréquences dominantes de plusieurs alarmes rencontrées fréquemment par l'enfant dans son cadre de vie journalier. La seule explication plausible est la survenue d'une habitude s'accompagnant d'une diminution de la réactivité. Nos données soutiennent ainsi l'idée, qu'après 32-34 semaines d'APM, les nouveau-nés prématurés peuvent s'habituer à un stimulus qu'ils rencontrent fréquemment. Au vu des données de la littérature cette capacité est rare, voire absente, en dessous de 30 semaines. Elle s'exprime surtout pour des sons d'intensité plus élevée que ceux auxquels ont été exposés les nouveau-nés dans notre deuxième étude (Philbin and Klaas, 2000b).

En revanche, nous n'identifions que peu de déterminants significatifs de la réactivité spécifique aux voix humaines et notamment à la voix maternelle. En particulier, le nombre de rencontres postnatales entre l'enfant et sa mère, évalué par le nombre de visites et d'épisodes de peau à peau entre la mère et l'enfant, ne semble pas être déterminant dans les conditions de notre évaluation. Cela est surprenant et apparemment en désaccord avec le rôle positif du peau à peau sur les interactions vocales, connu et démontré chez le nouveau-né à terme dans les minutes suivant sa naissance, même par césarienne (Velandia et al., 2010). Cela ne permet cependant pas d'infirmer la part prépondérante et logique du contact entre la mère et l'enfant. Cette discordance pourrait relever de différents facteurs. Tout d'abord, elle pourrait résulter d'une difficulté méthodologique à différencier des enfants en deux groupes vraiment distincts d'exposition à la VM dans un service pratiquant les soins de développement depuis de nombreuses années où ainsi l'accès de la mère à l'enfant pourrait déjà être jugé comme élevé. Par ailleurs, il pourrait s'agir d'une inconstance de la réponse d'orientation à cet âge liée à une variabilité dans la maturité du système auditif. Le rôle apparemment favorisant d'un traitement par CPAP prolongé est aussi lié à une vie postnatale plus longue puisque les enfants n'étaient inclus dans l'étude que lorsqu'ils étaient

suffisamment stables et qu'ils étaient sevrés de la CPAP. Dans ce cas, le rôle « positif » d'une expérience auditive aérienne post-natale plus longue, sur l'apparition d'un réflexe d'orientation spécifique vers la voix maternelle après 34 semaines est logique. Il pourrait témoigner indirectement de la possibilité accrue d'interactions et de mémorisation des expériences auditives entre la mère et l'enfant que nos indicateurs reflètent imparfaitement (pas de relevé de la quantité et de la durée des paroles que la mère a prononcé à son enfant). Aucun élément dans la littérature ne permet de soutenir plus une de ces hypothèses explicatives qu'une autre.

6.7 Impact sur le bien-être des stimuli auditifs « écologiques »

6.7.1 Bien être physiologique

Les résultats de nos deux études confirment que, au-delà d'une simple détection des variations de l'environnement sonore par l'enfant, des bruits artificiels même modérément intenses, peuvent altérer son bien-être physiologique. Ainsi, nous montrons que des PSs d'intensités maximales inférieures à 65-70 dBA peuvent aboutir à des dépressions de la fonction respiratoire, voire à des apnées chez l'enfant, puis finalement à des désaturations systémiques. Celles-ci sont associées ou non à des désaturations cérébrales. Nos résultats confirment ainsi les données d'études plus anciennes (Long et al., 1980; Zahr and Balian, 1995), menées dans des populations d'enfants parfois plus matures, et selon une méthodologie moins rigoureuse d'identification des PSs et des variations physiologiques (Zahr and Balian, 1995; Philbin, 2000; Philbin and Klaas, 2000a). Elles apportent des données originales sur l'impact de bruits environnementaux d'importance moyenne sur l'oxygénation cérébrale. Plusieurs éléments concourent à ce qu'une réaction de stress aboutisse à un dépassement des mécanismes de maintien de l'homéostasie physiologique de l'enfant (Lemmers et al., 2006; Petrova and Mehta, 2006): immaturité du système nerveux autonome (Patural et al., 2004), de la régulation

du contrôle respiratoire (Abu-Shaweesh, 2004), caractère imprédictible et niveaux de fréquences élevés des stimulations. Cette dernière caractéristique a un effet particulièrement délétère sur l'enfant et induit des désaturations systémiques et cérébrales importantes, même après une exposition courte à un son de fréquence élevée de 4500 Hz.

En revanche, les bénéfices physiologiques de l'écoute des voix humaines utilisant le langage « motherese » et particulièrement de l'écoute de la voix maternelle peuvent être rappelés ici (Doheny et al., 2012). De même, le rôle possiblement négatif des voix féminines de soignantes quand elles sont émotionnellement neutres doit aussi être mentionné (Saito et al., 2009). Le contexte d'exposition et notamment l'association possible de stimulations sources de douleurs ou d'inconfort au cours des soins, contomittantes à l'écoute de ces voix pourraient expliquer ce dernier aspect.

6.7.2 Bien être comportemental et altération du sommeil

Notre évaluation observationnelle de l'impact comportemental de l'exposition aux stimulations sonores nosocomiales a surtout envisagé les effets sur le sommeil de l'enfant. Nous observons la présence de ruptures de sommeil significativement plus importantes au décours des PSs. Le sommeil des nouveau-nés grands prématurés subit des évolutions maturationnels dépendantes essentiellement de l'âge (Holditch-Davis et al., 2004; Graven, 2006). La préservation du sommeil est cruciale pour la croissance et le développement cérébral normal de l'enfant grand prématuré (Graven, 2006; Liu et al., 2007; Tarullo et al., 2011). Le SC est indispensable pour la restauration énergétique et pour maintenir l'homéostasie corporelle. Le SA, quand à lui, est important pour l'intégration des entrées sensorielles, l'encodage et la consolidation de la mémoire, et pour les apprentissages. Les entrées sensorielles en retour, peuvent influencer le déroulement des cycles de veille-sommeil de l'enfant.

Bien que les ruptures de sommeil liées au bruit à l'hôpital aient été bien documentées chez les adultes (Freedman et al., 1999; Freedman et al., 2001; Hardin, 2009) et les enfants (Corser, 1996; Cureton-Lane and Fontaine, 1997; Al-Samsam and Cullen, 2005), les études menées chez les nouveau-nés à terme et prématurés ont été rares (Gadeke et al., 1969; Strauch et al., 1993; Zahr and de Traversay, 1995; Trapanotto et al., 2004) du fait de difficultés méthodologiques. Nous avons utilisé une approche écologique pour examiner les effets de variations modérées de l'environnement sonore des nouveau-nés sur leur sommeil. Nous avons cherché à répondre à des questions non résolues sur l'impact de PSs «écologiques» sur le sommeil des enfants. Nous avons tenté de minimiser les facteurs confondants potentiels et évalué un grand nombre de PSs survenant pendant des périodes de sommeil identifiées sur des critères comportementaux. Nous avons comparé les réveils succédant à un PS à ceux survenant spontanément pendant des périodes contrôles sans PSs. Nos résultats objectivent la survenue de réveils significativement et temporellement corrélés aux augmentations des pressions sonores dans l'environnement des enfants. Ainsi des PSs compris dans une fourchette d'intensités sonores de 53 à 73 dBA peuvent être préjudiciables au sommeil de ces enfants. Ces interruptions de sommeil chez les grands prématurés apportent des preuves supplémentaires des effets délétères du bruit sur le sommeil. Ces effets avaient déjà été observés chez l'enfant à terme (Gadeke et al., 1969) pour des PS de 50 à 80 dB et chez les prématurés (Zahr and Balian, 1995; Zahr and de Traversay, 1995). Dans l'une de ces études, 55 enfants prématurés (poids de naissance, 490-1930 g) avaient été inclus dont 24 (43.4%) avaient présentés des agitations ou des pleurs en réponse à des bruits environnementaux alors qu'ils dormaient (Zahr and Balian, 1995). Nous avons montré que les enfants grands prématurés qui présentent des taux de réveils spontanés supérieurs en SA qu'en SC (Crowell et al., 2004), montrent aussi une sensibilité plus importante au bruit en SA

qu'en SC. Ainsi, les grands prématurés qui ont proportionnellement plus de SA que de SC apparaissent plus exposés aux interruptions de sommeil.

Il y a d'autres causes environnementales de perturbations du sommeil de ces enfants. Bien que le bruit soit perçu comme la cause prédominante de réveil à l'hôpital (Freedman et al., 1999), il n'était pas en cause pour la majorité des réveils identifiés systématiquement chez des adultes hospitalisés en service de soins intensifs (Freedman et al., 2001). D'autres stimuli sensoriels peuvent altérer l'architecture et la durée de sommeil des enfants dans leurs incubateurs : la cyclisation de l'illumination de la chambre de l'enfant (Rivkees et al., 2004), la température ambiante (Bach et al., 2002) et la position, avec un temps de SC accru et moins de réveils en décubitus ventral qu'en décubitus dorsal (Goto et al., 1999). Bien sur les interventions humaines et les pratiques de soins sont aussi des déterminants importants des cycles de veille/sommeil, du temps de sommeil total et de la durée du SA et du SC (Zahr and Balian, 1995; Ingersoll and Thoman, 1999; Bertelle et al., 2005; Ludington-Hoe et al., 2006).

Notre détermination des stades de sommeil basée uniquement sur une analyse comportementale pourrait être considérée comme une limitation méthodologique de notre étude car il n'existe pas toujours une bonne corrélation entre les stades de sommeil identifiés par analyse comportementale et par EEG. L'EEG est en effet reconnu pour être un meilleur indicateur des stades de veille-sommeil (Curzi-Dascalova et al., 1988; Curzi-Dascalova et al., 1993; Graven, 2006). Néanmoins, il existe aussi des réserves relatives à l'interprétation neurophysiologique des stades de sommeil. En particulier, il est nécessaire pour interpréter correctement le stade de veille sommeil d'un enfant, de prendre en compte son APM du fait de changements maturationnels dans les patterns EEG et il est recommandé de réaliser plusieurs enregistrements plutôt qu'un seul (Scher, 2008). De même, notre approche écologique nous a permis d'éviter des procédures trop invasives qui auraient pu gêner l'enfant et perturber son sommeil.

Pour finir d'écarter ce possible biais, on peut affirmer que même s'il peut être difficile de différencier des stades de SC et de SA et de sommeil indéterminé/intermédiaire, il est beaucoup plus aisé de distinguer des phases de sommeil, de phase de pleurs ou d'éveils, comme nous l'avons réalisé (Lehtonen and Martin, 2004).

Il faut aussi citer l'impact positif de la voix maternelle ou des voix utilisant le langage « motherese ». Elles peuvent notamment induire des comportements d'approche de l'enfant et stimuler leurs vocalisations (Caskey et al., 2011). D'autres effets positifs de la voix maternelle ont aussi été décrits comme par exemple une diminution de l'intolérance digestive (Krueger et al., 2010). Cependant, dans nombre de ces études, les prématurés ont été exposés de façon répétée à des enregistrements de la voix maternelle à des niveaux d'intensité élevée ou non contrôlée. Leur méthodologie a été jugée parfois discutable ou critiquable (Krueger, 2010).

6.8 Intégration cérébrale des stimulations sonores écologiques ?

Pour mesurer l'impact des stimuli sonores sur l'oxygénation cérébrale nous avons utilisé la technique de la NIRS. Elle permet l'évaluation non invasive d'une activation corticale régionale. Selon la théorie du couplage neuro-vasculaire, en effet, toute activation neuronale après des stimulations sensorielles s'accompagne d'une augmentation de la consommation en oxygène qui est mesurable en NIRS. Cet outil a déjà été utilisé pour des stimuli auditifs (Sakatani et al., 1999; Zaramella et al., 2001) mais aussi nociceptifs (Bartocci et al., 2006; Slater et al., 2006a) et olfactifs (Bartocci et al., 2001) chez des enfants prématurés. Nous avons observé des variations significatives mais modérées de la rSO_2 et de la FTOE au décours de PSs ou de stimulations sonores délivrées expérimentalement. Une augmentation du coefficient d'extraction tissulaire de l'oxygène (FTOE), un paramètre reflétant les variations de l'oxygénation cérébrale indépendantes de l'oxygénation systémique (Naulaers et al., 2007) correspond à une augmentation de la consommation en oxygène due à une activation cérébrale (Naulaers

et al., 2002). A l'inverse une diminution de la FTOE indique une baisse de la consommation en oxygène. Ainsi, l'augmentation combinée de la rSO₂ et de la FTOE que nous avons observée en SC pour les PSs de 5-10 dBA de RSB pourrait suggérer une activation cérébrale au niveau du cortex frontal (van Bel et al., 2008). De même, des variations significatives semblables observées pour un son pur de 500 Hz dans l'étude 2, pourraient indiquer une activation cérébrale au niveau temporal et donc du cortex auditif.

