



**HAL**  
open science

# Prise en charge de la douleur lors des gestes infirmiers avec effraction cutanée en réanimation néonatale

Emilie Courtois

► **To cite this version:**

Emilie Courtois. Prise en charge de la douleur lors des gestes infirmiers avec effraction cutanée en réanimation néonatale. Gynécologie et obstétrique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066252 . tel-01443563

**HAL Id: tel-01443563**

**<https://theses.hal.science/tel-01443563>**

Submitted on 23 Jan 2017

**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.

**THÈSE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

**ÉCOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTÉ PUBLIQUE À PARIS : ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE  
L'INFORMATION BIOMÉDICALE.**

Spécialité

**Recherche infirmière**

Présentée par

Mlle. COURTOIS Émilie

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Sujet de la thèse :

Prise en charge de la douleur lors des gestes infirmiers avec effraction cutanée en  
réanimation néonatale

soutenue le 21 septembre 2016

devant le jury composé de :

M. Ricardo CARBAJAL, PU-PH, Directeur de thèse

M. Ralph EPAUD, PU-PH, Examineur

M. Bertrand GUIDET, PU-PH, Examineur

Mme Ljiljana JOVIC, Infirmière PhD, Directeur des soins, Examineur

Mr Pierre KUHN, PU-PH, Rapporteur

M. Pierre TOURNEUX, PU-PH, Rapporteur



## Dédicaces

Je dédie cette thèse,

A mes parents, pour n'avoir jamais douté de mes aptitudes, m'avoir soutenue au quotidien dans ce long parcours et pour avoir relu assidument mon manuscrit de thèse dans des délais record,

A mes frères, pour leurs encouragements et l'intérêt porté à mon sujet de thèse,

A mes amis, pour leur soutien et leur compréhension sur mon manque de disponibilité,

A Gabrielle, Caline, Lauriane et Sophie, pour leur amitié et leur aide « épidémiologique »,

A ce petit être en devenir, pour m'avoir fourni l'énergie de finaliser mon manuscrit de thèse,

A Tristan, mon évidence.



## Remerciements

MERCI,

Au Pr Carbajal pour m'avoir soutenue dans mes projets de reprise d'études, avoir eu la patience de m'enseigner les bases de la recherche en épidémiologie et m'avoir permise de travailler sur des études de renommées internationales.

Au Pr Guidet, tuteur bienveillant pour le bon déroulement de ma thèse mais également pour mon devenir après thèse.

A Pierre-Yves Ancel, pour n'avoir jamais douté de mes capacités à finaliser une thèse en parallèle de mon activité professionnelle et avoir ainsi accepté que je réalise cette thèse au sein de l'unité INSERM UMR 1153 qu'il dirige.

A tous les membres de l'équipe EPOPé pour m'avoir accueillie, conseillée et aidée durant ce travail de thèse.

A mes cadres de santé, Mikaël Gratteau, Pascale Lagarde et Pascale Mahiques pour leur confiance et leur soutien quotidien.

A Romain, pour ces moments partagés à faire le bilan de nos thèses et pour avoir toujours su trouver les mots pour nous motiver réciproquement.

A Mme Françoise Zantman, pour avoir été attentive à mon parcours professionnel et avoir toujours soutenue la recherche infirmière.

A Annick Vithilingum, pour m'avoir inscrite un jour à une formation "Initiation à la recherche infirmière".

A Patricia Cimerman, infirmière de recherche m'ayant tout appris des différentes étapes d'une recherche, des indispensables à ne pas oublier aux écueils à éviter, le tout saupoudré d'une pointe d'humour quotidienne.



## Sommaire

Résumé .....	9
Abstract .....	10
Productions scientifiques acquises au cours de la thèse .....	11
Unité où a été préparée la thèse : .....	13
Abbréviations .....	15
 Introduction générale.....	 17
1. État de l'art.....	20
1.1. La douleur du nouveau-né .....	20
1.1.1. Définition .....	20
1.1.2. Physiologie de la douleur .....	20
1.1.3. Manifestations et évaluation de la douleur .....	22
1.1.4. Recommandations.....	23
1.2. Épidémiologie des gestes infirmiers avec effraction cutanée.....	24
1.2.1. Ponction au talon .....	25
1.2.2. Ponction veineuse .....	27
1.2.3. Conséquences des effractions cutanées .....	29
1.3. Traitement de la douleur lors des gestes infirmiers avec effraction cutanée .....	31
1.3.1. Traitement médicamenteux.....	32
1.3.2. Traitement non médicamenteux.....	35
2. Matériel et méthodes.....	38
2.1. Plan de l'étude.....	38
2.2. Population .....	38
2.3. Taille de l'échantillon .....	38
2.4. Recueil de données .....	39
2.5. Qualité des données.....	39
2.6. Aspects réglementaires.....	40
2.7. Méthodes statistiques.....	40
2.7.1. Analyses descriptives.....	40
2.7.2. Analyses univariées .....	40
2.7.3. Analyses multivariées.....	41
3. Prise en charge de la douleur lors des ponctions au talon en réanimation néonatale .....	43
3.1. Résumé .....	43
3.2. Article .....	44
4. Prise en charge de la douleur lors des ponctions veineuses en réanimation néonatale.....	56
4.1. Résumé .....	56
4.2. Article .....	57



5. Synthèse des travaux réalisés et perspectives .....	74
5.1. Synthèse des travaux réalisés .....	74
5.2. Perspectives.....	77
Conclusion .....	79
Bibliographie .....	80
Annexes .....	88
Annexe 1 : Schéma des mécanismes physiologiques de la douleur .....	89
Annexe 2 : Échelle DAN .....	90
Annexe 3 : Tableau récapitulatif des études épidémiologiques sur les effractions cutanées en réanimation néonatale.....	91
Annexe 4 : Score CRIB.....	94
Annexe 5 : Score Apgar .....	95

## Résumé

L'étude EIPPAIN 1 (*Epidemiology of Procedural Pain In Neonates*) réalisée en 2005 a montré que de nombreux gestes douloureux étaient réalisés chez le nouveau-né hospitalisé en réanimation néonatale. La ponction au talon et la ponction veineuse sont les deux gestes infirmiers avec effraction cutanée les plus souvent réalisés. Plusieurs études randomisées ont évalué l'efficacité des moyens analgésiques lors de ces gestes mais, à notre connaissance, aucune n'a décrit de façon exhaustive et multicentrique la prise en charge réelle de l'infirmière réalisée au lit du patient.

S'appuyant sur les données de l'étude épidémiologique EIPPAIN 2, réalisée en 2011, ce travail de thèse avait pour objectifs d'étudier au niveau de la plus grande région française la prise en charge analgésique des deux principaux gestes infirmiers entraînant une effraction cutanée en réanimation néonatale. Plus précisément, les objectifs étaient de décrire les moyens analgésiques utilisés lors des ponctions au talon et des ponctions veineuses réalisées chez le nouveau-né hospitalisé en réanimation néonatale, l'intensité de la douleur associée à chacun de ces gestes et de déterminer les facteurs associés à l'utilisation d'analgésique spécifique au geste.

Ce travail de thèse a montré que la ponction au talon et la ponction veineuse étaient des gestes fréquemment réalisés en service de réanimation néonatale et non systématiquement accompagnés d'analgésiques spécifiques au geste. La ponction veineuse nécessitait parfois plusieurs tentatives pour être réussie. Un nombre de tentatives élevé était associé à des scores de douleur plus élevés et augmentait par conséquent le nombre d'effractions cutanées subies. La présence parentale était associée à une diminution des scores de douleur lors de la ponction veineuse et à une augmentation de l'utilisation d'analgésique spécifique au geste lors de la ponction au talon.

Au regard de ces résultats, il semble essentiel d'améliorer les pratiques soignantes. Ce travail de thèse souligne l'importance de continuer à communiquer nos résultats pour développer l'*Evidence-Based-Nursing*, notamment pour augmenter la fréquence d'utilisation des analgésiques spécifiques au geste et favoriser la présence parentale. Une réflexion doit également être menée sur la pertinence du nombre d'effractions cutanées réalisées et sur les méthodes utilisées. Les pistes suggérées seraient, si les études en cours sont concluantes, d'utiliser des dispositifs non invasifs pour mesurer la glycémie du nouveau-né en remplacement des ponctions au talon et de tester des méthodes de visualisation des veines pour diminuer le nombre de tentatives lors des ponctions veineuses.

**Mots clefs :** douleur, effraction cutanée, épidémiologie, gestes infirmiers, nouveau-né, ponction au talon, ponction veineuse, réanimation néonatale.

## Abstract

The study EIPPAIN 1, Epidemiology of Procedural Pain In Neonates (2005) showed that newborns in intensive care units undergo numerous painful procedures. Heelsticks and venipunctures are the most frequent skin-breaking procedures performed by nurses. Several randomized studies have assessed the effectiveness of analgesics during these procedures, but to the best of our knowledge, no previous study has described the real bedside pain management.

Based on the epidemiological EIPPAIN 2 study (2011), the axis of this thesis was to study, in the Paris region, the pain management of the two principal skin-breaking procedures performed by nurses in the neonatal intensive care units. Specifically, the aims were to describe the analgesia methods used during heelsticks and venipunctures in the neonate hospitalized in the neonatal intensive care unit, to describe the intensity of pain associated with each procedure and to determine the factors associated with the use of specific preprocedural analgesia.

This thesis shows that heelsticks and venipunctures were frequently performed in neonatal intensive care units and not always with preprocedural analgesia. Venipunctures sometimes needed several attempts to be successful. High number of attempts was significantly associated with higher pain scores and consequently increased the number of skin-breaking procedures endured. Parental presence was associated with a decrease of pain scores during venipunctures and an increased use of preprocedural analgesia during heelsticks.

Regarding these results, it seems essential to improve nursing practices. This thesis highlights the need to continue to communicate these results to develop Evidence Based Nursing, notably to increase the use of preprocedural analgesia and to promote parental presence during these procedures. It also highlights the need to critically analyse bedside practices on the pertinence of the number of skin-breaking procedures performed and the methods used. We suggest, if studies in progress are conclusive, to replace heelsticks by the use of non-invasive methods to assess glucose monitoring and to develop strategies such as a vein viewing device to reduce the number of attempts during venipuncture.

**Key words:** pain, skin-breaking procedure, epidemiology; nursing care, neonate, heelsticks, venipuncture, neonatal intensive care unit.

## Productions scientifiques acquises au cours de la thèse

### En lien direct avec le sujet de la thèse

#### Communications orales :

##### Internationales :

- **Courtois E**, Droutman S, Magny J-F et al. Frequency of heel sticks and analgesic management in neonates admitted to neonatal intensive care units (NICUs): EIPPAIN 2 Study. *The 5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies*, Barcelone, 17-22 octobre 2014, Espagne.
- **Courtois E**. Résultats de l'étude EIPPAIN 2 : étude épidémiologique des gestes douloureux chez les nouveau-nés. *Journée "Douleur et inconfort en période périnatale "* Service Public Fédéral de Santé publique. Bruxelles, 25 mars 2015, Belgique.
- **Courtois E**, Carbajal R. Prise en charge de la douleur de la ponction au talon chez le nouveau-né en réanimation néonatale : Étude EIPPAIN2. *6<sup>ème</sup> congrès mondial des infirmières et infirmiers francophones (SIDIEF)*, Montréal, 29 Mai-4 Juin 2015, Québec.

##### Nationales :

- **Courtois E**, Carbajal R. Prise en charge de la douleur de la ponction au talon chez le nouveau-né en réanimation néonatale : Étude EIPPAIN 2. *43<sup>ème</sup> journées nationales de la société de médecine périnatale*, Monaco, 13-15 novembre 2013, France.
- **Courtois E**, Droutman S, Magny J-F et al. Prise en charge de la douleur de la ponction au talon chez le nouveau-né en réanimation néonatale : Étude EIPPAIN 2. *Congrès des Sociétés de pédiatrie*, Lyon, 22-24 mai 2014, France.
- **Courtois E**. Prise en charge de la douleur de la ponction au talon chez le nouveau-né en réanimation néonatale : Étude EIPPAIN2. *Journées d'étude des puéricultrices*. Marseille, 17-19 Juin 2015, France.
- **Courtois E**, Cimerman P, Dubuche V et al. Prise en charge de la douleur de la ponction veineuse chez le nouveau-né en réanimation néonatale : Étude EIPPAIN 2. *Congrès de la Société française de Médecine Périnatale*, Brest, 14-16 octobre 2015, France.
- **Courtois E**, Cimerman P, Dubuche V et al. Pratiques analgésiques de la ponction veineuse en réanimation néonatale. Étude-EIPPAIN 2. *Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie*, Paris, 17-18 décembre 2015, France.

### **Actes de congrès :**

- **Courtois E**, Carbajal R. Prise en charge de la douleur de la ponction au talon chez le nouveau-né en réanimation néonatale : Étude EIPPAIN 2. Abstract. *Rev. Méd. Périnat.* 2013 Nov ; 5 (Suppl 1) : S30-32.
- **Courtois E**, Droutman S, Magny J-F et al. Frequency Of Heelsticks And Analgesic Management In Neonates Admitted To Neonatal Intensive Care Units (nicus): Epippain 2 Study (epidemiology Of Procedural Pain In Neonates). Abstract. *Arch Dis Child* 2014 Dec;99:Suppl 2 A80.

### **Poster congrès international :**

- **Courtois E**, Droutman S, Magny J-F et al. Frequency of heel sticks and analgesic management in neonates admitted to neonatal intensive care units: EIPPAIN 2 study. *Pediatric Academic Societies (PAS)*, Vancouver, 3-6 Mai 2014, Canada.

### **Poster symposium :**

- **Courtois E**, Cimerman P, Dubuche V et al. Pratiques analgésiques de la ponction veineuse en réanimation néonatale. Étude-EIPPAIN2. *Congrès de la Société française de pédiatrie*, Tours, 27-29 mai 2015, France.

### **Publications :**

- **Courtois E**, Droutman S, Magny J-F et al. Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud* 2016 Jul;(59): 79–88.
- **Courtois E**, Cimerman P, Dubuche V et al. The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud* 2016 May;(57): 48–59
- **Courtois E**. La ponction au talon. Fiche technique *Les cahiers de la puéricultrice*. 2016 Mai ;(297) :37-38.
- **Courtois E**, Carbajal R. Mise au point. Les effractions cutanées en réanimation néonatale : fardeau de la douleur provoquée. *Rev. Méd. Périnat.* 2016 (sur invitation)
- **Courtois E**, Carbajal R. Nursing pain management and skin-breaking procedures in neonatal intensive care unit. Six years later (projet de rédaction)

### **Prix/Reconnaissance :**

Prix de la meilleure communication de la session “Néonatalogie” - Prise en charge de la douleur de la ponction veineuse chez le nouveau-né en réanimation néonatale : Étude EIPPAIN 2. *Congrès de la Société française de Médecine Périnatale*, Brest, 14-16 octobre 2015, France.

## En lien avec le sujet de la douleur du nouveau-né mais non liée directement au travail de thèse

### Publications :

- Carbajal R, Eriksson M, **Courtois E** et al. Pratiques de sédation et d'analgésie dans les unités de réanimation néonatale européennes. *Arch Pediatr* 2015 May (5Suppl1) :95-6.
- Avila-Alvarez A, Carbajal R, **Courtois E** et al. Sedation and analgesia practices among Spanish neonatal intensive care units. *Anales de Pediatría*. 2015 Aug;83(2):75-84.
- Carbajal R, Eriksson M, **Courtois E** et al. Sedation/analgesia practices in neonatal intensive care units: Results from the prospective observational EUROPAIN study. *Lancet Respir Med*. 2015 Oct;3(10):796-812.
- Avila-Alvarez A, Carbajal R, **Courtois E**, et al. [Clinical assessment of pain in Spanish Neonatal Intensive Care Units]. *Anales de Pediatría*. 2015 Nov;(6).
- Anand KSJ, **Courtois E**, Eriksson M et al. Pain Assessment in European Neonatal Intensive Care Units: Results from the EUROPAIN study (en cours)

## Autre sujet non lié directement au travail de thèse

### Publications :

- **Courtois E**, Lacombe M, Tyzio S. [Factors associated with continued breastfeeding until 6 months among lactating mothers in a Paris maternity hospital]. *Rech Soins Infirm*. 2014 Jun;(117):50-64.
- **Courtois E**, Carbajal R, Galeotti C. Enquête nationale sur les méthodes de triage aux urgences pédiatriques. *Ann. Fr. Med Urgence*. 2014 Nov ;(4)1-6.
- Galeotti C, **Courtois E**, Carbajal R. How French paediatric emergency departments manage painful vaso-occlusive episodes in sickle cell disease patients. *Acta Paediatr*. 2014 Dec;103(12)548-54.

## Unité où a été préparée la thèse

Équipe EPOPé, Épidémiologie en Obstétrique, Périnatalogie et Pédiatrie  
INSERM U1153, Centre d'Épidémiologie et Biostatistiques  
Bâtiment Recherche - Hôpital Tenon - 4, rue de la Chine 75970 Paris Cedex 20



## Abbréviations

**AIC** : Critère d'Information d'Akaiké

**ARC** : Assistant de Recherche Clinique

**CCTIRS** : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

**CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**CRIB** : *Clinical Risk Index for Babies*

**DAN** : Douleur Aiguë du Nouveau-né

**DMS** : Différence Moyenne Standardisée

**DTI** : *Diffusion Tensor Imaging*

**EPIPAGE** : étude Épidémiologique sur les Petits Âges GEstationnels

**EIPPAIN** : *EPIdemiology of Procedural PAIn In Neonates*

**ET**: Écart Type

**EUROPAIN** : *EUROpean Pain Audit In Neonates*

**GEE** : *Generalized Estimating Equations*

**IC 95%** : Intervalle de Confiance à 95%

**IQ** : Inter-Quartiles

**NFCS** : *Neonatal Facing Coding System*

**NRM** : Noyau Raphé Magnus

**OR** : *Odds Ratio*

**PIPP** : *Premature Infant Pain Profile*

**QIC** : Quasi-Critère d'Information d'Akaiké

**SA** : Semaines d'Aménorrhée

**SGPA** : Substance Grise Péri-Aqueducule





## Introduction générale

De nos jours, il est difficile de penser qu'il y a trois décennies des nouveau-nés pouvaient être opérés sans aucune anesthésie. Pourtant, il y a quelques années, une partie importante de la communauté médicale pensait que le nouveau-né ne ressentait pas la douleur de par son immaturité physiologique telle que la myélinisation incomplète du système nerveux. Ce n'est que suite aux travaux fondateurs d'Anand (Anand et al. 1985; Anand, Sippell, et Aynsley-Green 1987) que ce concept a été remis en question au milieu des années 80. Une étude randomisée conduite au Royaume-Unis auprès de nouveau-nés prématurés subissant une ligature du canal artériel a montré que ce geste provoquait de fortes réponses métaboliques et hormonales liées à un stress intense (Anand, Sippell, et Aynsley-Green 1987). Ces réponses étaient atténuées dans le groupe de nouveau-nés recevant du Fentanyl *versus* le groupe contrôle ne recevant que du protoxyde d'azote et de la d-tubocurarine. Ces résultats ont littéralement bouleversé le monde scientifique et la presse grand public. Paradoxalement, dans un premier temps, les auteurs ont été accusés, par la presse grand public, d'avoir mis en place un essai non éthique alors que les pratiques usuelles de l'époque étaient justement de limiter l'analgésie au protoxyde d'azote et à la d-tubocurarine lors des interventions chirurgicales. En parallèle à ce débat de santé publique, le témoignage d'une mère aux Etats-Unis, relatant la façon dont son nouveau-né avait été opéré à cœur ouvert et sans anesthésie pour une ligature du canal artériel, a été publié dans le *Washington Post* (Lawson 1986). L'émotion suscitée par ces données supplémentaires a contribué à modifier profondément le comportement du corps soignant face à la douleur du nouveau-né (McGrath et Unruh 2002).