En revanche, la diminution de la rSO₂ et de la FTOE observée pour les PSs de RSB > 10 dBA en phase de SA, bien que modérée pourrait suggérer une altération du débit sanguin cérébral et de son auto-régulation. Cette dernière indiquerait une réaction de stress dépassant les mécanismes de régulation de l'homéostasie. De manière globale, il nous a été possible de mettre en évidence une activation cérébrale en réponse à des stimuli auditifs et cela surtout pour les plus réactogènes. L'inconstance des réponses et leur caractère incomplet résultent en grande partie des limites de la technique de mesure de NIRS que nous avons utilisée (pour des raisons de meilleure tolérance et d'adhérence du capteur), qui ne renseigne que sur les variations de la rSO₂ sur 5 secondes. Malgré la synchronisation du début de la mesure de NIRS sur la délivrance du stimulus (deuxième étude) ce temps de mesure long ne permet de détecter des variations plus brèves de l'oxygénation cérébrale que si elles sont intenses et capables d'influencer la moyenne résultante de la période sur 5 sec. Il est aussi possible que le nombre limité de mesures significatives observées soit lié à des problèmes d'artéfacts ou à d'autres limites techniques connues avec la NIRS (Pichler et al., 2008; van Bel et al., 2008).

Le recours à d'autres techniques d'évaluation de l'activité cérébrale est souhaitable. Plusieurs ont déjà été utilisées de façon profitable chez le nouveau-né à terme et seront sans doute très utiles à l'avenir comme la cartographie par EEG quantitatif, l'IRM fonctionnelle, la magnéto-encéphalographie (Radicevic et al., 2008; Dehaene and

Dehaene-Lambertz, 2009; Gervain et al., 2012). Elles pourraient être utilisées chez les nouveau-nés grands prématurés arrivant proche du terme. Elles permettraient de répondre à des questions non résolues sur l'intégration et le traitement des voix humaines et notamment de celle de la mère avant terme.

6.9 Conséquences à long terme de l'exposition postnatale à un environnement sonore atypique

Notre travail en évaluant la réactivité du nouveau-né grand prématuré à son environnement sonore « écologique » dans les unités de soins a aussi permis d'évaluer l'impact à court terme de ces stimulations sur l'enfant. Cependant, nos données ne permettent pas d'évaluer l'impact de celles-ci à plus long terme. Au vu de la particulière vulnérabilité de cette population d'enfants et des risques développementaux qui les menacent, plusieurs questions relatives aux effets à long terme de cette exposition à un environnement sonore atypique et intense méritent d'être abordées.

- La première concerne la capacité de ces enfants à mémoriser leur expérience auditive néonatale. Barreto et coll ont comparé les réponses de nouveau-nés prématurés (n=13) et à terme (n=17) à 4-5 mois d'âge corrigé à 1 min de bruits ambiants enregistrés dans le service de réanimation néonatale ou avaient été hospitalisés ces enfants (dans la couveuse ouverte d'un enfant de 24 semaines d'AG) et à un bruit rose control d'intensité et de fréquences similaires. Les enfants ont été exposés à ces deux stimuli à une intensité sonore de 65 dBA dans un niveau de bruit de fond de 39-49 dBA, alors qu'ils étaient en éveil calme. Leur hypothèse que les prématurés présenteraient une réaction défensive (accélération de la FC) à ce stimulus aversif qu'ils auraient mémorisés alors que les nouveau-nés à terme présenteraient une réponse d'orientation (décélération de la FC) pour ce stimulus nouveau, ne s'est pas vérifiée (Barreto et al., 2006). Seul le groupe des nouveau-nés à terme a montré une réponse d'orientation pour le deuxième stimulus présenté indépendamment de sa nature. Cette étude n'apporte ainsi

pas d'arguments indirects, dans les conditions de l'expérience, en faveur d'une mémorisation des bruits de réanimation néonatale par ses anciens pensionnaires ayant quitté l'hôpital depuis un minimum de 1 mois. Néanmoins, ces résultats doivent être mis en parallèle avec la possibilité de rétention mémorielle d'un stimulus acoustique entendu de façon répétitive (mélodie musicale de contour descendant jouée deux fois par jours pendant environ 2 min avec une intensité sonore extra-utérine croissante de 60 à 80 dB Leq) par des fœtus proches du terme (de la 35^{ème} à la 38^{ème} semaine), quelques semaines après l'accouchement (Granier-Deferre et al., 2011b). La décélération cardiaque plus intense (amplitude double) observée en postnatale pour la mélodie descendante uniquement chez ces mêmes enfants, en phase de sommeil calme, âgés d'un mois de vie comparativement à celle observée pour une mélodie similaire de contour ascendant chez ces mêmes enfants ou pour les deux mélodies (toutes jouées à 60 dBA dans un bruit ambiant de 45 dB SPL) chez des sujets naifs non exposés en anténatale, indique clairement l'existence d'une mémoire d'apprentissage avant le terme pouvant durer au moins 6 semaines. Il est ainsi difficile de conclure à l'absence de possibilité de mémorisation par le grand prématuré d'une expérience acoustique postnatale. De plus, une réactivité psychobiologique accrue, pour des stimuli auditifs récurrents au cours de la période anténatale de développement du système auditif, est même plausible (Granier-Deferre et al., 2011b). Finalement, l'étude menée chez les anciens grands prématurés témoigne aussi que ces enfants réagissent à des stimuli sonores et traitent des informations auditives différemment que leurs congénères nés à terme, même après ajustement sur leur âge post-menstruel (Barreto et al., 2006).

- La deuxième question concerne le possible effet délétère de l'expérience auditive nosocomiale sur le développement anatomo-fonctionnelle du système auditif dont pourraient éventuellement résulter les différences notées plus haut dans les deux études mentionnées. D'un point de vue du développement anatomique et fonctionnel,

l'exposition à des énergies sonores élevées semble à même de modifier le développement cochléaire. En effet, l'énergie sonore apparaît amplifiée par les propriétés mécaniques et hydrodynamiques de la cochlée. Elle est modifiée par l'intensité originelle du signal auditif. Plus l'intensité sonore est élevée, moins il y aura de sensibilité/précision dans l'accordage des CCI. Ainsi l'accordage initiale des cellules ciliées du fœtus ou du nouveau-né pourrait être altéré par l'exposition à des sons d'intensité trop élevée à la période périnatale (Abrams and Gerhardt, 2000; Kandel et al., 2000). L'impact d'une expérience précoce différente sur l'architecture et le fonctionnement ultérieur d'un système auditif en cours de développement a été beaucoup étudié sur des modèles animaux. Des preuves d'une plasticité neuro-cellulaire dépendant de l'expérience ont été apportées. Ainsi, chez le rat, il a été montré que l'exposition à un environnement sonore plus intense dans certaines fréquences modifiait les aires auditives relatives à ces fréquences avec un élargissement des aires corticales codant pour les fréquences sur-représentées (Han et al., 2007). Cependant, dans cette étude l'aire auditive spécifique la plus utilisée n'est pas forcément la plus performante au décours. Toujours chez le rat, Chang et Merzenich ont montré qu'une exposition à un bruit environnant d'intensité modérée en période post-natale pouvait modifier la cartographie auditive cérébrale et retarder le développement auditif des ratons exposés, jusqu'à l'âge adulte (Chang and Merzenich, 2003).

Les études chez l'homme n'ont pas réussi à démontrer un lien causal entre une exposition postnatale à un bruit intense et l'existence d'un déficit auditif ultérieur. Des études longitudinales seraient souhaitables chez l'enfant mais restent très difficiles à conduire. Néanmoins, les effets d'une restriction de sommeil chez l'animal (Mirmiran et al., 1983) et chez l'enfant (Hill et al., 2007) soulignent le possible impact négatif du bruit. La préservation du sommeil et des cycles de sommeil est essentielle pour un développement cérébral normal, pour la mémoire et pour les capacités d'apprentissage

(Graven, 2006; Fifer et al., 2010; Tarullo et al., 2011). Les ruptures de sommeil que nous avons montré pourraient aussi être particulièrement délétères pour ces processus comme nous l'avons déjà évoqué.

- La troisième interrogation est liée au possible retentissement de cette exposition atypique (riche en stimuli intenses et de hautes fréquences, plus pauvre en stimuli vocaux notamment d'origine maternelle) sur le développement du langage de l'enfant. Même si l'apprentissage du langage est soutenue par différentes théories et se déroule en plusieurs étapes précoces dans la vie de l'enfant (Kuhl, 2004; Gervain and Mehler, 2010), le rôle particulièrement important de l'exposition aux voix, et particulièrement à la voix maternelle, pour cet apprentissage est évident pour tous (Mayberry et al., 2002; May et al., 2011). Le cerveau du nouveau-né est orienté dès la naissance vers la perception des voix qui est directement liée aux capacités basiques de traitement d'un signal auditif (Telkemeyer et al., 2009). Le risque accru, déjà discuté (cf 2.1.3.1), de troubles du langage, connu chez les grands et surtout les très grands prématurés, pourrait donc relever de l'expérience auditive nosocomiale que nous avons décrite et des altérations précoces des circuits neuronaux de la perception des voix et de la motricité du langage. Bien qu'il soit difficile d'en discuter ici tous les aspects, certains points peuvent être abordés. Plusieurs études, notamment neurophysiologiques, précisent les possibles mécanismes et/ou caractérisent certains troubles associés à ces difficultés dans la fonction langagière dans cette population particulièrement vulnérable. Des difficultés dans la discrimination auditive semblent être associées à une difficulté particulière pour nommer les objets à l'âge de 4 ans chez les anciens nouveau-nés d'un poids de naissance < 1500 g (Jansson-Verkasalo et al., 2003; Jansson-Verkasalo et al., 2004). Ces capacités amoindries de discrimination auditive apparaissent liées à des difficultés à maintenir une attention auditive active alors que l'attention auditive passive est relativement préservée à 5 ans chez des nouveau-nés

grands prématurés (Dupin et al., 2000). Ces données sont en accord avec l'existence de difficultés accrues pour les prématurés par rapport à des témoins nés à terme dans des tâches de perception vocale nécessitant des efforts soutenus avant l'âge de deux ans (Bosch, 2011). Une autre hypothèse est que ces enfants présentent des troubles de la discrimination des phonèmes du fait d'une déficience dans la spécialisation pour la langue maternelle avec notamment un moindre phénomène de « rétrécissement perceptif » physiologique pour les phonèmes écologiquement importants (augmentation de la discrimination pour les phonèmes de la langue maternelle et diminution pour ceux d'une langue étrangère non pertinente) (Jansson-Verkasalo et al., 2010).

Malgré toutes les connaissances acquises sur cette problématique, une seule étude, à notre connaissance, a cherché à examiner directement les liens entre un environnement néonatal sonore d'intensités élevées et l'évolution vers ces troubles (Stromswold and Sheffield, 2004). Dans ce travail, le devenir de 382 nouveau-nés d'AG moyen de 32,8 +/-3 semaines, dont 10 % de prématurés extrêmes, a été corrélé au niveau d'exposition sonore de l'enfant évalué par une échelle parentale (côté de 1 à 5 selon une intensité sonore croissante). Les enfants hospitalisés dans les unités les plus bruyantes ont présenté des meilleures performances langagières évaluées par deux tests de langage différents. Ils ont atteints 3 étapes de développement du langage (premiers gazouillis, premiers mots et premières phrases) significativement plus précocément. Une analyse multivariée a confirmé que cette exposition au bruit était le seul facteur significatif et indépendant qui renforçait le développement du langage. Bien que les auteurs aient cherché consciencieusement à éliminer tous les facteurs confondants, les résultats troublants de cette étude doivent être pris avec précaution. La principale critique que l'on peut formuler est l'absence de mesures objectives des niveaux sonores atteints et notamment l'absence de mesure continue de ceux-ci au sein de l'incubateur. Ainsi, si cette étude n'apporte pas de preuves du caractère délétère d'un environnement

néonatal trop bruyant sur le développement du langage, le potentiel bénéfique d'un milieu enrichi en stimulations sonores ne peut être retenu sans études prospectives contrôlées bien menées. De plus, son impact sur l'attention, la concentration et la distractibilité des enfants est probable (Gray and Philbin, 2004).