Nous savons désormais que les nouveau-nés perçoivent très bien la douleur. Non seulement, la perception de la douleur est présente au cours du deuxième trimestre de gestation (Bhutta et Anand 2002), mais en plus, les systèmes inhibiteurs de la douleur sont immatures avant l'âge de 6 mois (Fitzgerald 1991a). Les nouveau-nés sont donc plus sensibles à la douleur, et d'autant plus si l'enfant est né prématurément (Fitzgerald, Millard, et MacIntosh 1988). Il est donc devenu indispensable de prendre en compte la douleur du nouveau-né à terme et prématuré.

Dans les services de réanimation néonatale, de nombreux gestes douloureux sont réalisés auprès de cette population vulnérable (Barker et Rutter 1995; Carbajal et al. 2008; Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003; Harrison et al. 2009; Johnston et al. 1997). L'immense majorité de ces gestes sont réalisés par le personnel infirmier et beaucoup d'entre eux comportent une effraction cutanée telles que la ponction au talon et la ponction veineuse avec ou sans pose de cathéter veineux périphérique. Ces gestes, font partie des gestes techniques infirmiers les plus fréquemment réalisés au sein de ces services (Barker et Rutter 1995; Carbajal et al. 2008; Harrison et al. 2009; Simons, van Dijk, Anand, et

al. 2003) et sont considérés comme étant douloureux (Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003). Il est donc nécessaire que la prise en charge de la douleur lors de ces gestes soit optimale.

De nombreux essais randomisés ont été réalisés pour prouver l'efficacité des analgésiques lors de la ponction veineuse (Biran et al. 2011; Taddio et al. 2011), et de la ponction au talon (Shah, Taddio, et Ohlsson 1998; Jain, Rutter, et Ratnayaka 2001; Larsson et al. 1995; Jain, Kumar, et McMillan 2006). Ces études ont été réalisées aussi bien sur les traitements analgésiques médicamenteux (Shah, Taddio, et Ohlsson 1998; Larsson et al. 1995) que sur les traitements analgésiques non médicamenteux tels que les solutions sucrées (Stevens, Yamada, et Ohlsson 2010), l'allaitement maternel (Gray et al. 2002), le peau à peau (Gray, Watt, et Blass 2000; Castral et al. 2008) ou bien encore le massage de la jambe avant une ponction au talon (Jain, Kumar, et McMillan 2006). Les professionnels de santé disposent donc de données factuelles pour optimiser la prise en charge de la douleur du nouveau-né lors des principaux gestes infirmiers avec effraction cutanée.

Mais quelle est la prise en charge analgésique réelle effectuée par les soignants lorsqu'ils réalisent une ponction au talon ou une ponction veineuse ? Plusieurs chercheurs ont évalué la prise en charge de la douleur lors de différents gestes en interrogeant directement les soignants (Codipietro et al. 2011; Debillon et al. 2002; Taddio, Yiu, et al. 2009; Lago et al. 2005). En revanche, à notre connaissance, seules quelques études, reportées dans une revue systématique de la littérature (Cruz, Fernandes, et Oliveira 2015), ont rapporté les pratiques soignantes directement au lit du patient et aucune n'a donné lieu à une description précise de la ponction au talon et de la ponction veineuse. En France, l'étude épidémiologique EIPPAIN 1, réalisée en 2005-2006 auprès de 430 nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale en Île-de-France, a révélé que 44% des ponctions au talon, 71,9% des ponctions veineuses, et 71,2% des poses de cathéters veineux périphériques, ont été réalisés avec un analgésique spécifique au geste (Carbajal et al. 2008). La présentation des données était néanmoins centrée sur tous les gestes douloureux et stressants et n'était pas spécifique à la ponction au talon et à la ponction veineuse. Les études épidémiologiques sur les gestes infirmiers avec effractions cutanées sont pourtant indispensables pour l'amélioration de la qualité de ces soins dans les services de réanimation néonatale.

Des recommandations sur la prise en charge de la douleur ont été publiées au niveau national (Afssaps 2009) et international (American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn et al. 2006). Les pratiques soignantes ont-elles évolué depuis ces publications ?

S'appuyant sur les données de l'étude épidémiologique EIPPAIN 2 (*EPI*demiology of *P*rocedural *P*AIN *I*n *N*eonates), réalisée en 2011, et dont l'investigateur principal est le Pr Carbajal, ce travail de thèse a pour objectifs d'étudier au niveau de la plus grande région française, la prise en charge analgésique

des deux principaux gestes infirmiers entraînant une effraction cutanée en réanimation néonatale et d'analyser les facteurs associés à cette prise en charge. Plus précisément, les objectifs sont de décrire les moyens analgésiques utilisés lors des ponctions au talon et des ponctions veineuses réalisées chez le nouveau-né hospitalisé en réanimation néonatale, de décrire l'intensité de la douleur associée à chacun de ces gestes et de déterminer les facteurs associés à l'utilisation d'analgésique spécifique au geste.

Après un état des lieux des connaissances relatives à la douleur liée aux gestes infirmiers avec effractions cutanées, ce manuscrit de thèse présentera la méthodologie de l'étude principale d'EIPPAIN 2 et les deux articles originaux issus de cette étude sur la ponction au talon et la ponction veineuse. La synthèse des résultats obtenus permettra de mesurer les points qu'il reste à améliorer et les futurs axes de recherche à développer afin d'optimiser la qualité des soins infirmiers auprès d'une population vulnérable.

## 1. État de l'art

### 1.1. La douleur du nouveau-né

#### 1.1.1. Définition

La douleur est définie comme étant « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en termes de telles lésions* » (IASP 1979). Cette définition renvoie donc à un caractère subjectif qui est difficilement adapté au nouveau-né. Par conséquent, Anand et Craig ont proposé quelques années plus tard une autre définition spécifique aux enfants : la douleur est une qualité inhérente à la vie qui apparaît très tôt dans l'ontogénèse et sert comme un système d'alarme d'une lésion tissulaire (Anand et Craig 1996). La communauté scientifique s'est aujourd'hui accordée pour définir la douleur du nouveau-né comme étant un phénomène de nociception, c'est-à-dire, toutes manifestations métaboliques et neurocomportementales liées à une stimulation nocive indépendamment de tout jugement d'une conscience supérieure, d'une mémoire, des effets émotionnels possibles ou d'une souffrance (Menon, Anand, et McIntosh 1998).

#### 1.1.2. Physiologie de la douleur

La perception de la douleur résulte de plusieurs processus neurophysiologiques transmettant le message de la périphérie au niveau des nocicepteurs à la moelle épinière puis de la moelle épinière au tronc cérébral, à l'hypothalamus, au thalamus, au système limbique puis au cortex cérébral. La particularité du nouveau-né prématuré ou à terme réside dans le fait que son système nerveux est en plein développement. La maturation se fait en plusieurs étapes au niveau des voies ascendantes de la douleur, qui transmettent le message nociceptif au cerveau, et au niveau des voies descendantes de la douleur, qui modèrent le message douloureux. Ces mécanismes physiologiques sont schématisés en annexe (**Annexe 1**).

#### *Les voies ascendantes*

##### **De la périphérie à la moelle épinière**

De façon synthétique, un message nociceptif provenant d'une lésion tissulaire est véhiculé dans le système nerveux par différentes fibres nociceptives (Anand et Carr 1989).

- Les fibres A $\delta$ , myélinisées, qui transmettent des sensations mécaniques et thermiques et sont associées aux douleurs aiguës. La vitesse de conduction est de 5 à 25 mètres par seconde.

- Les fibres C, non myélinisées, qui transmettent des sensations de type brûlure et sont associées aux douleurs diffuses. La vitesse de conduction est de moins de 2 mètres par seconde. En cas de stimulations répétées, ces fibres modifient leur réponse : il y a une diminution du seuil d'activation, une augmentation des réponses et une apparition d'activités spontanées (Fitzgerald, Millard, et MacIntosh 1988). Ces réponses sont à l'origine du phénomène d'hyperalgésie : sensibilisation accrue pour des stimulations normalement douloureuses.

Ces fibres nociceptives sont présentes *in utero* dès la 7<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhées (SA) au niveau de la cavité péribuccale ; vers 11 SA au niveau de la face, des paumes des mains et de la plante des pieds ; vers la 15<sup>ème</sup> SA au niveau du tronc et de la racine des membres ; pour être totalement présentes au niveau de tous les téguments vers 20 SA (Anand et Hickey 1987; Fitzgerald 1991b).