Pour finir, le recours à des tests précoces utilisant les potentiels évoqués auditifs pour dépister des troubles du langage ultérieurs en combinaison avec des tests fonctionnels est une voie intéressante qui pourrait permettre des interventions plus précoces mais qui est encore du domaine de la recherche (Fellman and Huotilainen, 2006). La recherche d'une orientation précoce (avant terme) vers la voix maternelle, semblable à celle que nous mettons en évidence, pourrait être un critère supplémentaire à intégrer dans ces évaluations

6.10 Implications pour la pratique médicale ?

Au vu des effets néfastes à court terme du bruit que nous avons montré et de ses possibles répercussions à long terme, il apparaît pleinement justifié que chaque équipe de soins s'attache à réduire au maximum l'exposition des nouveau-nés hospitalisés, particulièrement les plus immatures, à des niveaux d'intensité sonore élevés.

Ces efforts font partie intégrante des soins de développement dont le programme NIDCAP, déjà cité, est la forme la plus aboutie. Pour maintenir les niveaux d'expositions dans les normes plusieurs stratégies sont possibles et connues (Philbin et al., 1999; Graven, 2000; Philbin, 2004; White, 2004, 2007, 2011). Nos travaux aident aussi à définir de nouvelles recommandations et ainsi à ne pas considérer uniquement les pressions sonores en terme de valeurs absolues d'intensité mais aussi en terme de RSB ambiant. Par ailleurs, l'effet particulièrement délétère de sons de fréquences élevées que nous mettons en évidence devrait être pris en compte et faire modifier le spectre fréquentiel des alarmes des dispositifs utilisés couramment en néonatalogie.

L'exposition au bruit dépendant en partie de contraintes architecturales, des recommandations spécifiques concernant l'aménagement des services accueillant les nouveau-nés ou l'organisation des soins les concernant ont été publiées ou rendues accessibles en ligne (Philbin, 2004; White, 2007, 2011) (Shepley, 2004) .

Les programmes de réduction du bruit reposant sur une modification comportementale des équipes soignantes ont souvent un effet transitoire. Les plus efficaces reposent sur l'instauration de périodes calmes limitées sur le nyctémère. Strauch et al (Strauch et al., 1993) ont introduit une période calme de 1h toutes les 8 h (chuchotement, inhibition de la sonnerie du téléphone, report de tout soin non urgent, ..etc) et ont obtenu une diminution de moitié des intensités sonores (50 à 78 dBA avant, 40 à 65 dBA après). Des programmes d'information spécifique et de suivi peuvent être efficace (Elander and Hellstrom, 1995). Chang et al.(Chang et al., 2006), dans une étude récente intéressante, ont comparé les niveaux sonores avant et après utilisation d'un capteur lumineux signalant des intensités sonores supérieures à 65 dBA. Une réduction surtout du nombre de pics sonores a été obtenue. La persistance de cet effet à long terme mérite cependant d'être contrôlée. Le port de protection auditive par le nouveau-né pourrait être une voie intéressante permettant d'améliorer le développement des enfants prématurés (Abou Turk et al., 2009). Cette stratégie demande à être évaluée plus précisément et dans une population plus large

Ainsi, les perspectives d'amélioration de l'écologie sonore des nouveau-nés hospitalisés dans une unité pourraient reposer sur les points suivants:

- Une évaluation régulière des niveaux sonores atteints et une sensibilisation répétée des équipes par la transmission régulière des résultats des mesures effectuées, l'instauration de période de calme systématique, l'utilisation d'un capteur lumineux s'allumant lorsque les seuils à ne pas dépasser sont atteints

- une modification simple des comportements: fermeture le plus souvent possible des portes des chambres, ouverture des emballages stériles et tenue des échanges verbaux (transmission, visite médicale) en dehors de la chambre de l'enfant.
- des modifications du matériel: choix tenant compte des propriétés acoustiques lors de l'achat, réduction de la réverbération au sein de l'incubateur par du matériel absorbant (Bellieni, 2003)
- la pratique assidue du peau à peau pour favoriser l'accès du nouveau-né à la voix de sa mère (ou de son père) dans un environnement « calme ».
- un projet architectural précis de rénovation incluant des chambres isolées pour une enfant, des alarmes totalement reportées, des matériaux peu réverbérants et un rapprochement parental sur le lieu de soin

Adapter l'architecture et les équipements techniques, dans les unités de réanimation néonatale, aux capacités sensorielles des nouveau-nés grands prématurés et implanter une organisation adaptée des soins, pourraient ainsi aider à réduire les nuisances sonores sur l'enfant, en particulier les interruptions de sommeil. De même, l'utilisation de stratégies efficaces pour protéger le sommeil des grands prématurés (Liu et al., 2007), comme utiliser des cache-couveuses (Hellstrom-Westas et al., 2001), la pratique du peau à peau (Ludington-Hoe et al., 2006) et les programmes de soins de développement basés sur les compétences individuelles de chaque enfant (Bertelle et al., 2005) doivent être encouragés et devraient être mis en place plus largement.

VIII- CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le nouveau-né grand prématuré est capable de performances auditives remarquables dès un âge de 28 semaines d'APM. Notre travail a permis d'en préciser quelques facettes (seuil différentiel minimal de sensibilité), d'en explorer de nouvelles (palette de perception fréquentielle, sensibilité aux voix humaines et en particulier à la voix maternelle) et d'examiner la chronologie de leur développement.

Ce travail offre un rationnel scientifique permettant de sensibiliser de façon accrue les équipes de soins aux nuisances sonores pouvant affecter les plus vulnérables et les plus petits des patients. Il permet aussi d'envisager des adaptations possibles de l'environnement hospitalier pour améliorer leur confort et peut-être leur devenir.

Il autorise aussi à délivrer un message d'espoir aux mères de ces enfants sur leurs capacités à créer/entretenir des liens sensoriels précoces avec leur enfant même nés trop tôt. La connaissance des réponses cardiaques d'approche que peuvent susciter leurs voix chargées d'émotion permettra peut-être d'atténuer les séparations souvent inattendues, brutales et douloureuses qu'elles vivent avec leur nouveau-né prématuré.

Par ailleurs, des perspectives de recherche pour mieux comprendre les phénomènes que nous avons observés s'ouvrent à nous. Notamment, les déterminants de la reconnaissance de la voix maternelle avant terme et les mécanismes sensoriels et cognitifs la sous-tendant méritent d'être mieux précisés. Par ailleurs, l'étude complémentaire et concomitante de la réactivité particulière à la voix du père permettrait de mieux apprécier la part éventuelle de l'expérience post-natale dans sa genèse. Enfin, la meilleure connaissance de la réactivité de l'enfant prématuré à des stimulations auditives issues de son environnement permettra d'examiner les modifications éventuelles de ces réponses par des stimulations concomitantes dans d'autres modalités sensorielles. Cette approche multimodale plus fidèle à la vie réelle de

l'enfant, devrait permettre de percevoir un peu plus le niveau de « conscience » que ces enfants peuvent avoir du monde qui les entoure et de mieux comprendre le développement de l'intégration corticale multi-sensoriel chez l'homme. Finalement, nos travaux laissent augurer la perspective de recherches complémentaires stimulantes sur les conséquences à plus long terme de l'expérience auditive précoce; en particulier sur l'impact de cette dernière sur les processus d'attachement, le développement du langage et des systèmes émotionnels de l'enfant prématuré.

Bibliographie

- AAP (1974) Committee on Environmental Hazards. Noise pollution: neonatal aspects. *Pediatrics* 54:476-479.
- AAP (1997) Noise: a hazard for the fetus and newborn. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 100:724-727.
- About Turk C, Williams AL, Lasky RE (2009) A randomized clinical trial evaluating silicone earplugs for very low birth weight newborns in intensive care. *J Perinatol* 29:358-363.
- Abrams RM, Gerhardt KJ (2000) The acoustic environment and physiological responses of the fetus. *J Perinatol* 20:S31-36.
- Abu-Shaweesh JM (2004) Maturation of respiratory reflex responses in the fetus and neonate. *Semin Neonatol* 9:169-180.
- Allen Counter, S. (2010) Fetal and Neonatal development of the auditory In: *The Newborn Brain Neuroscience and Clinical Applications* (Lagercrantz H, Hanson MA, Ment LR, Peebles DM, eds), pp 163-185. Cambridge: Cambridge University Press.
- Al-Samsam RH, Cullen P (2005) Sleep and adverse environmental factors in sedated mechanically ventilated pediatric intensive care patients. *Pediatr Crit Care Med* 6:562-567.
- Als H (1982) Toward a Synactive Theory of Development: Promise for the Assessment and Support of Infant Individuality *Infant Mental Health Journal* 3:229-243.
- Als H, Gilkerson L (1997) The role of relationship-based developmentally supportive newborn intensive care in strengthening outcome of preterm infants. *Semin Perinatol* 21:178-189.
- Als H, Tronick E, Lester BM, Brazelton TB (1977) The Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (BNBAS). *J Abnorm Child Psychol* 5:215-231.
- Als H, Lawhon G, Duffy FH, McAnulty GB, Gibes-Grossman R, Blickman JG (1994) Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. *Jama* 272:853-858.
- Als H, Lawhon G, Brown E, Gibes R, Duffy FH, McAnulty G, Blickman JG (1986) Individualized behavioral and environmental care for the very low birth weight preterm infant at high risk for bronchopulmonary dysplasia: neonatal intensive care unit and developmental outcome. *Pediatrics* 78:1123-1132.
- Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, Warfield SK, Huppi PS, Butler SC, Conneman N, Fischer C, Eichenwald EC (2004) Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 113:846-857.
- Anand KJ (2000) Effects of perinatal pain and stress. *Prog Brain Res* 122:117-129.
- Anand KJ (2007) Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics* 119:605-607.
- Anand KJ, Scalzo FM (2000) Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate* 77:69-82.
- Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, Dehan M, N'Guyen S, Escande B, Burguet A, Thiriez G, Picaud JC, Andre M, Breart G, Kaminski M (2006) Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 117:828-835.
- Anderssen SH, Nicolaisen RB, Gabrielsen GW (1993) Autonomic response to auditory stimulation. *Acta Paediatr* 82:913-918.
- Bach V, Telliez F, Libert JP (2002) The interaction between sleep and thermoregulation in adults and neonates. *Sleep Med Rev* 6:481-492.

- Barker BA, Newman RS (2004) Listen to your mother! The role of talker familiarity in infant streaming. *Cognition* 94:B45-53.
- Barre N, Morgan A, Doyle LW, Anderson PJ (2011) Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: a meta-analysis. *J Pediatr* 158:766-774 e761.
- Barreto ED, Morris BH, Philbin MK, Gray LC, Lasky RE (2006) Do former preterm infants remember and respond to neonatal intensive care unit noise? *Early Hum Dev* 82:703-707.
- Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJ (2006) Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain* 122:109-117.
- Bartocci M, Winberg J, Papendieck G, Mustica T, Serra G, Lagercrantz H (2001) Cerebral hemodynamic response to unpleasant odors in the preterm newborn measured by near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 50:324-330.
- Bartoshuk AK (1962) Human neonatal cardiac acceleration to sound: habituation and dishabituation. *Percept Mot Skills* 15:15-27.
- Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Marret S, Pierrat V, Vieux R, Thiriez G, Matis J, Picaud JC, Roze JC, Alberge C, Larroque B, Breart G, Ancel PY (2011a) Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatr* 100:370-378.
- Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, Ledesert B, Thiriez G, Fresson J, Roze JC, Zupan-Simunek V, Arnaud C, Burguet A, Larroque B, Breart G, Ancel PY (2011b) Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol* 52:e119-125.
- Beauchemin M, Gonzalez-Frankenberger B, Tremblay J, Vannasing P, Martinez-Montes E, Belin P, Beland R, Francoeur D, Carceller AM, Wallois F, Lassonde M (2011) Mother and stranger: an electrophysiological study of voice processing in newborns. *Cereb Cortex* 21:1705-1711.
- Belin P (2006) Voice processing in human and non-human primates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361:2091-2107.
- Belin P, Grosbras MH (2010) Before speech: cerebral voice processing in infants. *Neuron* 65:733-735.
- Benini F, Magnavita V, Lago P, Arslan E, Pisan P (1996) Evaluation of noise in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 13:37-41.
- Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L (2000) Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol* 10:138-145.
- Bertelle V, Mabin D, Adrien J, Sizun J (2005) Sleep of preterm neonates under developmental care or regular environmental conditions. *Early Hum Dev* 81:595-600.
- Bertoncini J, Bijeljac-Babic R, Blumstein SE, Mehler J (1987) Discrimination in neonates of very short CVs. *J Acoust Soc Am* 82:31-37.
- Bertoncini J, Floccia C, Nazzi T, Mehler J (1995) Morae and syllables: rhythmical basis of speech representations in neonates. *Lang Speech* 38 (Pt 4):311-329.
- Birnholz JC, Benacerraf BR (1983) The development of human fetal hearing. *Science* 222:516-518.
- Bisley GG (1964) Some aspects in the prevention and treatment of blindness in Kenya. *Trans Ophthalmol Soc U K* 84:55-65.
- Blennow G, Svenningsen NW, Almquist B (1974) Noise levels in infant incubators (adverse effects?). *Pediatrics* 53:29-32.
- Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G (2006) [Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 35:373-387.

- Blum T, Saling E, Bauer R (1985) First magnetoencephalographic recordings of the brain activity of a human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 92:1224-1229.
- Blumenthal TD, Avendano A, Berg WK (1987) The startle response and auditory temporal summation in neonates. *J Exp Child Psychol* 44:64-79.
- Bosch L (2011) Precursors to language in preterm infants: speech perception abilities in the first year of life. *Prog Brain Res* 189:239-257.
- Bourgeois JP (1997) Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex. *Acta Paediatr Suppl* 422:27-33.
- Bourgeois JP (2005) [Brain synaptogenesis and epigenesis]. *Med Sci (Paris)* 21:428-433.
- Brazelton TB (1978) The Brazelton Neonatal Behavior Assessment Scale: introduction. *Monogr Soc Res Child Dev* 43:1-13.
- Bullinger A (2006) *Le développement sensori-moteur de l'enfant et ses avatars*, Eres Editions Edition. Cahors: Eres.
- Busnel MC, Granier-Deferre C, Lecanuet JP (1992) Fetal audition. *Ann N Y Acad Sci* 662:118-134.
- Buss C, Davis EP, Class QA, Gierczak M, Pattillo C, Glynn LM, Sandman CA (2009) Maturation of the human fetal startle response: evidence for sex-specific maturation of the human fetus. *Early Hum Dev* 85:633-638.
- Buss E, Hall JW, 3rd, Grose JH (2012) Development of Auditory Coding as Reflected in Psychophysical Performance. In: *Human Auditory Development* (Werner LA, Fay RR, Popper AN, eds), pp 107-136. New-York: Springer.
- Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M (1997) [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants]. *Arch Pediatr* 4:623-628.
- Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, Saizou C, Lapillonne A, Granier M, Durand P, Lenclen R, Coursol A, Hubert P, de Saint Blanquat L, Boelle PY, Annequin D, Cimerman P, Anand KJ, Breart G (2008) Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *Jama* 300:60-70.
- Caskey M, Stephens B, Tucker R, Vohr B (2011) Importance of parent talk on the development of preterm infant vocalizations. *Pediatrics* 128:910-916.
- Chabert R, Guitton MJ, Amram D, Uziel A, Pujol R, Lallemand JG, Puel JL (2006) Early maturation of evoked otoacoustic emissions and medial olivocochlear reflex in preterm neonates. *Pediatr Res* 59:305-308.
- Chang EF, Merzenich MM (2003) Environmental noise retards auditory cortical development. *Science* 300:498-502.
- Chang YJ, Pan YJ, Lin YJ, Chang YZ, Lin CH (2006) A noise-sensor light alarm reduces noise in the newborn intensive care unit. *Am J Perinatol* 23:265-271.
- Chen HL, Chen CH, Wu CC, Huang HJ, Wang TM, Hsu CC (2009) The influence of neonatal intensive care unit design on sound level. *Pediatr Neonatol* 50:270-274.
- Cheour M, Alho K, Ceponiene R, Reinikainen K, Sainio K, Pohjavuori M, Aaltonen O, Naatanen R (1998) Maturation of mismatch negativity in infants. *Int J Psychophysiol* 29:217-226.
- Clarkson MG, Berg WK (1983) Cardiac orienting and vowel discrimination in newborns: crucial stimulus parameters. *Child Dev* 54:162-171.
- Clifton RK, Graham FK, Hatton HM (1968) Newborn heart-rate response and response habituation as a function of stimulus duration. *J Exp Child Psychol* 6:265-278.
- Cone-Wesson B, Rickards F, Poulis C, Parker J, Tan L, Pollard J (2002) The auditory steady-state response: clinical observations and applications in infants and children. *J Am Acad Audiol* 13:270-282.

- Cone-Wesson B, Vohr BR, Sininger YS, Widen JE, Folsom RC, Gorga MP, Norton SJ (2000) Identification of neonatal hearing impairment: infants with hearing loss. *Ear Hear* 21:488-507.
- Cooper RP, Aslin RN (1990) Preference for infant-directed speech in the first month after birth. *Child Dev* 61:1584-1595.
- Corser NC (1996) Sleep of 1- and 2-year-old children in intensive care. *Issues Compr Pediatr Nurs* 19:17-31.
- Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR (2000) The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 106:659-671.
- Crowell DH, Brooks LJ, Corwin M, Davidson-Ward S, Hunt CE, Kapuniai LE, Neuman MR, Silvestri J, Tinsley L, Weese-Mayer DE, Di Fiore J, Peucker M, Grove JS, Pearce JW (2004) Ontogeny of arousal. *J Clin Neurophysiol* 21:290-300.
- Cureton-Lane RA, Fontaine DK (1997) Sleep in the pediatric ICU: an empirical investigation. *Am J Crit Care* 6:56-63.
- Curzi-Dascalova L, Peirano P, Morel-Kahn F (1988) Development of sleep states in normal premature and full-term newborns. *Dev Psychobiol* 21:431-444.
- Curzi-Dascalova L, Figueroa JM, Eiselt M, Christova E, Virassamy A, d'Allest AM, Guimaraes H, Gaultier C, Dehan M (1993) Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age. *Pediatr Res* 34:624-628.
- Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, Hansen G, de Leeuw R, Lenoir S, Persson J, Rebagliato M, Reid M, de Vonderweid U, Lenard HG, Orzalesi M, Saracci R (2000) End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians' self-reported practices in seven European countries. EURONIC Study Group. *Lancet* 355:2112-2118.
- DeCasper A, Granier-Deferre C, Fifer WP, Moon CM (2011) Measuring fetal cognitive development: when methods and conclusions don't match. *Dev Sci* 14:224-225; discussion 226.
- DeCasper AJ, Fifer WP (1980) Of human bonding: newborns prefer their mothers' voices. *Science* 208:1174-1176.
- DeCasper AJ, Prescott PA (1984) Human newborns' perception of male voices: preference, discrimination, and reinforcing value. *Dev Psychobiol* 17:481-491.
- DeCasper AJ, Lecanuet J-P, Busnel M-C, Granier-Deferre C, Maugeais R (1994) Fetal reactions to recurrent maternal speech. *Infant Behav Dev*:159-164.
- Dehaene-Lambertz G, Pena M (2001) Electrophysiological evidence for automatic phonetic processing in neonates. *Neuroreport* 12:3155-3158.
- Dehaene-Lambertz G, Montavont A, Jobert A, Alliol L, Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene S (2010) Language or music, mother or Mozart? Structural and environmental influences on infants' language networks. *Brain Lang* 114:53-65.
- Dehaene S, Dehaene-Lambertz G (2009) [Cognitive neuro-imaging : phylogenesis and ontogenesis]. *Bull Acad Natl Med* 193:883-889.
- Dehan M (2002) [Epidemiology and ethics of the very premature infant]. *Arch Pediatr* 9 Suppl 4:423s-426s.
- Del Giudice M (2011) Alone in the dark? Modeling the conditions for visual experience in human fetuses. *Dev Psychobiol* 53:214-219.
- Delaunay-El Allam M, Marlier L, Schaal B (2006) Learning at the breast: preference formation for an artificial scent and its attraction against the odor of maternal milk. *Infant Behav Dev* 29:308-321.
- Delaunay-El Allam M, Soussignan R, Patris B, Marlier L, Schaal B (2010) Long-lasting memory for an odor acquired at the mother's breast. *Dev Sci* 13:849-863.

- deRegnier RA (2008) Neurophysiologic evaluation of brain function in extremely premature newborn infants. *Semin Perinatol* 32:2-10.
- Deregnier RA, Nelson CA, Thomas KM, Wewerka S, Georgieff MK (2000) Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 137:777-784.
- deRegnier RA, Wewerka S, Georgieff MK, Mattia F, Nelson CA (2002) Influences of postconceptional age and postnatal experience on the development of auditory recognition memory in the newborn infant. *Dev Psychobiol* 41:216-225.
- Doheny L, Hurwitz S, Insoft R, Ringer S, Lahav A (2012) Exposure to biological maternal sounds improves cardiorespiratory regulation in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*.
- Domanico R, Davis DK, Coleman F, Davis BO (2011) Documenting the NICU design dilemma: comparative patient progress in open-ward and single family room units. *J Perinatol*.
- Draganova R, Eswaran H, Murphy P, Lowery C, Preissl H (2007) Serial magnetoencephalographic study of fetal and newborn auditory discriminative evoked responses. *Early Hum Dev* 83:199-207.
- Draganova R, Eswaran H, Murphy P, Huotilainen M, Lowery C, Preissl H (2005) Sound frequency change detection in fetuses and newborns, a magnetoencephalographic study. *Neuroimage* 28:354-361.
- Dupin R, Laurent JP, Stauder JE, Saliba E (2000) Auditory attention processing in 5-year-old children born preterm: evidence from event-related potentials. *Dev Med Child Neurol* 42:476-480.
- Durieux-Smith A, Edwards CG, Picton TW, McMurray B (1985) Auditory brainstem responses to clicks in neonates. *J Otolaryngol Suppl* 14:12-18.
- Eavey RD (1993) Abnormalities of the neonatal ear: otoscopic observations, histologic observations, and a model for contamination of the middle ear by cellular contents of amniotic fluid. *Laryngoscope* 103:1-31.
- Eggermont JJ, Moore JK (2012) Morphological and functional development of the auditory nervous system. In: *Human Auditory development* (Werner LA, Fay RR, Popper AN, eds), pp 61-107. New York: Springer.
- Eimas PD, Siqueland ER, Jusczyk P, Vigorito J (1971) Speech perception in infants. *Science* 171:303-306.
- Eisenberg RB (1970) The organization of auditory behavior. *J Speech Hear Res* 13:453-471.
- Eisenberg RB, Griffin EJ, Coursin DB, Hunter MA (1964) Auditory Behavior in the Human Neonate: a Preliminary Report. *J Speech Hear Res* 50:245-269.
- Elander G, Hellstrom G (1995) Reduction of noise levels in intensive care units for infants: evaluation of an intervention program. *Heart Lung* 24:376-379.
- Eswaran H, Lowery CL, Wilson JD, Murphy P, Preissl H (2005) Fetal magnetoencephalography--a multimodal approach. *Brain Res Dev Brain Res* 154:57-62.
- Fecteau S, Armony JL, Joannette Y, Belin P (2005) Sensitivity to voice in human prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 94:2251-2254.
- Fellman V, Huotilainen M (2006) Cortical auditory event-related potentials in newborn infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 11:452-458.
- Fellman V, Hellstrom-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, Lagercrantz H, Marsal K, Serenius F, Wennergren M (2009) One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *Jama* 301:2225-2233.
- Fernald A (1989) Intonation and communicative intent in mothers' speech to infants: is the melody the message? *Child Dev* 60:1497-1510.