Lors d'une lésion tissulaire, de nombreuses substances chimiques sont libérées. Les cellules endommagées lors de la lésion tissulaire libèrent des substances dites algogènes. Lors de lésions répétées, des prostaglandines et des leucotriènes sont synthétisés et conduisent au phénomène d'hyperalgésie. Au niveau des nocicepteurs, la principale substance chimique est la substance P (peptide de 11 acides aminés) qui a un rôle de vasodilatation et de production d'œdème. La substance P est présente à partir de la 12<sup>ème</sup> SA (Beggs et Fitzgerald 2007).

### **De la moelle épinière au cortex cérébral**

Le message douloureux atteint ensuite la corne postérieure de la moelle où un relai de l'information s'est produit avec une excitation des neurones spinaux. Le message douloureux est ensuite véhiculé par les voies spino-thalamo-corticales croisées. La maturation de ces voies débute à 6 SA. Le message est capable d'atteindre le thalamus entre 14 et 20 SA puis le cortex cérébral à partir de 17 SA pour être totalement mature entre 26 et 30 SA (Mrzljak et al. 1988).

## ***Les voies descendantes***

### **Les endorphines naturelles**

Des endomorphines naturelles sont sécrétées à tous les niveaux : périphérique, médullaire et supra médullaire. On distingue trois familles d'endomorphines : les endorphines, les enképhalines et les dynorphines. Dans tout le système nerveux central et périphérique sont répartis cinq types de récepteurs de ces endomorphines : les récepteurs *mu*, *delta*, *êta*, *sigma* et *kappa*.

Chez le fœtus, à partir de 12 SA, des enképhalines et des récepteurs *mu kappa* et *delta* sont présents. Cependant ces inhibiteurs se développent surtout au cours des 6 premiers mois de vie du nouveau-né à terme. Avant l'âge de 6 mois, les récepteurs sont peu efficaces et leurs ligands non fonctionnels.

Au niveau périphérique, des endorphines sont sécrétées jouant un rôle inhibiteur sur la sécrétion de la substance P. Ces endorphines ne sont pas présentes à la naissance du nouveau-né à terme.

### **La théorie du Gate Control**

Au niveau médullaire, il existe également un système permettant de moduler le message douloureux : il s'agit de la théorie du *Gate Control* développée par Melzack et Wall (Melzack et Wall 1965). Selon eux, les fibres A $\alpha$  et A $\beta$ , non nociceptives, myélinisées, ayant une vitesse de conduction rapide, bloqueraient au niveau médullaire les neurones nociceptifs. Ces fibres A $\alpha$  et A $\beta$  sont activées lors des sensations tactiles, proprioceptives. Leur maturation est importante en période néonatale mais leur seuil de réponse est faible (Fitzgerald, Shaw, et MacIntosh 1988).

### **Les contrôles d'origine supraspinale**

Au niveau supraspinale, il existe des voies descendantes inhibitrices résultant de la stimulation de la substance grise péri-aqueducule (SGPA) située dans le mésencéphale, ainsi que de la stimulation du Noyau Raphé Magnus (NRM) situé dans le bulbe rachidien. Riche en corps cellulaires sérotoninergiques, ces stimulations de la SGPA et du NRM bloqueraient certains réflexes nociceptifs (Anand et al. 2007). Chez le nouveau-né, ces mécanismes inhibiteurs bulbo-spinaux sont immatures à la naissance. Ils ne le seront qu'à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine de vie du nouveau-né à terme. Chez l'adulte, ce mécanisme est responsable d'une diminution de 80 à 100% des réponses (Anand et al. 2007).

### **1.1.3. Manifestations et évaluation de la douleur**

Les douleurs induites chez le nouveau-né provoquent de nombreux changements physiologiques comme par exemple une augmentation de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la tension artérielle, ainsi qu'une désaturation (Craig et al. 1993). La douleur du nouveau-né se manifeste également par des indicateurs comportementaux. Les réponses faciales (froncement des sourcils, contraction des paupières, accentuation du sillon naso-labiale, ouverture des lèvres) sont considérées comme un bon indicateur de la douleur provoquée (Grunau et Craig 1987). Les pleurs, bien que moins spécifiques, sont également utiles pour reconnaître la douleur du nouveau-né à terme et prématuré (Bellieni et al. 2004) ; il en est de même pour les mouvements corporels. Il est à noter que les prématurés manifestent des mouvements corporels moins francs que les nouveau-nés à terme (Craig et al. 1993). Lorsque le nouveau-né subit de façon répétée une stimulation nociceptive, il peut développer une hyperalgésie. Lors de la ponction au talon, il a été démontré que le nouveau-né pouvait développer une hyperalgésie primaire (augmentation de la douleur au niveau

du site de la lésion), une hyperalgésie secondaire (douleur présente dans les régions qui entourent la zone lésée) et une allodynie (douleur déclenchée par une stimulation non nociceptive) (Fitzgerald, Millard, et MacIntosh 1988; Fitzgerald, Millard, et McIntosh 1989; Taddio et al. 2002).

Au regard des manifestations de la douleur du nouveau-né, plusieurs échelles d'évaluation de la douleur ont été créées, distinguant la douleur prolongée de la douleur liée au soin. Concernant la douleur liée aux soins du nouveau-né, il existe principalement trois échelles comportementales. L'échelle DAN (Carbajal et al. 1997), Douleur Aiguë du Nouveau-né, est une échelle mesurant la douleur d'un soin chez l'enfant prématuré ou le nouveau-né de moins de 3 mois. Les scores vont de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale) (**Annexe 2**). La PIPP (Stevens et al. 1996; Ballantyne et al. 1999; Stevens et al. 2010), *Premature Infant Pain Profile*, est une échelle comportementale spécifique à l'enfant prématuré. Elle permet d'évaluer la douleur lors d'un geste avec une observation de l'enfant 15 secondes avant et pendant le geste. Les scores vont de 0 (absence de douleur) à 21 (douleur maximale). La NFCS (Grunau et Craig 1987; Grunau et al. 1998), *Neonatal Facing Coding System*, est une échelle permettant d'évaluer la douleur lors d'un geste par l'analyse fine du faciès du nouveau-né jusqu'aux 18 mois de l'enfant. Les scores vont de 0 (absence de douleur) à 4 (douleur maximale).

#### 1.1.4. Recommandations

Suite au développement des connaissances sur la douleur, les sociétés savantes ont publié des recommandations. En France, la dernière recommandation date de 2009 « *Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant – Recommandations de bonne pratique* » (Afssaps 2009). Dans cette recommandation, il est stipulé, entre autres, que l'évaluation de la douleur doit être systématique et qu'une solution sucrée orale doit être donnée pour tout nourrisson de moins de 4 mois subissant un geste douloureux.

Au niveau international, des recommandations relatives à la prévention et à la prise en charge de la douleur ont été élaborées en 2001 par l'*American Academy of Pediatrics* puis mises à jour en 2006 et en 2016 (American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn et al. 2016), ainsi que par l'*American Society for Pain Management Nursing* en 2011 (Czarnecki et al. 2011), mais ces dernières recommandations ne sont pas spécifiques au nouveau-né.

***Véritable enjeu de santé publique, la douleur du nouveau-né est un domaine où les connaissances se sont largement développées ces dernières années. Ces connaissances théoriques doivent***



*désormais apporter des bénéfices directs aux nouveau-nés, notamment ceux subissant de nombreux gestes infirmiers avec effraction cutanée.*

## 1.2. Épidémiologie des gestes infirmiers avec effraction cutanée

Si plusieurs enquêtes déclaratives ont été réalisées pour décrire les pratiques analgésiques des services de réanimation néonatale (Debillon et al. 2002; Lago et al. 2005; Codipietro et al. 2011; Lago et al. 2013; Ferrante et al. 2013), les études épidémiologiques réalisées au lit du patient, et permettant d'avoir une description réelle des pratiques analgésiques lors des gestes douloureux, sont plus rares. Ces études ont été reprises dans une revue systématique de la littérature (Cruz, Fernandes, et Oliveira 2015).

La première étude descriptive a été menée au Royaume-Unis par Barker et Rutter en 1995 (Barker et Rutter 1995). Cette étude prospective, réalisée dans une unité de réanimation néonatale anglaise auprès de 54 nouveau-nés, a mis en évidence que de nombreux gestes douloureux étaient effectués auprès de cette population vulnérable. Un des nouveau-nés inclus avait subi 488 gestes douloureux pendant la durée totale de son séjour en réanimation. Au regard de ces résultats préoccupants, la communauté scientifique internationale s'est intéressée de plus près au sujet. D'autres études épidémiologiques ont été réalisées au lit du patient afin de répertorier la fréquence des gestes douloureux, le type de gestes ainsi que l'analgésie utilisée lors ces gestes (Cruz, Fernandes, et Oliveira 2015). Un tableau, situé en annexe, permet de récapituler ces études (**Annexe 3**).

En France, Carbajal et al. ont réalisé une étude épidémiologique prospective au sein de 13 unités de réanimation néonatale en Île-de-France (Carbajal et al. 2008). L'objectif était de répertorier la fréquence, le type des gestes douloureux et stressants ainsi que l'analgésie utilisée pendant les 14 premiers jours d'hospitalisation du nouveau-né. Un total de 42 413 gestes douloureux a été collecté chez les 430 nouveau-nés inclus dans l'étude. La médiane (extrêmes) des gestes douloureux et stressants par jour d'hospitalisation était de 16 (0-62). Seulement 20,8% des gestes douloureux étaient réalisés avec une analgésie donnée spécifiquement pour le geste.

Toutes ces études se sont intéressées à l'ensemble des gestes douloureux réalisés en réanimation néonatale, mais à notre connaissance, aucune étude épidémiologique n'a décrit de façon exhaustive les deux principaux gestes infirmiers avec effraction cutanée : la ponction au talon et la ponction veineuse avec ou sans pose de cathéter veineux périphérique.

### 1.2.1. Ponction au talon

La ponction au talon est un geste invasif permettant de recueillir une petite quantité de sang capillaire. Ce geste consiste à ponctionner le bord interne ou externe du talon à l'aide d'une lancette automatique afin d'obtenir quelques gouttes de sang. La réalisation technique de ce geste a fait l'objet de recommandations générales (Folk 2007; WHO 2010).

#### *Un geste fréquent*

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que la ponction au talon est le geste invasif le plus fréquent en réanimation néonatale (Barker et Rutter 1995; Johnston et al. 1997; Harrison et al. 2009; Johnston et al. 2011; Britto et al. 2014). Dans d'autres études, la ponction au talon est le deuxième geste le plus fréquent après l'aspiration nasale ou trachéale (Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003; Stevens et al. 2003; Taylor et al. 2006; Carbajal et al. 2008; Cignacco et al. 2009; Jeong et al. 2014; Roofthoof et al. 2014) (**Annexe 3**).

L'étude de Simons a montré que la fréquence du nombre de ponctions au talon par nouveau-né et par jour était en moyenne (ET) de 1,0 (1,6) (Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003). La même étude réalisée 8 ans plus tard a montré une moyenne (ET) de 1,5 (1,1) ponctions au talon par nouveau-né et par jour (Roofthoof et al. 2014). Dans une étude coréenne, la moyenne était également de 1,0 (Jeong et al. 2014). Dans l'étude de Stevens, selon le niveau de risque de troubles neurologiques chez 194 nouveau-nés, le nombre de ponctions au talon moyen (ET) par nouveau-né et par jour d'hospitalisation allait de 1,79 (1,2) à 2,18 (1,13) (Stevens et al. 2003). L'étude de Taylor (Taylor et al. 2006), distinguant les nouveau-nés ayant subi une chirurgie mineure des nouveau-nés ayant subi une chirurgie majeure, a montré que le nombre moyen (ET) de ponctions au talon par patient pendant trois jours était respectivement de 7,4 (0,6) et de 7,8 (0,5). Dans l'étude EIPPAIN 1, un nouveau-né a subi jusqu'à 95 ponctions au talon sur une durée de 14 jours (Carbajal et al. 2008). Ce chiffre s'élevait dans l'étude de Barker à 218 pour une fille prématurée de 23 SA pendant la durée totale de son séjour en réanimation (Barker et Rutter 1995). Dans l'étude de Harrison, 175 ponctions au talon ont été réalisées chez un nouveau-né avec une moyenne par enfant de 47 sur une durée de 28 jours (Harrison et al. 2009). Parmi 120 nouveau-nés ventilés inclus dans une étude rétrospective suisse, la moyenne du nombre de ponctions au talon était de 16,73 sur une durée de 14 jours (Cignacco et al. 2009).

Si ce geste est fréquent, Carbajal rapporte qu'il est réussi dès la première tentative dans 97,4% des cas (Carbajal et al. 2008).

### *Un geste douloureux*

La ponction au talon est depuis longtemps reconnue comme étant source de douleur chez le nouveau-né. Différentes études ont montré que lors de ce geste, les nouveau-nés pleuraient (Owens et Todt 1984; Brown 1987) ou manifestaient des signes de douleur par des expressions faciales et des mouvements corporels (Johnston et Strada 1986; Grunau et Craig 1987).

La ponction au talon est un geste reconnu comme étant douloureux par les infirmières et les médecins exerçant en service de réanimation néonatale. Dans un questionnaire distribué aux soignants, les infirmières ont estimé la médiane de la douleur de la ponction au talon à 8 et les médecins à 9 sur une échelle allant de 0 à 10 (Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003), le 0 représentant une absence de douleur et 10 un geste très douloureux. Ce constat est similaire en Inde, où les infirmières ont estimé la douleur médiane à 5 et les médecins à 4 sur une échelle allant de 0 à 10 (Britto et al. 2014). Les scores compris entre 4 et 6 correspondaient à une douleur modérée. Après avoir filmé des nouveau-nés subissant des gestes douloureux en réanimation néonatale, l'évaluation moyenne (ET) de la douleur lors des ponctions au talon, mesurée avec l'échelle NFCS, était de 5,3 (2,1) pour les nouveau-nés prématurés et de 5,2 (2,3) pour les nouveau-nés à terme (Chen et al. 2012).

La communauté scientifique a voulu savoir si la ponction au talon était plus douloureuse qu'un prélèvement veineux périphérique. Dans une revue de la Cochrane publiée en 2011, Shah et Ohlsson ont repris six de ces études (Shah et Ohlsson 2011). Deux comparaisons ont été réalisées : ponction au talon *versus* prélèvement veineux sans utilisation de solution sucrée et ponction au talon *versus* prélèvement veineux avec utilisation de solution sucrée. La douleur était mesurée par des échelles de douleur, par la durée des pleurs du nouveau-né et par la perception de la mère de la douleur de son enfant. La méta-analyse nous montre une réduction significative de la différence moyenne standardisée (DMS) du score de douleur lors d'un prélèvement veineux *versus* lors d'une ponction au talon (DMS (IC95%) -0.76 [-1.00 ; -0.52]). Lorsqu'une solution sucrée est utilisée, la différence moyenne standardisée du score de douleur demeure significativement favorable lors d'un prélèvement veineux périphérique (DMS (IC95%) -0.38 [-0.69 ; -0.07]). Il est donc reconnu que la ponction au talon est un geste plus douloureux que le prélèvement veineux périphérique lorsque le geste est réalisé par une personne expérimentée.

Même si la ponction au talon est un geste reconnu comme étant douloureux, il n'est pas systématiquement accompagné d'un moyen analgésique. Au Canada et en Chine, deux études ont rapporté des taux d'utilisation d'analgésie de 0% lors de la réalisation des ponctions au talon chez des nouveau-nés (Johnston et al. 1997; Chen et al. 2012). Dans l'étude EIPPAIN 1, réalisée en France, l'analgésie pour la ponction au talon était administrée dans 44% des cas (Carbajal et al.

2008). En Australie, Harrison a montré que 59% des ponctions au talon étaient réalisées avec une solution sucrée (Harrison et al. 2009).

### 1.2.2. Ponction veineuse

La ponction veineuse est un geste invasif permettant de recueillir une quantité de sang veineux et/ou d'administrer un traitement par voie veineuse. Dans ce dernier cas, un cathéter veineux périphérique est introduit dans la veine à l'aide d'un mandrin puis est laissé en place pour une durée maximum de 72 heures. La réalisation technique de la ponction veineuse sans pose de cathéter veineux périphérique a fait l'objet de recommandations générales (WHO 2010).

#### *Un geste fréquent*

Plusieurs études ont montré que la ponction veineuse était un des trois gestes invasifs les plus fréquemment réalisés dans les services de réanimation néonatale avec la ponction au talon et l'aspiration trachéale ou nasale (Barker et Rutter 1995; Johnston et al. 1997; Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003; Stevens et al. 2003; Harrison et al. 2009; Cignacco et al. 2009; Johnston et al. 2011; Chen et al. 2012; Kyololo et al. 2014) (**Annexe 3**).

L'étude de Simons a révélé que la ponction veineuse avec pose de cathéter était réalisée en moyenne (ET) à une fréquence de 0,5 (0,6) par nouveau-né et par jour d'hospitalisation (Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003). La ponction veineuse représentait quant à elle une fréquence moyenne (ET) de moins de 0,1 (0,3) par nouveau-né et par jour. Ces chiffres, dans l'étude réalisée 8 ans plus tard, étaient de 0,4 (0,3) pour la ponction veineuse avec pose de cathéter et de moins de 0,1 (0,3) pour la ponction veineuse (Roofthoof et al. 2014). Dans une étude coréenne la moyenne était de 0,19 pour les ponctions veineuses avec pose de cathéter et de 0,20 pour les ponctions veineuses par nouveau-né et par jour (Jeong et al. 2014). Stevens, dans son étude sur les gestes douloureux et les risques de troubles neurologiques, a montré que la moyenne par nouveau-né et par jour allait de 1,03 (2,11) à 1,21 (1,42) pour la ponction veineuse avec pose de cathéter et de 0,41 (0,57) à 0,56 (0,59) pour la ponction veineuse selon la présence de risque de troubles neurologiques (Stevens et al. 2003). Une autre étude montre que les nouveau-nés ayant subi une chirurgie mineure ou majeure avaient en moyenne (ET) 1,7 (0,2) ponctions veineuses avec pose de cathéter périphérique par nouveau-né et par jour. Pour la ponction veineuse, la moyenne était de 2,1 (0,5) pour le groupe "chirurgie mineure" et de 2,1 (0,3) pour le groupe "chirurgie majeure" (Taylor et al. 2006). Dans l'étude de Cignacco, sur

une durée de 14 jours, les nouveau-nés subissaient en moyenne 16,65 ponctions veineuses et 6,48 ponctions veineuses avec pose de cathéter (Cignacco et al. 2009).

En plus d'être fréquent, ce geste nécessite souvent plusieurs tentatives avant d'être réussi. Trois études ont évalué les taux d'échec pour la ponction veineuse qui étaient de 21,0% dans l'étude de Simons (Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003), 29,8% dans l'étude EIPPAIN 1 (Carbajal et al. 2008) et 9,1% dans l'étude de Roofthoof (Roofthoof et al. 2014). Pour la ponction veineuse avec pose de cathéter, les taux d'échec étaient plus élevés et étaient de 30,9% (Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003), 54,1% (Carbajal et al. 2008) et 38,0% (Roofthoof et al. 2014).