- Fernald A, Taeschner T, Dunn J, Papousek M, de Boysson-Bardies B, Fukui I (1989) A cross-language study of prosodic modifications in mothers' and fathers' speech to preverbal infants. *J Child Lang* 16:477-501.
- Field D, Draper ES, Fenton A, Papiernik E, Zeitlin J, Blondel B, Cuttini M, Maier RF, Weber T, Carrapato M, Kollee L, Gadzin J, Van Reempts P (2009) Rates of very preterm birth in Europe and neonatal mortality rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F253-256.
- Fifer WP, Moon CM (1994) The role of mother's voice in the organization of brain function in the newborn. *Acta Paediatr Suppl* 397:86-93.
- Fifer WP, Byrd DL, Kaku M, Eigsti IM, Isler JR, Grose-Fifer J, Tarullo AR, Balsam PD (2010) Newborn infants learn during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:10320-10323.
- Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ (1999) Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1155-1162.
- Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ (2001) Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 163:451-457.
- Gadeke R, Doring B, Keller F, Vogel A (1969) The noise level in a childrens hospital and the wake-up threshold in infants. *Acta Paediatr Scand* 58:164-170.
- Gagnon R, Hunse C, Carmichael L, Fellows F, Patrick J (1986) Effects of vibratory acoustic stimulation on human fetal breathing and gross fetal body movements near term. *Am J Obstet Gynecol* 155:1227-1230.
- Gagnon R, Hunse C, Carmichael L, Fellows F, Patrick J (1987) External vibratory acoustic stimulation near term: fetal heart rate and heart rate variability responses. *Am J Obstet Gynecol* 156:323-327.
- Gagnon R, Hunse C, Carmichael L, Fellows F, Patrick J (1988) Fetal heart rate and fetal activity patterns after vibratory acoustic stimulation at thirty to thirty-two weeks' gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 158:75-79.
- Gaugler C, Marlier L, Messer J (2007) [Sensory stimulations for the treatment of idiopathic apneas of prematurity]. *Arch Pediatr* 14:485-489.
- Gerhardt KJ, Abrams RM (1996) Fetal hearing: characterization of the stimulus and response. *Semin Perinatol* 20:11-20.
- Gerhardt KJ, Abrams RM (2000) Fetal exposures to sound and vibroacoustic stimulation. *J Perinatol* 20:S21-30.
- Gerhardt KJ, Huang X, Arrington KE, Meixner K, Abrams RM, Antonelli PJ (1996) Fetal sheep in utero hear through bone conduction. *Am J Otolaryngol* 17:374-379.
- Gervain J, Mehler J (2010) Speech perception and language acquisition in the first year of life. *Annu Rev Psychol* 61:191-218.
- Gervain J, Berent I, Werker JF (2012) Binding at birth: the newborn brain detects identity relations and sequential position in speech. *J Cogn Neurosci* 24:564-574.
- Gorga MP, Kaminski JR, Beauchaine KA, Jesteadt W (1988) Auditory brainstem responses to tone bursts in normally hearing subjects. *J Speech Hear Res* 31:87-97.
- Gorga MP, Reiland JK, Beauchaine KA, Worthington DW, Jesteadt W (1987) Auditory brainstem responses from graduates of an intensive care nursery: normal patterns of response. *J Speech Hear Res* 30:311-318.
- Goto K, Mirmiran M, Adams MM, Longford RV, Baldwin RB, Boeddiker MA, Ariagno RL (1999) More awakenings and heart rate variability during supine sleep in preterm infants. *Pediatrics* 103:603-609.

- Graham FK (1992) Attention: the heart rate, the blink, and the brain. In: Attention and information processing in infants and adults: Perspectives from human and animal research (Campbell BA, Hayne H, Richardson R, eds), pp pp. 3-29. Hillsdale: NJ:Erlbaum.
- Graham FK, Clifton RK (1966) Heart-rate change as a component of the orienting response. *Psychol Bull* 65:305-320.
- Graham FK, Clifton RK, Hatton HM (1968) Habituation of heart rate response to repeated auditory stimulation during the first five days of life. *Child Dev* 39:35-52.
- Graham FK, Leavitt LA, Strock BD (1978) Precocious cardiac orienting in a human anencephalic infant. *Science* 199:322-324.
- Granier-Deferre C, Busnel MC (2011) L'audition prénatale, quoi de neuf ? *Spirale* 59:17-32.
- Granier-Deferre C, Schaal B, DeCasper AJ (2004) Les prémices foetales de la cognition. In: La psychologie du Nourrisson (Lecuyer R, ed), pp 59-94. Paris: Dunod.
- Granier-Deferre C, Lecanuet JP, Cohen H, Busnel MC (1985) Feasibility of prenatal hearing test. *Acta Otolaryngol Suppl* 421:93-101.
- Granier-Deferre C, Ribeiro A, Jacquet AY, Bassereau S (2011a) Near-term fetuses process temporal features of speech. *Dev Sci* 14:336-352.
- Granier-Deferre C, Bassereau S, Ribeiro A, Jacquet AY, Decasper AJ (2011b) A melodic contour repeatedly experienced by human near-term fetuses elicits a profound cardiac reaction one month after birth. *PLoS One* 6:e17304.
- Graven S (2006) Sleep and brain development. *Clin Perinatol* 33:693-706, vii.
- Graven SN (1997) Clinical research data illuminating the relationship between the physical environment & patient medical outcomes. *J Healthc Des* 9:15-19; discussion 21-14.
- Graven SN (2000) Sound and the developing infant in the NICU: conclusions and recommendations for care. *J Perinatol* 20:S88-93.
- Graven SN, Bowen FW, Jr., Brooten D, Eaton A, Graven MN, Hack M, Hall LA, Hansen N, Hurt H, Kavalhuna R, et al. (1992) The high-risk infant environment. Part 1. The role of the neonatal intensive care unit in the outcome of high-risk infants. *J Perinatol* 12:164-172.
- Gray L, Philbin MK (2000) Measuring sound in hospital nurseries. *J Perinatol* 20:S100-104.
- Gray L, Philbin MK (2004) Effects of the neonatal intensive care unit on auditory attention and distraction. *Clin Perinatol* 31:243-260, vi.
- Gray ML, Crowell DH (1968) Heart rate changes to sudden peripheral stimuli in the human during early infancy. *J Pediatr* 72:807-814.
- Gressens P, Mesples B, Sahir N, Marret S, Sola A (2001) Environmental factors and disturbances of brain development. *Semin Neonatol* 6:185-194.
- Groome LJ, Mooney DM, Holland SB, Bentz LS, Atterbury JL, Dykman RA (1997) The heart rate deceleratory response in low-risk human fetuses: effect of stimulus intensity on response topography. *Dev Psychobiol* 30:103-113.
- Groome LJ, Mooney DM, Holland SB, Smith LA, Atterbury JL, Dykman RA (1999) Behavioral state affects heart rate response to low-intensity sound in human fetuses. *Early Hum Dev* 54:39-54.
- Groome LJ, Mooney DM, Holland SB, Smith YD, Atterbury JL, Dykman RA (2000) Temporal pattern and spectral complexity as stimulus parameters for eliciting a cardiac orienting reflex in human fetuses. *Percept Psychophys* 62:313-320.
- Grossmann T, Oberecker R, Koch SP, Friederici AD (2010) The developmental origins of voice processing in the human brain. *Neuron* 65:852-858.

- Gudsnuk KM, Champagne FA (2011) Epigenetic effects of early developmental experiences. *Clin Perinatol* 38:703-717.
- Hack M, Taylor HG, Schluchter M, Andreias L, Drotar D, Klein N (2009) Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *J Dev Behav Pediatr* 30:122-130.
- Hafstrom M, Kjellmer I (2001) Non-nutritive sucking in sick preterm infants. *Early Hum Dev* 63:37-52.
- Hall JW, 3rd (2000) Development of the ear and hearing. *J Perinatol* 20:S12-20.
- Han YK, Kover H, Insanally MN, Semerdjian JH, Bao S (2007) Early experience impairs perceptual discrimination. *Nat Neurosci* 10:1191-1197.
- Hardin KA (2009) Sleep in the ICU: potential mechanisms and clinical implications. *Chest* 136:284-294.
- Harris DM, Dallos P (1984) Ontogenetic changes in frequency mapping of a mammalian ear. *Science* 225:741-743.
- Hellstrom-Westas L, Inghammar M, Isaksson K, Rosen I, Stjernqvist K (2001) Short-term effects of incubator covers on quiet sleep in stable premature infants. *Acta Paediatr* 90:1004-1008.
- Hepper PG, Shahidullah BS (1994) Development of fetal hearing. *Arch Dis Child* 71:F81-87.
- Hill CM, Hogan AM, Karmiloff-Smith A (2007) To sleep, perchance to enrich learning? *Arch Dis Child* 92:637-643.
- Holditch-Davis D, Scher M, Schwartz T, Hudson-Barr D (2004) Sleeping and waking state development in preterm infants. *Early Hum Dev* 80:43-64.
- Hollien H, Feinstein S (1975) Contribution of the external auditory meatus to auditory sensitivity underwater. *J Acoust Soc Am* 57:1488-1492.
- Holte L, Margolis RH, Cavanaugh RM, Jr. (1991) Developmental changes in multifrequency tympanograms. *Audiology* 30:1-24.
- Howard K, Roberts G, Lim J, Lee KJ, Barre N, Treyvaud K, Cheong J, Hunt RW, Inder TE, Doyle LW, Anderson PJ (2011) Biological and environmental factors as predictors of language skills in very preterm children at 5 years of age. *J Dev Behav Pediatr* 32:239-249.
- Hunt CE (2006) Ontogeny of autonomic regulation in late preterm infants born at 34-37 weeks postmenstrual age. *Semin Perinatol* 30:73-76.
- Huotilainen M, Kujala A, Hotakainen M, Parkkonen L, Taulu S, Simola J, Nenonen J, Karjalainen M, Naatanen R (2005) Short-term memory functions of the human fetus recorded with magnetoencephalography. *Neuroreport* 16:81-84.
- Imada T, Zhang Y, Cheour M, Taulu S, Ahonen A, Kuhl PK (2006) Infant speech perception activates Broca's area: a developmental magnetoencephalography study. *Neuroreport* 17:957-962.
- Ingersoll EW, Thoman EB (1999) Sleep/wake states of preterm infants: stability, developmental change, diurnal variation, and relation with caregiving activity. *Child Dev* 70:1-10.
- Jansson-Verkasalo E, Ceponiene R, Valkama M, Vainionpaa L, Laitakari K, Alku P, Suominen K, Naatanen R (2003) Deficient speech-sound processing, as shown by the electrophysiologic brain mismatch negativity response, and naming ability in prematurely born children. *Neurosci Lett* 348:5-8.
- Jansson-Verkasalo E, Korpilahti P, Jantti V, Valkama M, Vainionpaa L, Alku P, Suominen K, Naatanen R (2004) Neurophysiologic correlates of deficient phonological representations and object naming in prematurely born children. *Clin Neurophysiol* 115:179-187.
- Jansson-Verkasalo E, Ruusuvirta T, Huotilainen M, Alku P, Kushnerenko E, Suominen K, Rytty S, Luotonen M, Kaukola T, Tolonen U, Hallman M (2010) Atypical

- perceptual narrowing in prematurely born infants is associated with compromised language acquisition at 2 years of age. *BMC Neurosci* 11:88.
- Jardri R, Houfflin-Debarge V, Delion P, Pruvo JP, Thomas P, Pins D (2011) Assessing fetal response to maternal speech using a noninvasive functional brain imaging technique. *Int J Dev Neurosci*.
- Johansson B, Wedenberg E, Westin B (1964) Measurement of Tone Response by the Human Foetus. a Preliminary Report. *Acta Otolaryngol* 57:188-192.
- Johnson S, Wolke D, Hennessy E, Marlow N (2011) Educational outcomes in extremely preterm children: neuropsychological correlates and predictors of attainment. *Dev Neuropsychol* 36:74-95.
- Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N (2010a) Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:453-463 e451.
- Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N (2010b) Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *J Pediatr* 156:525-531 e522.
- Joseph R (2000) Fetal brain behavior and cognitive development. *Developmental Review* 20:81-98.
- Kaindl AM, Favrais G, Gressens P (2009) Molecular mechanisms involved in injury to the preterm brain. *J Child Neurol* 24:1112-1118.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2000) *Principles of Neural Science*, Fourth edition. New York: McGraw Hill.
- Kattwinkel J, Nearman HS, Fanaroff AA, Katona PG, Klaus MH (1975) Apnea of prematurity. Comparative therapeutic effects of cutaneous stimulation and nasal continuous positive airway pressure. *J Pediatr* 86:588-592.
- Keefe DH, Bulen JC, Campbell SL, Burns EM (1994) Pressure transfer function and absorption cross section from the diffuse field to the human infant ear canal. *J Acoust Soc Am* 95:355-371.
- Kisilevsky B, Hains SMJ (2011) Onset and maturation of fetal heart rate response to the mother's voice over late gestation. In: *Developmental Science*, pp 214-223.
- Kisilevsky BS, Dorland JE, Swansburg ML, Hains SM, Brown CA, Smith GN (2011) Atypical fetal voice processing in preeclamptic pregnancy. *J Dev Behav Pediatr* 32:34-40.
- Kisilevsky BS, Hains SM, Lee K, Xie X, Huang H, Ye HH, Zhang K, Wang Z (2003) Effects of experience on fetal voice recognition. *Psychol Sci* 14:220-224.
- Kleberg A, Westrup B, Stjernqvist K, Lagercrantz H (2002) Indications of improved cognitive development at one year of age among infants born very prematurely who received care based on the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP). *Early Hum Dev* 68:83-91.
- Krueger C (2010) Exposure to maternal voice in preterm infants: a review. *Adv Neonatal Care* 10:13-18; quiz 19-20.
- Krueger C, Holditch-Davis D, Quint S, Decasper A (2004) Recurring auditory experience in the 28- to 34-week-old fetus. *Infant Behav Dev* 27:537-543.
- Krueger C, Wall S, Parker L, Nealis R (2005) Elevated sound levels within a busy NICU. *Neonatal Netw* 24:33-37.
- Krueger C, Parker L, Chiu SH, Theriaque D (2010) Maternal voice and short-term outcomes in preterm infants. *Dev Psychobiol* 52:205-212.
- Kuhl PK (2004) Early language acquisition: cracking the speech code. *Nat Rev Neurosci* 5:831-843.
- Kuhn P, Strub C, Astruc D (2010) [Problems for assessing the newborns' pain in palliative care]. *Arch Pediatr* 17 Suppl 3:S59-66.

- Kuhn P, Astruc D, Messer J, Marlier L (2011a) Exploring the olfactory environment of premature newborns: a French survey of health care and cleaning products used in neonatal units. *Acta Paediatr*.
- Kuhn P, Zores C, Astruc D, Dufour A, Casper C (2011b) [Sensory system development and the physical environment of infants born very preterm]. *Arch Pediatr* 18 Suppl 2:S92-102.
- Kushnerenko E, Johnson MH (2010) Newborn Behavior and Perception. In: *The Newborn Brain Neuroscience and Clinical Applications* (Lagercrantz H, Hanson MA, Ment LR, Peebles DM, eds), pp 185-198. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kushnerenko E, Winkler I, Horvath J, Naatanen R, Pavlov I, Fellman V, Huotilainen M (2007) Processing acoustic change and novelty in newborn infants. *Eur J Neurosci* 26:265-274.
- Lagercrantz H, Changeux JP (2009) The emergence of human consciousness: from fetal to neonatal life. *Pediatr Res* 65:255-260.
- Lagercrantz H, Edwards D, Henderson-Smart D, Hertzberg T, Jeffery H (1990) Autonomic reflexes in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 79:721-728.
- Lagercrantz, H. (2010) *The Newborn Brain Neuroscience and Clinical Applications* (Lagercrantz H, Hanson MA, Ment LR, Peebles DM, eds),. Cambridge: Cambridge University Press.
- Larroque B, Breart G, Kaminski M, Dehan M, Andre M, Burguet A, Grandjean H, Ledesert B, Leveque C, Maillard F, Matis J, Roze JC, Truffert P (2004) Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89:F139-144.
- Larroque B, Ancel PY, Marchand-Martin L, Cambonie G, Fresson J, Pierrat V, Roze JC, Marpeau L, Thiriez G, Alberge C, Breart G, Kaminski M, Marret S (2011) Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the Epipage cohort study. *PLoS One* 6:e21361.
- Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, Pierrat V, Roze JC, Matis J, Cambonie G, Burguet A, Andre M, Kaminski M, Breart G (2003) White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr* 143:477-483.
- Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, Andre M, Arnaud C, Pierrat V, Roze JC, Messer J, Thiriez G, Burguet A, Picaud JC, Breart G, Kaminski M (2008) Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 371:813-820.
- Lary S, Briassoulis G, de Vries L, Dubowitz LM, Dubowitz V (1985) Hearing threshold in preterm and term infants by auditory brainstem response. *J Pediatr* 107:593-599.
- Lasky R, Perlman J, Hecox K (1992) Distortion-product otoacoustic emissions in human newborns and adults. *Ear Hear* 13:430-441.
- Lasky RE (1998) Distortion product otoacoustic emissions in human newborns and adults. I. Frequency effects. *J Acoust Soc Am* 103:981-991.
- Lasky RE, Williams AL (2009) Noise and light exposures for extremely low birth weight newborns during their stay in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 123:540-546.
- Lavigne-Rebillard M, Dechesne C, Pujol R, Sans A, Escudero P (1985) [Development of the internal ear during the 1st trimester of pregnancy. Differentiation of the sensory cells and formation of the 1st synapses]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 102:493-498.

- Lecanuet JP, Schaal B (1996) Fetal sensory competencies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 68:1-23.
- Lecanuet JP, Granier-Deferre C, Busnel MC (1988) Fetal cardiac and motor responses to octave-band noises as a function of central frequency, intensity and heart rate variability. *Early Hum Dev* 18:81-93.
- Lecanuet JP, Granier-Deferre C, Busnel MC (1989) Differential fetal auditory reactivity as a function of stimulus characteristics and state. *Semin Perinatol* 13:421-429.
- Lecanuet JP, Granier-Deferre C, Jacquet AY, Busnel MC (1992) Decelerative cardiac responsiveness to acoustical stimulation in the near term fetus. *Q J Exp Psychol B* 44:279-303.
- Lecanuet JP, Granier-Deferre C, Jacquet AY, DeCasper AJ (2000) Fetal discrimination of low-pitched musical notes. *Dev Psychobiol* 36:29-39.
- Lecanuet JP, Granier-Deferre C, Cohen H, Le Houezec R, Busnel MC (1986) Fetal responses to acoustic stimulation depend on heart rate variability pattern, stimulus intensity and repetition. *Early Hum Dev* 13:269-283.
- Lecanuet JP, Granier-Deferre C, DeCasper AJ, Maugeais R, Andrieu AJ, Busnel MC (1987) [Fetal perception and discrimination of speech stimuli; demonstration by cardiac reactivity; preliminary results]. *C R Acad Sci III* 305:161-164.
- Lehtonen L, Martin RJ (2004) Ontogeny of sleep and awake states in relation to breathing in preterm infants. *Semin Neonatol* 9:229-238.
- Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F (2006) Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res* 173:458-467.
- Levitt P (2003) Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr* 143:S35-45.
- Lickliter R (2000a) The role of sensory stimulation in perinatal development: insights from comparative research for care of the high-risk infant. *J Dev Behav Pediatr* 21:437-447.
- Lickliter R (2000b) Atypical perinatal sensory stimulation and early perceptual development: insights from developmental psychobiology. *J Perinatol* 20:S45-54.
- Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Jr., Moore M, Ringer SA, Volpe JJ, du Plessis AJ (2008) Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 121:758-765.
- Liu WF, Laudert S, Perkins B, Macmillan-York E, Martin S, Graven S (2007) The development of potentially better practices to support the neurodevelopment of infants in the NICU. *J Perinatol* 27 Suppl 2:S48-74.
- Livera MD, Priya B, Ramesh A, Suman Rao PN, Srilakshmi V, Nagapoornima M, Ramakrishnan AG, Dominic M (2008) Spectral analysis of noise in the neonatal intensive care unit. *Indian J Pediatr* 75:217-222.
- Long JG, Lucey JF, Philip AG (1980) Noise and hypoxemia in the intensive care nursery. *Pediatrics* 65:143-145.
- Ludington-Hoe SM, Johnson MW, Morgan K, Lewis T, Gutman J, Wilson PD, Scher MS (2006) Neurophysiologic assessment of neonatal sleep organization: preliminary results of a randomized, controlled trial of skin contact with preterm infants. *Pediatrics* 117:e909-923.
- Luts H, Desloovere C, Wouters J (2006) Clinical application of dichotic multiple-stimulus auditory steady-state responses in high-risk newborns and young children. *Audiol Neurootol* 11:24-37.
- Maguire CM, Veen S, Sprij AJ, Le Cessie S, Wit JM, Walther FJ (2008) Effects of basic developmental care on neonatal morbidity, neuromotor development, and

- growth at term age of infants who were born at <32 weeks. *Pediatrics* 121:e239-245.
- Maguire CM, Walther FJ, van Zwieten PH, Le Cessie S, Wit JM, Veen S (2009a) Follow-up outcomes at 1 and 2 years of infants born less than 32 weeks after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program. *Pediatrics* 123:1081-1087.
- Maguire CM, Walther FJ, Sprij AJ, Le Cessie S, Wit JM, Veen S (2009b) Effects of individualized developmental care in a randomized trial of preterm infants <32 weeks. *Pediatrics* 124:1021-1030.
- Mahmoudian S, Farhadi M, Kadivar M, Ghalehbaghi B, Rahimi F, Hemami MR, Kamrava SK, Asghari A, Amintehran E, Mohagheghi P (2011) Prognostic validity of dichotic multiple frequencies auditory steady-state responses versus distortion product otoacoustic emissions in hearing screening of high risk neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75:1109-1116.
- Mampe B, Friederici AD, Christophe A, Wermke K (2009) Newborns' cry melody is shaped by their native language. *Curr Biol* 19:1994-1997.
- Marlier L, Gaugler C, Messer J (2005) Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns. *Pediatrics* 115:83-88.
- Marlier L, Schaal B, Gaugler C, Messer J (2001) Olfaction in premature human newborns: detection and discrimination abilities two months before gestational term. In: *Chemical Signals in Vertebrates* (Marchlewska-Koj A, Lepri J, Müller-Schwarze, eds), pp 205-209. New-York: Kluwer Academic/Plenum Publisher.
- May L, Byers-Heinlein K, Gervain J, Werker JF (2011) Language and the newborn brain: does prenatal language experience shape the neonate neural response to speech? *Front Psychol* 2:222.
- Mayberry RI, Lock E, Kazmi H (2002) Linguistic ability and early language exposure. *Nature* 417:38.
- McEwen BS (1997) Hormones as regulators of brain development: life-long effects related to health and disease. *Acta Paediatr Suppl* 422:41-44.
- McEwen BS (1998) Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338:171-179.
- Mehler J, Jusczyk P, Lambertz G, Halsted N, Bertoncini J, Amiel-Tison C (1988) A precursor of language acquisition in young infants. *Cognition* 29:143-178.
- Mencher GT, Davis AC, DeVoe SJ, Beresford D, Bamford JM (2001) Universal neonatal hearing screening: past, present, and future. *Am J Audiol* 10:3-12.
- Meyer C, Witte J, Hildmann A, Hennecke KH, Schunck KU, Maul K, Franke U, Fahnenstich H, Rabe H, Rossi R, Hartmann S, Gortner L (1999) Neonatal screening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors, and follow-up. *Pediatrics* 104:900-904.
- Mills DM, Rubel EW (1996) Development of the cochlear amplifier. *J Acoust Soc Am* 100:428-441.
- Mirmiran M, Ariagno RL (2003) Role of REM sleep in brain development and plasticity. In: *Sleep and Brain Plasticity* (R. MPSCS, ed), pp 182-187. New York: Oxford University Press.
- Mirmiran M, Maas YG, Ariagno RL (2003) Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 7:321-334.
- Mirmiran M, Scholtens J, van de Poll NE, Uylings HB, van der Gugten J, Boer GJ (1983) Effects of experimental suppression of active (REM) sleep during early development upon adult brain and behavior in the rat. *Brain Res* 283:277-286.
- Mizuno K, Ueda A (2003) The maturation and coordination of sucking, swallowing, and respiration in preterm infants. *J Pediatr* 142:36-40.

- Moon CM, Fifer WP (2000) Evidence of transnatal auditory learning. *J Perinatol* 20:S37-44.
- Moore DR, Irvine DR (1979) A developmental study of the sound pressure transformation by the head of the cat. *Acta Otolaryngol* 87:434-440.
- Moore JK (2002) Maturation of human auditory cortex: implications for speech perception. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 189:7-10.
- Morlet T, Ferber-Viart C, de Bellescize J, Badinand N, Duclaux R (2000) Effect of sleep stages on synchronized spontaneous otoacoustic emissions in pre-term neonates. *Clin Neurophysiol* 111:1498-1504.
- Morlet T, Collet L, Duclaux R, Lapillonne A, Salle B, Putet G, Morgon A (1995) Spontaneous and evoked otoacoustic emissions in pre-term and full-term neonates: is there a clinical application? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 33:207-211.
- Morris BH, Philbin MK, Bose C (2000) Physiological effects of sound on the newborn. *J Perinatol* 20:S55-60.
- Morrongiello BA, Rocca PT (1990) Infants' localization of sounds within hemifields: estimates of minimum audible angle. *Child Dev* 61:1258-1270.
- Morrongiello BA, Fenwick KD, Hillier L, Chance G (1994) Sound localization in newborn human infants. *Dev Psychobiol* 27:519-538.
- Mrzljak L, Uylings HB, Van Eden CG, Judas M (1990) Neuronal development in human prefrontal cortex in prenatal and postnatal stages. *Prog Brain Res* 85:185-222.
- Muir D, Field J (1979) Newborn infants orient to sounds. *Child Dev* 50:431-436.
- Muir DW, Clifton RK, Clarkson MG (1989) The development of a human auditory localization response: a U-shaped function. *Can J Psychol* 43:199-216.
- Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H (2002) Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87:F189-192.
- Naulaers G, Meyns B, Miserez M, Leunens V, Van Huffel S, Casaer P, Weindling M, Devlieger H (2007) Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. *Neonatology* 92:120-126.
- Newman DG, Johnson DS, Young CM, Newman JM, Douglass SE (1984) A study of neonates' differential responses to three voices, as measured by transcutaneous oxymonitor. *Br J Audiol* 18:217-221.
- Newman RS (2005) The cocktail party effect in infants revisited: listening to one's name in noise. *Dev Psychol* 41:352-362.
- Nordell A, Lundh M, Horsch S, Hallberg B, Aden U, Nordell B, Blennow M (2009) The acoustic hood: a patient-independent device improving acoustic noise protection during neonatal magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr* 98:1278-1283.
- Novitski N, Huotilainen M, Tervaniemi M, Naatanen R, Fellman V (2007) Neonatal frequency discrimination in 250-4000-Hz range: electrophysiological evidence. *Clin Neurophysiol* 118:412-419.
- Olsho LW, Koch EG, Halpin CF (1987) Level and age effects in infant frequency discrimination. *J Acoust Soc Am* 82:454-464.
- Parraguez VH, Sales F, Valenzuela GJ, Vergara M, Catalan L, Seron-Ferre M (1998) Diurnal changes in light intensity inside the pregnant uterus in sheep. *Anim Reprod Sci* 52:123-130.
- Patural H, Barthelemy JC, Pichot V, Mazzocchi C, Teyssier G, Damon G, Roche F (2004) Birth prematurity determines prolonged autonomic nervous system immaturity. *Clin Auton Res* 14:391-395.