### *Un geste douloureux*

Même si la revue de la littérature réalisée par Shah et Ohlsson a conclu qu'une ponction veineuse était moins douloureuse qu'une ponction au talon (Shah et Ohlsson 2011), la ponction veineuse est tout de même considérée comme étant un geste douloureux. Dans l'étude de Simons, les infirmières et les médecins ont estimé la douleur provoquée par les gestes sur une échelle allant de 0 à 10, 0 correspondant à une absence de douleur et 10 à un geste très douloureux. Pour la ponction veineuse sans pose de cathéter et avec pose de cathéter les scores médians étaient de 8, aussi bien pour les infirmières que pour les médecins (Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003). Dans une autre étude réalisée en Inde, les infirmières estimaient la médiane de la douleur provoquée par une ponction veineuse à 7 alors que les médecins l'estimaient à 5 sur une échelle allant de 0 à 10 (Britto et al. 2014). Les auteurs de cette étude considéraient les scores allant de 4 à 6 comme des douleurs modérées et les scores allant de 7 à 10 comme des douleurs sévères. Lors d'une étude prospective, la douleur des gestes a été évaluée avec l'échelle NFCS par visionnage des vidéos prises lors de chaque geste douloureux réalisé auprès des nouveau-nés (Chen et al. 2012). Pour les ponctions veineuses avec pose de cathéter, le score moyen (ET) était de 4,6 (2,9) chez les nouveau-nés prématurés et de 4,7 (2,7) chez les nouveau-nés à terme. Aucun des gestes n'était accompagné de moyen analgésique.

Tout comme la ponction au talon, la ponction veineuse est reconnue comme douloureuse mais n'est pas accompagnée systématiquement d'un moyen analgésique. Aucune ponction veineuse n'a été réalisée avec un analgésique dans l'étude de Johnston et de Chen (Johnston et al. 1997; Chen et al. 2012). Dans l'étude EIPPAIN 1, l'analgésie pour la ponction veineuse était de 71,9% et de 71,2% pour la ponction veineuse avec pose de cathéter (Carbajal et al. 2008). L'étude de Harrison montre que 52,0% des ponctions veineuses étaient réalisées avec une solution sucrée (Harrison et al. 2009).

### 1.2.3. Conséquences des effractions cutanées

De nombreuses effractions cutanées sont réalisées en période néonatale, période de vulnérabilité physiologique et de développement cérébral rapide, notamment chez les nouveau-nés prématurés. La communauté scientifique s'est donc intéressée aux conséquences à court, à moyen et à long terme de la douleur subie en période néonatale (Ranger et Grunau 2014; Vinall et al. 2014).

#### *Conséquences sur la sensorialité du nouveau-né et ses réponses à une douleur future*

Une étude randomisée réalisée auprès de nouveau-nés a montré que ceux qui avaient été circoncis sans analgésie manifestaient des signes de douleur plus importants lorsqu'ils se faisaient vacciner entre 4 et 6 mois de vie en comparaison aux nouveau-nés ayant été circoncis avec une analgésie (Taddio et al. 1997). Une autre étude a montré que la répétition du nombre de ponctions au talon chez des nouveau-nés à terme de mère diabétique dans les 24 à 36 premières heures de vie du nouveau-né modifiait leur réaction à la douleur lors d'un prélèvement veineux ultérieur (Taddio et al. 2002). Il existe donc une mémoire de la douleur.

#### *Conséquences sur le développement neurologique du nouveau-né*

Chez l'animal, deux études menées chez les ratons ont mis en évidence que l'inflammation de la douleur et les injections répétées augmentaient l'apoptose au niveau du cerveau (Anand et al. 2007; Dührsen et al. 2013).

Chez les nouveau-nés, l'équipe de Ruth E. Grunau s'est intéressée à l'impact de la douleur néonatale sur le développement neurologique du nouveau-né. La douleur néonatale a été quantifiée en nombre d'effractions cutanées subies pendant le séjour en réanimation néonatale des nouveau-nés de moins de 33 SA. Pour ce faire, plusieurs cohortes ont été mises en place à partir des années 2000 incluant des nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA et hospitalisés dans un service de réanimation néonatale de Vancouver au Canada. Selon les besoins des études, ces nouveau-nés inclus ont passé différents examens, comme par exemple, des imageries cérébrales basées sur l'imagerie par résonance magnétique avec une méthode *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) permettant de mesurer l'anisotropie fonctionnelle, et des tests de quotient intellectuel permettant d'évaluer la compréhension verbale, la perception du raisonnement, la mémorisation ainsi que la vitesse de réalisation. Ces cohortes ont permis de mettre en évidence des conséquences à différents temps donnés : à court terme (en période néonatale à 32 et 40 SA de terme équivalent), à moyen terme (entre 8 et 18 mois) et à long terme (à l'âge de 7 ans).

Un nombre d'effractions cutanées élevé durant la période néonatale était associé à une croissance pondérale moins importante et à un périmètre crânien plus petit à l'âge de 32 semaines post-conceptionnel<sup>1</sup> (Vinall et al. 2012). Il a également été montré que les gestes avec effractions cutanées réalisés chez des nouveau-nés prématurés de 24 à 32 SA étaient associés à un développement cérébral anormal avec une réduction précoce de la substance blanche et de la substance grise sous corticale. Les mesures ont été réalisées lors d'une première imagerie cérébrale (dès que l'enfant était stable) et lors d'une deuxième imagerie à l'âge correspondant au terme de 40 SA (Brummelte et al. 2012). Le nombre élevé d'effractions cutanées était aussi associé à une altération du développement microstructural du faisceau cortico-spinal à 40 SA d'âge corrigé<sup>2</sup> (Zwicker et al. 2013)

A 8 et 18 mois d'âge corrigé, les fonctions cognitives et motrices étaient plus pauvres chez les nouveau-nés de moins de 33 SA ayant subi un nombre élevé d'effractions cutanées (Grunau et al. 2009).

A l'âge de 7 ans, il a été montré qu'un nombre élevé de gestes invasifs durant la période néonatale chez des enfants nés avant 33 SA ne présentant pas d'atteinte cérébrale ou de troubles neurosensoriels, était associé à une altération de la myélinisation. Un nombre élevé de gestes invasifs et une altération de la microstructure cérébrale étaient en lien avec un quotient intellectuel plus bas, toujours mesuré à l'âge de 7 ans (Vinall et al. 2014). Ranger, en 2013, a mis en évidence qu'un nombre élevé d'effractions cutanées était associé à un cortex plus fin dans 21 régions cérébrales sur 66 à l'âge de 7 ans. Les régions les plus atteintes étaient les lobes pariétaux et frontaux (Ranger et al. 2013). Une autre étude a montré que les nouveau-nés de moins de 33 SA ayant subi un nombre élevé d'effractions cutanées pendant la période néonatale et dont les parents avaient des scores de stress élevés étaient associés à des comportements d'intériorisation à l'âge de 7 ans. Ce constat était le même chez les nouveau-nés ventilés recevant des doses de morphine importantes (Ranger et al. 2014). Il a également été montré que la douleur subie en période néonatale était associée à un trouble de l'activité corticale et à une altération des capacités visuelles de perception à l'âge de 7 ans (Doesburg et al. 2013).

### *Conséquences sur le stress du nouveau-né*

Dans les modèles animaux, il a été montré que les rats séparés de leur mère pendant de longues périodes dans les premiers jours de vie manifestaient des taux de cortisol plus élevés à l'âge adulte (Meaney et al. 1996).

---

<sup>1</sup> Âge post-conceptionnel = terme + nombre de semaines de vie extra-utérine

<sup>2</sup> Âge corrigé = âge chronologique - nombre de semaines de prématurité

L'équipe de Grunau a également travaillé sur le stress du nouveau-né et a trouvé qu'une répétition importante des douleurs liées aux gestes en période néonatale était associée à un niveau de cortisol plus bas à 32 SA indépendamment de la sévérité de leur état de santé et de leur exposition à la morphine (Grunau et al. 2005). Cependant, les taux de cortisol étaient plus élevés à 8 et à 18 mois d'âge corrigé lorsque le nouveau-né prématuré de 24 à 28 SA était exposé à un nombre élevé d'effractions cutanées pendant la période néonatale (Grunau, Weinberg, et Whitfield 2004). Lors d'une étude mesurant les taux de cortisol à 3, 8 et 18 mois d'âge corrigé des nouveau-nés nés prématurément entre 24 et 28 SA et ayant subi de nombreux gestes avec effractions cutanées, il a été mis en évidence qu'il existait une augmentation soudaine du taux de cortisol entre l'âge de 3 mois, où les taux étaient bas, et l'âge de 8 et 18 mois où les taux de cortisol étaient élevés (Grunau et al. 2007).

Une étude randomisée incluant 45 femmes ayant mis au monde un nouveau-né prématuré de moins de 30 SA, avait pour objectif de mesurer l'efficacité de la présence active des parents dans la réduction des expériences stressantes. Le soutien parental pour promouvoir les interactions avec leur nouveau-né pendant son séjour en réanimation néonatale semblait améliorer la maturation de la substance blanche mesurée à un terme équivalent à 40 SA (Milgrom et al. 2010). Les interactions positives parentales, lors de l'évaluation à 18 mois d'âge corrigé, semblaient atténuer les effets négatifs de la douleur subie durant la période néonatale et mesurée par la quantité des effractions cutanées, sur les comportements des nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA (Vinall et al. 2013).