- Peirano P, Algarin C, Uauy R (2003) Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development. *J Pediatr* 143:S70-79.
- Penn AA, Shatz CJ (1999) Brain waves and brain wiring: the role of endogenous and sensory-driven neural activity in development. *Pediatr Res* 45:447-458.
- Perani D, Saccuman MC, Scifo P, Anwander A, Spada D, Baldoli C, Poloniato A, Lohmann G, Friederici AD (2011) Neural language networks at birth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:16056-16061.
- Peters AJ, Abrams RM (1993) Fetal vibroacoustic stimulation test: vibrator response characteristics in pregnant sheep postmortem. *Obstet Gynecol* 81:181-184.
- Peters AJ, Abrams RM, Gerhardt KJ (1993) Abdominal vibration alters sleep state in fetal sheep. *J Dev Physiol* 19:227-234.
- Peters KL, Rosychuk RJ, Hendson L, Cote JJ, McPherson C, Tyebkhan JM (2009) Improvement of short- and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP trial. *Pediatrics* 124:1009-1020.
- Petrova A, Mehta R (2006) Near-infrared spectroscopy in the detection of regional tissue oxygenation during hypoxic events in preterm infants undergoing critical care. *Pediatr Crit Care Med* 7:449-454.
- Philbin MK (2000) The influence of auditory experience on the behavior of preterm newborns. *J Perinatol* 20:S77-87.
- Philbin MK (2004) Planning the acoustic environment of a neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 31:331-352, viii.
- Philbin MK, Klaas P (2000a) Evaluating studies of the behavioral effects of sound on newborns. *J Perinatol* 20:S61-67.
- Philbin MK, Klaas P (2000b) Hearing and behavioral responses to sound in full-term newborns. *J Perinatol* 20:S68-76.
- Philbin MK, Robertson A, Hall JW, 3rd (1999) Recommended permissible noise criteria for occupied, newly constructed or renovated hospital nurseries. The Sound Study Group of the National Resource Center. *J Perinatol* 19:559-563.
- Philbin MK, Lickliter R, Graven SN (2000) Sensory experience and the developing organism: a history of ideas and view to the future. *J Perinatol* 20:S2-5.
- Philbin MK, Robertson A, Hall JW, 3rd (2008) Recommended permissible noise criteria for occupied, newly constructed or renovated hospital nurseries. *Adv Neonatal Care* 8:S11-15.
- Pichler G, Wolf M, Roll C, Weindling MA, Greisen G, Wardle SP, Zaramella P, Naulaers G, Pellicer A, Austin T, Bartocci M, Urlesberger B (2008) Recommendations to increase the validity and comparability of peripheral measurements by near infrared spectroscopy in neonates. 'Round table', section of haematology, oxygen transport and microcirculation, 48th annual meeting of ESPR, Prague 2007. *Neonatology* 94:320-322.
- Ponton CW, Moore JK, Eggermont JJ (1996) Auditory brain stem response generation by parallel pathways: differential maturation of axonal conduction time and synaptic transmission. *Ear Hear* 17:402-410.
- Popescu MV, Polley DB (2011) Monaural deprivation disrupts development of binaural selectivity in auditory midbrain and cortex. *Neuron* 65:718-731.
- Prechtl HF (1974) The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res* 76:185-212.
- Pujol R, Lavigne-Rebillard M (1985) Early stages of innervation and sensory cell differentiation in the human fetal organ of Corti. *Acta Otolaryngol Suppl* 423:43-50.
- Pujol R, Lavigne-Rebillard M (1992) Development of neurosensory structures in the human cochlea. *Acta Otolaryngol* 112:259-264.

- Pujol R, Lavigne-Rebillard M, Uziel A (1991) Development of the human cochlea. *Acta Otolaryngol Suppl* 482:7-12; discussion 13.
- Pujol R, Blatrix S, Le Merre S, Pujol T, Chaix B (2009) Voyage au centre de l'Audition. In, p <http://www.cochlea.org/>. Montpellier: NeurOreille INSERM.
- Querleu D, Renard X, Versyp F, Paris-Delrue L, Crepin G (1988a) Fetal hearing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 28:191-212.
- Querleu D, Renard X, Versyp F, Paris-Delrue L, Vervoort P (1988b) [Intra-amniotic transmission of the human voice]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 83:43-50.
- Querleu D, Lefebvre C, Titran M, Renard X, Morillion M, Crepin G (1984) [Reaction of the newborn infant less than 2 hours after birth to the maternal voice]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 13:125-134.
- Radicevic Z, Vujovic M, Jelcic L, Sovilj M (2008) Comparative findings of voice and speech: language processing at an early ontogenetic age in quantitative EEG mapping. *Exp Brain Res* 184:529-532.
- Rees S, Harding R, Walker D The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *Int J Dev Neurosci* 29:551-563.
- Ribeiro FM, Carvalho RM, Marcoux AM (2010) Auditory steady-state evoked responses for preterm and term neonates. *Audiol Neurootol* 15:97-110.
- Richards DS, Frentzen B, Gerhardt KJ, McCann ME, Abrams RM (1992) Sound levels in the human uterus. *Obstet Gynecol* 80:186-190.
- Richards JE (1997) Peripheral stimulus localization by infants: attention, age, and individual differences in heart rate variability. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 23:667-680.
- Richards JE, Casey BJ (1991) Heart rate variability during attention phases in young infants. *Psychophysiology* 28:43-53.
- Rivkees SA, Mayes L, Jacobs H, Gross I (2004) Rest-activity patterns of premature infants are regulated by cycled lighting. *Pediatrics* 113:833-839.
- Rochat P (2003) Five levels of self-awareness as they unfold early in life. *Conscious Cogn* 12:717-731.
- Rochat P (2011) The self as phenotype. *Conscious Cogn* 20:109-119.
- Rosenstein D, Oster H (1988) Differential facial responses to four basic tastes in newborns. *Child Dev* 59:1555-1568.
- Rotteveel JJ, Colon EJ, Stegeman DF, Visco YM (1987a) The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. IV. Composite group averages of the cortical auditory evoked responses (ACRs). *Hear Res* 27:85-93.
- Rotteveel JJ, Colon EJ, Stegeman DF, Visco YM (1987b) The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. I. Composite group averages of brainstem (ABR) and middle latency (MLR) auditory evoked responses. *Hear Res* 26:11-20.
- Rotteveel JJ, de Graaf R, Colon EJ, Stegeman DF, Visco YM (1987c) The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. II. The auditory brainstem responses (ABRs). *Hear Res* 26:21-35.
- Rotteveel JJ, Stegeman DF, de Graaf R, Colon EJ, Visco YM (1987d) The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. III. The middle latency auditory evoked response (MLR). *Hear Res* 27:245-256.
- Rotteveel JJ, de Graaf R, Stegeman DF, Colon EJ, Visco YM (1987e) The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. V. The auditory cortical response (ACR). *Hear Res* 27:95-110.

- Ruah CB, Schachern PA, Zelterman D, Paparella MM, Yoon TH (1991) Age-related morphologic changes in the human tympanic membrane. A light and electron microscopic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:627-634.
- Saito Y, Fukuhara R, Aoyama S, Toshima T (2009) Frontal brain activation in premature infants' response to auditory stimuli in neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 85:471-474.
- Sakatani K, Chen S, Lichty W, Zuo H, Wang YP (1999) Cerebral blood oxygenation changes induced by auditory stimulation in newborn infants measured by near infrared spectroscopy. *Early Hum Dev* 55:229-236.
- Salavitabar A, Haidet KK, Adkins CS, Susman EJ, Palmer C, Storm H (2010) Preterm infants' sympathetic arousal and associated behavioral responses to sound stimuli in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care* 10:158-166.
- Sambeth A, Pakarinen S, Ruohio K, Fellman V, van Zuijen TL, Huotilainen M (2009) Change detection in newborns using a multiple deviant paradigm: a study using magnetoencephalography. *Clin Neurophysiol* 120:530-538.
- Schaal B, Hummel T, Soussignan R (2004) Olfaction in the fetal and premature infant: functional status and clinical implications. *Clin Perinatol* 31:261-285, vi-vii.
- Scher MS (2008) Ontogeny of EEG-sleep from neonatal through infancy periods. *Sleep Med* 9:615-636.
- Scher MS, Johnson MW, Holditch-Davis D (2005) Cyclicality of neonatal sleep behaviors at 25 to 30 weeks' postconceptional age. *Pediatr Res* 57:879-882.
- Schneider BA, Trehub SE, Morrongiello BA, Thorpe LA (1989) Developmental changes in masked thresholds. *J Acoust Soc Am* 86:1733-1742.
- Schneider U, Schleussner E, Haueisen J, Nowak H, Seewald HJ (2001) Signal analysis of auditory evoked cortical fields in fetal magnetoencephalography. *Brain Topogr* 14:69-80.
- Schonfelder J, Rother P, Zschackel M (1990) [Morphological studies of postnatal changes of the sound transport apparatus in the middle ear of humans and rabbits]. *Anat Anz* 170:213-219.
- Sedan PM, Sedan B (1953) [Reflexions on operations done on newborn blind for bilateral and total congenital cataract]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1:38-43.
- Shahidullah S, Hepper PG (1994) Frequency discrimination by the fetus. *Early Hum Dev* 36:13-26.
- Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL (2001) Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116:387-392.
- Shepley MM (2004) Evidence-based design for infants and staff in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 31:299-311, vii.
- Simons RF, Graham FK, Miles MA, Balaban MT (1998) Input and central processing expressed in ERP and heart rate changes to rare target and rare nontarget stimuli. *Psychophysiology* 35:563-575.
- Sininger YS, Abdala C (1996) Hearing threshold as measured by auditory brain stem response in human neonates. *Ear Hear* 17:395-401.
- Sininger YS, Abdala C, Cone-Wesson B (1997) Auditory threshold sensitivity of the human neonate as measured by the auditory brainstem response. *Hear Res* 104:27-38.
- Sininger YS, Doyle KJ, Moore JK (1999) The case for early identification of hearing loss in children. Auditory system development, experimental auditory deprivation, and development of speech perception and hearing. *Pediatr Clin North Am* 46:1-14.
- Sinnott JM, Aslin RN (1985) Frequency and intensity discrimination in human infants and adults. *J Acoust Soc Am* 78:1986-1992.

- Slater R, Boyd S, Meek J, Fitzgerald M (2006a) Cortical pain responses in the infant brain. *Pain* 123:332; author reply 332-334.
- Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, Fitzgerald M (2006b) Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci* 26:3662-3666.
- Small SA, Stapells DR (2006) Multiple auditory steady-state response thresholds to bone-conduction stimuli in young infants with normal hearing. *Ear Hear* 27:219-228.
- Smith LS, Dmochowski PA, Muir DW, Kisilevsky BS (2007) Estimated cardiac vagal tone predicts fetal responses to mother's and stranger's voices. *Dev Psychobiol* 49:543-547.
- Smith SL, Gerhardt KJ, Griffiths SK, Huang X, Abrams RM (2003) Intelligibility of sentences recorded from the uterus of a pregnant ewe and from the fetal inner ear. *Audiol Neurootol* 8:347-353.
- Sokolov EN (1963) Higher nervous functions; the orienting reflex. *Annu Rev Physiol* 25:545-580.
- Sokolov EN (1990) The orienting response, and future directions of its development. *Pavlov J Biol Sci* 25:142-150.
- Sokolov EN, Nezlina NI, Polianskii VB, Evtikhin DV (2001) [Orienting reflex: "targeting reaction" and "searchlight of attention"]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 51:421-437.
- Spence MJ, Freeman MS (1996) Newborn infants prefer the maternal low-pass filtered voice, but not the maternal whispered voice. *Infant Behav Dev* 199-212.
- Steinschneider A (1968) Sound intensity and respiratory responses in the neonate. Comparison with cardiac rate responses. *Psychosom Med* 30:534-541.
- Steinschneider A, Lipton EL, Richmond JB (1966) Auditory sensitivity in the infant: effect of intensity on cardiac and motor responsivity. *Child Dev* 37:233-252.
- Stevens JC, Webb HD, Smith MF, Buffin JT (1990) The effect of stimulus level on click evoked oto-acoustic emissions and brainstem responses in neonates under intensive care. *Br J Audiol* 24:293-300.
- Strauch C, Brandt S, Edwards-Beckett J (1993) Implementation of a quiet hour: effect on noise levels and infant sleep states. *Neonatal Netw* 12:31-35.
- Stromswold K, Sheffield E (2004) Neonatal Intensive Care Unit Noise & Language Development. Rutgers University Center for Cognitive Science Technical report:1-15.
- Tarullo AR, Balsam PD, Fifer WP (2011) Sleep and Infant Learning. *Infant Child Dev* 20:35-46.
- Taylor MJ, Saliba E, Laugier J (1996) Use of evoked potentials in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 74:F70-76.
- Telkemeyer S, Rossi S, Koch SP, Nierhaus T, Steinbrink J, Poeppel D, Obrig H, Wartenburger I (2009) Sensitivity of newborn auditory cortex to the temporal structure of sounds. *J Neurosci* 29:14726-14733.
- Therien JM, Worwa CT, Mattia FR, deRegnier RA (2004) Altered pathways for auditory discrimination and recognition memory in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 46:816-824.
- Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F (2006) Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics* 117:333-339.
- Trapanotto M, Benini F, Farina M, Gobber D, Magnavita V, Zacchello F (2004) Behavioural and physiological reactivity to noise in the newborn. *J Paediatr Child Health* 40:275-281.

- Trinder J, Newman NM, Le Grande M, Whitworth F, Kay A, Pirkis J, Jordan K (1990) Behavioural and EEG responses to auditory stimuli during sleep in newborn infants and in infants aged 3 months. *Biol Psychol* 31:213-227.
- van Bel F, Lemmers P, Naulaers G (2008) Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology* 94:237-244.
- Varendi H, Porter RH, Winberg J (1994) Does the newborn baby find the nipple by smell? *Lancet* 344:989-990.
- Varendi H, Porter RH, Winberg J (1996) Attractiveness of amniotic fluid odor: evidence of prenatal olfactory learning? *Acta Paediatr* 85:1223-1227.
- Velandia M, Matthisen AS, Uvnas-Moberg K, Nissen E (2010) Onset of vocal interaction between parents and newborns in skin-to-skin contact immediately after elective cesarean section. *Birth* 37:192-201.
- Ver Hoeve JN, Leavitt LA (1985) Neonatal acoustically-elicited cardiac response: modulation by state and antecedent stimulation. *Psychophysiology* 22:231-236.
- Vila J, Guerra P, Munoz MA, Vico C, Viedma-del Jesus MI, Delgado LC, Perakakis P, Kley E, Mata JL, Rodriguez S (2007) Cardiac defense: from attention to action. *Int J Psychophysiol* 66:169-182.
- Vince MA, Billing AE, Baldwin BA, Toner JN, Weller C (1985) Maternal vocalisations and other sounds in the fetal lamb's sound environment. *Early Hum Dev* 11:179-190.
- Vouloumanos A, Werker JF (2007) Listening to language at birth: evidence for a bias for speech in neonates. *Dev Sci* 10:159-164.
- Vouloumanos A, Hauser MD, Werker JF, Martin A (2010) The tuning of human neonates' preference for speech. *Child Dev* 81:517-527.
- Vranekovic G, Hock E, Isaac P, Cordero L (1974) Heart rate variability and cardiac response to an auditory stimulus. *Biol Neonate* 24:66-73.
- Wachman EM, Lahav A (2011) The effects of noise on preterm infants in the NICU. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.
- Warren I (2002) Facilitating infant adaptation: the nursery environment. *Semin Neonatol* 7:459-467.
- Weir C (1979) Auditory frequency sensitivity of human newborns: some data with improved acoustic and behavioral controls. *Percept Psychophys* 26:287-294.
- Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M (2004) Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 9:429-435.
- Werner LA (2000) Early Development of the human Auditory system. In, pp 1803-1819.
- Werner LA (2007) Issues in human auditory development. *J Commun Disord* 40:275-283.
- Werner LA, Gray L (1998) Behavioral studies of hearing development. In: *Development of the auditory system* (Rubel EW, Popper AN, Fay R, eds), pp 12-79. New York: Springer.
- Wharrad HJ, Davis AC (1997) Behavioural and autonomic responses to sound in pre-term and full-term babies. *Br J Audiol* 31:315-329.
- White-Traut RC, Nelson MN, Silvestri JM, Patel M, Lee H, Cimo P, McReynolds E (2009) Maturation of the cardiac response to sound in High-Risk Preterm infants. *Newborn and Infant nursing reviews* 9:193-199.
- White RD (1999) Recommended standards for newborn ICU design. Committee to establish recommended standards for newborn ICU design. *J Perinatol* 19:S1-12.
- White RD (2003) Individual rooms in the NICU - an evolving concept. *J Perinatol* 23 Suppl 1:S22-24.

- White RD (2004) Mothers' arms--the past and future locus of neonatal care? *Clin Perinatol* 31:383-387, ix.
- White RD (2007) Recommended standards for the newborn ICU. *J Perinatol* 27 Suppl 2:S4-S19.
- White RD (2011) Designing environments for developmental care. *Clin Perinatol* 38:745-749.
- Whitton JP, Polley DB (2011) Evaluating the perceptual and pathophysiological consequences of auditory deprivation in early postnatal life: a comparison of basic and clinical studies. *J Assoc Res Otolaryngol* 12:535-547.
- Wiesel TN, Hubel DH (1965) Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol* 28:1029-1040.
- Williams AL, van Drongelen W, Lasky RE (2007) Noise in contemporary neonatal intensive care. *J Acoust Soc Am* 121:2681-2690.
- Williams AL, Sanderson M, Lai D, Selwyn BJ, Lasky RE (2009) Intensive care noise and mean arterial blood pressure in extremely low-birth-weight neonates. *Am J Perinatol* 26:323-329.
- Wolfe JA, Skinner P, Burns J (1978) Relation between sound intensity and the latency and amplitude of the brainstem auditory evoked response. *J Speech Hear Res* 21:401-407.
- Wolke D, Samara M, Bracewell M, Marlow N (2008) Specific language difficulties and school achievement in children born at 25 weeks of gestation or less. *J Pediatr* 152:256-262.
- Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR (2000) Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 343:378-384.
- Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T (2003) Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *Bjog* 110 Suppl 20:124-127.
- Zahr LK, Balian S (1995) Responses of premature infants to routine nursing interventions and noise in the NICU. *Nurs Res* 44:179-185.
- Zahr LK, de Traversay J (1995) Premature infant responses to noise reduction by earmuffs: effects on behavioral and physiologic measures. *J Perinatol* 15:448-455.
- Zaramella P, Freato F, Amigoni A, Salvadori S, Marangoni P, Supppei A, Schiavo B, Chiandetti L (2001) Brain auditory activation measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) in neonates. *Pediatr Res* 49:213-219.
- Zeitlin J, Ancel PY, Delmas D, Breart G, Papiernik E (2011) Changes in care and outcome of very preterm babies in the Parisian region between 1998 and 2003. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95:F188-193.

Annexes

Annexe 1 Description de l'actimètre

Annexe 2 : ARTICLES

ARTICLE 1

Pierre KUHN, Claire ZORES, Thierry PEBAYLE, Alain HOEFT, Claire LANGLET, Benoit ESCANDE, Dominique ASTRUC, André DUFOUR Infants born very preterm react to variations of the acoustic environment in their incubator from a minimum signal-to-noise ratio threshold of 5 to 10 dBA. *Pediatr Res.* 2012 Apr;71(4 Pt 1):386-92. doi: 10.1038/pr.2011.76. Epub 2012 Feb 15.

ARTICLE 2

Pierre KUHN, Claire ZORES, Claire LANGLET, Benoît ESCANDE, Dominique ASTRUC, André DUFOUR. Moderate acoustic changes can disrupt the sleep of very preterm infants

Manuscript (soumis Février 2012)



Pierre KUHN



Etude de la sensibilité auditive du nouveau-né grand prématuré aux stimulations sonores issues de son environnement

Résumé

L'environnement (E) du grand prématuré (GP) diffère de l'E utérin et contribue aux séquelles neurosensorielles qui le menace. Les stimuli auditifs y sont prédominants et atypiques. Peu de choses sont connues sur la sensibilité auditive du GP à ces stimuli. Elle est évaluée ici par l'analyse de sa réactivité physiologique, comportementale, et cérébrale (NIRS) aux variations de cet E. Une étude observationnelle montre que i) le GP réagit à des stimuli auditifs dès un seuil de 5-10 dBA de ratio signal-bruit ambiant ; ii) certaines stimulations altèrent son bien-être (désaturations, rupture du sommeil) ; iii) ses réponses autonomiques sont les plus sensibles. Sa réactivité varie selon la source sonore, suggérant une discrimination du caractère vocal ou non des stimuli. Une étude expérimentale évalue d'autres aspects de ses performances auditives (impact de la fréquence sonore, de la valence émotionnelle des voix) et leur maturation de 30-32 à 34-36 sem. d'âge post-menstruel. Son champ de perception fréquentiel de sons purs s'élargit des moyennes (500-2500 Hz) aux basses et hautes fréquences (100 et 4500 Hz). Après 34 sem., il discrimine la voix maternelle de celle d'une autre mère et d'une autre femme (émotionnellement neutre). Cette réactivité préférentielle se traduit par un « réflexe cardiaque d'orientation » et témoigne qu'un GP soustrait précocement à la voix de sa mère développe des capacités perceptives similaires à celles du fœtus exposé en continue à la prosodie de la voix maternelle. Ces résultats ouvrent un champ de recherche complémentaire sur les conséquences à long terme de son expérience auditive précoce (attachement, développement du langage et des émotions).

Mots clés : Cerveau, développement auditif, nouveau-né, prématuré, environnement, bruit, voix maternelle, spectre fréquentiel

Résumé en anglais

The environment (E) of very preterm infant (VPI) greatly differs from the uterine E. and contributes to his risk of altered neurodevelopment. Although auditory stimuli are prominent and atypical in the NICU, little is known about the auditory sensitivity of VPI to his acoustic E. It is evaluated through their physiological, behavioral, and brain (NIRS) responsiveness to auditory environmental changes. An observational study shows that i) VPIs respond to "naturalistic" auditory stimuli from a minimum signal-to-noise ratio threshold of 5-10 dBA, ii) some stimuli can affect their well-being (desaturation, sleep disruption), iii) their autonomic reactivity is the most sensitive. Their reactivity varies depending on the sound sources, suggesting an ability to discriminate vocal from non vocal sounds. An experimental approach assess other aspects of their auditory performance (impact of sound frequency, emotional valence of voices) and their maturation from 30-32 to 34-36 wks post-menstrual age. Their perceptual field of sound frequencies expands for pure tones from the middle frequencies (500-2500 Hz) to low and high frequencies (100 and 4500 Hz). After 34 wks, VPIs discriminate their mother's voice from that of another mother and of another woman (emotionally neutral). This preferential reactivity relies on a "cardiac orienting reflex" suggesting that VPI not exposed during several weeks to their mother's voice *in utero*, can develop perceptual abilities similar to those of the fetuses continuously exposed to the prosody of their mother's voice. Our results open ways for further research on the long-term consequences of early auditory experience (attachment, language and emotions development).

Key words: brain, auditory development, newborn, premature, environment, noise, maternal voice, acoustic frequency