***Au regard des effets néfastes de la douleur liée aux ponctions au talon et aux ponctions veineuses réalisées en période néonatale, il semble nécessaire de s'intéresser aux moyens analgésiques efficaces pour atténuer cette douleur.***

### **1.3. Traitement de la douleur lors des gestes infirmiers avec effraction cutanée**

Afin de soulager la douleur, il existe des traitements médicamenteux, délivrés sur prescription, et des traitements non médicamenteux, pouvant être donnés à l'initiative de l'infirmière.



### 1.3.1. Traitement médicamenteux

Le caractère répétitif des gestes avec effractions cutanées dans les services de réanimation néonatale, nous amène à nous intéresser aux effets secondaires des administrations répétées des traitements analgésiques médicamenteux et de leur efficacité.

Les traitements médicamenteux peuvent être efficaces pour diminuer la douleur lors des gestes infirmiers avec effractions cutanées. Il existe cependant une inquiétude sur la neurotoxicité de certains traitements (Rappaport et al. 2015).

#### *Les principaux morphiniques*

##### **Morphine**

L'étude EUROPAIN a montré récemment que la morphine était le traitement analgésique le plus utilisé dans les services de réanimation néonatale européens auprès des nouveau-nés ventilés (Carbajal et al. 2015). Si ce traitement est efficace lors des douleurs prolongées (Anand et al. 1999), son efficacité n'a pas été démontrée lors des douleurs provoquées par des gestes. Une étude randomisée réalisée auprès de 150 nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale a montré que les scores de douleur des nouveau-nés ayant reçu de la morphine en continue n'étaient pas significativement moins élevés que ceux des nouveau-nés ayant reçu un placebo lors d'une aspiration trachéale (Simons, van Dijk, van Lingen, et al. 2003). Une autre étude randomisée auprès de nouveau-nés prématurés et ventilés s'est intéressée à l'efficacité de la morphine en administration continue lors des ponctions au talon. Aucune différence des scores de douleur n'a été démontrée lors des ponctions au talon chez les nouveau-nés recevant de la morphine *versus* ceux recevant un placebo (Carbajal et al. 2005).

##### **Fentanyl**

Chez l'enfant, on estime que le Fentanyl est 50 à 100 fois plus puissant que la morphine (Mitchell, Brooks, et Roane 2000). Son début d'action étant rapide (3 minutes), et sa durée d'action étant courte (30 minutes), le Fentanyl s'avère efficace lors de gestes de forte intensité nociceptive et de courte durée tels que l'intubation trachéale (Barrington et Byrne 1998). Il est à noter, en cas d'administration prolongée, que le syndrome de sevrage est plus fréquent qu'avec la morphine (Franck et al. 1998).

##### **Sufentanil**

Le Sufentanil est un morphinique 5 à 10 fois puissant que le Fentanyl. Il est réservé aux nouveau-nés ayant développé des intolérances aux autres morphiniques et aux douleurs postopératoires (Anand,

Stevens, et McGrath 2000). L'étude EUROPAIN a montré que son utilisation n'est pas très fréquente en Europe hormis en France et en Pologne (Carbajal et al. 2015).

### **Alfentanil**

Deux études randomisées, l'une évaluant la douleur lors de l'intubation trachéale (Pokela et Koivisto 1994), et l'autre lors de l'aspiration trachéale (Saarenmaa et al. 1996), ont montré que l'Alfentanyl était efficace lors des gestes douloureux. Cependant, cette même étude réalisée lors de l'aspiration trachéale a montré que des doses élevées d'Alfentanyl étaient associées à une rigidité thoracique.

### **Nalbuphine**

La nalbuphine est un morphinique agoniste-antagoniste et présente l'avantage d'avoir un effet plafond, c'est-à-dire, qu'au-delà d'une certaine dose, il n'y a pas d'effet supplémentaire. Il présente également peu d'effets secondaires de type dépression respiratoire. Cependant, à ce jour, il n'existe pas d'étude réalisée chez le nouveau-né évaluant les effets secondaires de la nalbuphine. Seules quelques études réalisées chez des femmes ayant reçu de la nalbuphine au cours de leur accouchement ont signalé des troubles du rythme cardio-fœtal (Feinstein et al. 1986), une bradycardie fœtale, et une dépression respiratoire du nouveau-né à la naissance (Guillonnet et al. 1990). L'administration de la nalbuphine en réanimation néonatale doit donc se faire avec prudence.

## *Autres analgésiques*

### **Paracétamol**

Le paracétamol est un analgésique antipyrétique efficace lors des douleurs continues légères ou modérées dues à un processus inflammatoire (van Lingen et al. 2001). Lors de la douleur provoquée par les gestes, une revue de la Cochrane a montré que cette molécule était inefficace (Ohlsson et Shah 2015).

### **Kétamine**

La Kétamine a la particularité d'associer à la fois un effet amnésique, sédatif et analgésique. Ses propriétés en font un traitement efficace lors des gestes douloureux. Cependant peu d'études existent chez le nouveau-né (Hall 2012; Anand et al. 2005).

### **L'EMLA®**

L'EMLA® est une crème eutectique associant deux anesthésiques locaux : la lidocaïne et la prilocaïne. Ayant fait l'objet de nombreuses études randomisées, l'EMLA® s'avère efficace lors de certains

gestes comme les ponctions veineuses. Néanmoins, deux études randomisées ont montré que le saccharose (Abad et al. 2001) et le glucose (Gradin et al. 2002) étaient plus efficaces que l'EMLA® lors de la ponction veineuse pour réduire les signes de douleur. Dans une revue de la littérature, Taddio et al ont montré que l'EMLA® est inefficace pour soulager la douleur provoquée lors de la ponction au talon (Taddio et al. 2011).

Afin de diminuer les douleurs induites, la crème EMLA® doit être fixée à l'aide d'un film alimentaire et d'une tétine découpée plutôt qu'avec un pansement adhésif qui abîmerait la peau des nouveau-nés lors du retrait (Carbajal et Maclart 1997).

### *Les principaux sédatifs-hypnotiques*

Les sédatifs-hypnotiques n'ont pas d'effets analgésiques mais diminuent les réponses comportementales et peuvent parfois être utiles durant certains gestes douloureux en association à des antalgiques. Ils ne doivent pas être utilisés seuls dans l'objectif de réduire la douleur.

#### **Midazolam**

Le midazolam est le sédatif le plus souvent utilisé dans les services de réanimation néonatale européens (Carbajal et al. 2015). Cependant, il n'existe pas de preuve suffisante pour utiliser le midazolam en administration continue chez les nouveau-nés en réanimation néonatale (Ng, Taddio, et Ohlsson 2012; Koch, Fitzgerald, et Hathway 2008). Dans un essai randomisé évaluant l'efficacité du midazolam lors de l'intubation trachéale chez des enfants prématurés, une augmentation du nombre de désaturations en oxygène ainsi que la nécessité de réaliser des réanimations cardio-pulmonaires chez les prématurés ayant reçu du midazolam ont contraint les chercheurs à arrêter l'essai (Attardi et al. 2000). Ce sédatif doit donc être utilisé avec prudence.

#### **Propofol**

Le propofol est un anesthésique très souvent utilisé lors de l'induction anesthésique des nouveau-nés. Cependant, cet anesthésique doit être utilisé avec prudence car peu d'études se sont intéressées aux nouveau-nés (Hall 2012). Une étude sur la pharmacocinétique a démontré une grande variabilité interindividuelle chez les nouveau-nés à terme et les prématurés (Allegaert et al. 2007) engendrant des diminutions de la fréquence cardiaque, des désaturations et des hypotensions (Vanderhaegen et al. 2010).

### 1.3.2. Traitement non médicamenteux

Les moyens non médicamenteux peuvent être utilisés seuls ou en complémentarité à un moyen médicamenteux. Ils se décomposent en stratégies environnementales ou comportementales (Stevens, Gibbins, et Franck 2000).

#### *Les stratégies environnementales*

Les stratégies environnementales permettent de réduire indirectement la douleur du nouveau-né en diminuant le nombre de stimulations nociceptives présentes dans les services de réanimation néonatale : réduction de l'intensité lumineuse, diminution du volume sonore, regroupement des soins, préservation du sommeil. Les stimulations nociceptives, telles que les soins de *nursing*, peuvent entraîner chez le nouveau-né prématuré un inconfort et un stress qui peuvent potentialiser la douleur des gestes reconnus comme étant douloureux (Holsti et al. 2006). Les stratégies environnementales ont fait l'objet de nombreuses études mais ne seront pas décrites dans ce travail car non étudiées par la suite.

#### *Les stratégies comportementales*

Les stratégies comportementales permettent de réduire directement la douleur du nouveau-né par l'activation des voies inhibitrices descendantes de la douleur (Stevens, Gibbins, et Franck 2000). Les principales stratégies chez le nouveau-né sont l'emballotement, la succion non nutritive, l'allaitement maternel, les solutions sucrées, le peau-à-peau et la musique.

##### **Emballotement**

Pillai Riddell et al, dans une revue de la littérature publiée en 2015, montre que l'emballotement est efficace pour réduire les manifestations comportementales liées aux gestes douloureux (Pillai Riddell et al. 2015). Utilisé après une ponction au talon, l'emballotement permet de réduire les manifestations de stress chez les prématurés de plus de 31 SA (Fearon et al. 1997).

##### **Succion non nutritive**

La succion non nutritive, très facile à mettre en place à l'aide d'une tétine, est un moyen non médicamenteux qui a prouvé son efficacité à plusieurs reprises, notamment lors des ponctions au talon (Field et Goldson 1984; Campos 1994). Une revue de la littérature souligne que l'effet analgésique de la succion non nutritive est maximisé lorsqu'elle débute 3 minutes avant le geste douloureux (Pillai Riddell et al. 2015).

### Allaitement maternel

L'efficacité analgésique de l'allaitement maternel lors des gestes douloureux a été montrée dans une revue de la littérature publiée en 2012 (Shah et al. 2012). Lorsque l'allaitement maternel se fait directement au sein chez un nouveau-né à terme, c'est un puissant analgésique lors des ponctions au talon (Gray et al. 2002; Codipietro, Ceccarelli, et Ponzzone 2008) et lors des ponctions veineuses (Gray et al. 2002; Carbajal et al. 2003). Il semble plus efficace que l'emballotement (Gray et al. 2002) et a une efficacité similaire à la solution sucrée associée à la succion d'une tétine (Carbajal et al. 2003). Chez les nouveau-nés prématurés nés entre 30 et 36 SA, réaliser une ponction veineuse lors d'une tétée au sein ne perturbe pas la mise en place de l'allaitement maternel mais ne réduit pas de façon significative la douleur liée au geste (Holsti, Oberlander, et Brant 2011).

Le lait maternel, lorsqu'il n'est pas directement administré au sein, fait l'objet de discordance entre les différentes études (Shah et al. 2012) et ne doit pas être considéré à ce jour comme un moyen unique pour soulager la douleur liée au geste.

### Solution sucrée

La solution sucrée est certainement le moyen médicamenteux le plus étudié chez le nouveau-né. Son efficacité analgésique a été démontrée dans de nombreuses études et a fait l'objet d'une récente revue de la littérature (Stevens et al. 2013). Cette revue montre que le saccharose réduit la douleur lors des ponctions au talon et des ponctions veineuses, qui sont considérées comme étant des gestes de courte durée et d'intensité douloureuse modérée (Stevens et al. 2013). Le glucose a également montré son efficacité lors des ponctions au talon (Skogsdal, Eriksson, et Schollin 1997) et des ponctions veineuses (Carbajal et al. 1999) chez le nouveau-né à terme. Cependant, il est à noter qu'une étude randomisée menée auprès de nouveau-nés à terme a montré que les scores de douleur étaient significativement plus bas lorsque le nouveau-né recevait une solution sucrée *versus* de l'eau stérile lors d'une ponction au talon, mais qu'il n'y avait pas d'effet sur l'activité cérébrale du nouveau-né (Slater et al. 2010). L'auteur conclut que la diminution des manifestations comportementales et physiologiques de la douleur lors d'un geste douloureux ne doit pas être interprétée comme une diminution de la douleur.

Plusieurs études randomisées ont montré que l'association succion et solution sucrée était plus efficace que la succion non nutritive seule ou que la solution sucrée seule pendant une ponction au talon (Stevens et al. 1999; Bellieni et al. 2001) et pendant une ponction veineuse (Carbajal et al. 1999).

Les effets secondaires des solutions sucrées sont rares et se limitent à des désaturations, des fausses routes, des bradycardies et des apnées (Stevens et al. 2013). Deux études se sont intéressées aux effets potentiels de l'administration de doses répétées de saccharose (Johnston et al. 2002; Stevens

et al. 2005). La première étude a montré que chez des nouveau-nés de moins de 31 semaines d'âge post-conceptionnel, une administration répétée de saccharose était associée à des scores de développement moteur, de tonus, de vigilance et d'orientation plus bas à 36 semaines et à des scores de développement moteur et de tonus plus bas à 40 semaines d'âge post-conceptionnel (Johnston et al. 2002). Cette association n'a pas été retrouvée dans la seconde étude menée par Stevens en 2005 auprès de nouveau-nés prématurés (Stevens et al. 2005).

### **Peau à peau**

Une revue de la littérature a été publiée sur l'efficacité du peau-à-peau lors des gestes douloureux réalisés chez le nouveau-né (Johnston et al. 2014). Cette revue conclut que le peau-à-peau est efficace pour réduire les manifestations physiologiques et comportementales de la douleur, notamment lors de la ponction au talon (Gray, Watt, et Blass 2000). Il est à noter que le peau-à-peau n'a pas permis de réduire les scores de douleur constitués uniquement d'indicateurs physiologiques. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer entre autre la durée du peau-à-peau et l'efficacité en fonction de l'âge gestationnel (Johnston et al. 2014).

### **Musique**

Des études randomisées ont évalué chez les nouveau-nés l'efficacité de la musique lors de gestes douloureux tels que la circoncision ou la ponction au talon (Hartling et al. 2009). Une revue de la littérature reprenant ces études conclut que même si la musique semble diminuer la douleur, la méthodologie des études est pauvre et que d'autres études sont nécessaires pour déterminer si la musique est un moyen analgésique efficace (Hartling et al. 2009).

***En résumé, même si de nombreux traitements analgésiques sont disponibles, les traitements médicamenteux sont peu adaptés pour les douleurs provoquées par les gestes auprès du nouveau-né à terme et du prématuré. Le nombre limité d'essais randomisés au sein de cette population vulnérable et le manque de connaissances sur les effets à long terme, conduisent à utiliser les traitements médicamenteux avec prudence. Il convient donc de privilégier les moyens non médicamenteux lors de la ponction au talon et de la ponction veineuse.***

## 2. Matériel et méthodes

Ce travail de thèse est une analyse approfondie sur une partie de l'étude EIPPAIN 2 dont l'objectif principal était de décrire l'incidence des gestes douloureux ou stressants chez le nouveau-né pris en charge dans les unités de réanimation néonatale et de réanimation pédiatrique six ans après l'étude EIPPAIN 1 afin d'évaluer l'évolution des pratiques. Pour ce travail de thèse, nous avons focalisé nos analyses sur les deux gestes infirmiers avec effractions cutanées les plus fréquents : la ponction au talon et la ponction veineuse avec ou sans pose de cathéter.

### 2.1. Plan de l'étude

L'étude princeps EIPPAIN 2 est une étude épidémiologique observationnelle prospective réalisée au sein des 16 services de réanimation néonatale d'Île-de-France, dont 3 services de réanimation néonatale et pédiatrique. La période d'inclusion dans chaque service a été de 6 semaines, du 2 juin au 12 juillet 2011. Les nouveau-nés inclus ont été suivis dès leur admission dans le service et jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation ou jusqu'à leur sortie du service si celle-ci avait lieu avant.

En parallèle, un questionnaire décrivant l'organisation et les protocoles de services relatifs à la prise en charge de la douleur a été distribué à chaque responsable de centre.

### 2.2. Population

Les critères d'inclusion de l'étude EIPPAIN 2 étaient : tout nouveau-né hospitalisé en service de réanimation néonatale ou en service de réanimation néonatale et pédiatrique, âgé au plus de 44 SA + 6 jours de terme corrigé. Pour cette thèse, les analyses sont ciblées sur les nouveau-nés qui ont subi au moins une ponction au talon ou une ponction veineuse selon l'étude.

Le seul critère de non inclusion était le refus des parents de participer à l'étude.

### 2.3. Taille de l'échantillon

Nous avons estimé que le nombre d'enfants hospitalisés en service de réanimation néonatale en Île-de-France durant une année était d'environ 4 500 enfants. Afin de déterminer l'échantillon nécessaire à inclure, nous avons estimé comme acceptable que tous les pourcentages obtenus aient un intervalle de confiance de 95% de plus ou moins 5%. Le calcul effectué avec Sample Size Calculator de MaCorr Research ([www.macorr.com/ss\\_calculator.htm](http://www.macorr.com/ss_calculator.htm)) montre que 354 nouveau-nés devaient être analysés pour obtenir les objectifs fixés ci-dessus. Nous avons estimé qu'il fallait inclure

des enfants pendant 6 semaines pour avoir le nombre de 354 nouveau-nés en tenant compte d'un éventuel taux d'inclusion de 70%. Au final, nous avons inclus 589 nouveau-nés dans l'étude EIPPAIN2.

## 2.4. Recueil de données

Pour chaque nouveau-né, un recueil a été réalisé par le soignant en temps réel 24h/24. Le recueil comportait tous les gestes douloureux ou stressants réalisés auprès du nouveau-né, l'évaluation de la douleur associée au geste, les traitements administrés, le nombre de tentatives, la qualification du ou des soignants réalisant le geste ainsi que la présence parentale. Des techniciens de recherche clinique ont récolté de leur côté le mode de ventilation et la sédation analgésique continue de l'enfant.

Le cahier de recueil de données, créé pour cette étude, nous a permis d'obtenir des données démographiques et cliniques du nouveau-né et des données relatives au geste subi.

Les données démographiques et cliniques étaient les suivantes :

- le terme de naissance, le sexe, le score CRIB (*Clinical Risk Index for Babies*) (The International Neonatal Network 1993) (**Annexe 4**), le score Apgar à 1 et 5 minutes (Apgar 1953) (**Annexe 5**), le poids de naissance, la réalisation d'un acte de chirurgie pendant le séjour, la durée de séjour, le statut de l'enfant à la sortie du service (décédé ou vivant).

Les données relatives au geste subi étaient les suivantes :

- le nombre de tentatives, la présence des parents, le type d'opérateur, le moment de la journée (Jour (7h-18h59) et Nuit (19h-6h59)), l'heure du geste par rapport à l'admission, le score de douleur aiguë (échelle DAN, Douleur Aiguë du Nouveau-né) (Carbajal et al. 1997), le mode de ventilation au moment du geste (ventilation trachéale, ventilation non invasive, ventilation spontanée), la présence d'analgésie spécifique au geste, la présence d'analgésie continue.

## 2.5. Qualité des données

Des assistants de recherche clinique (ARC) ont aidé les équipes au quotidien dans le recueil de données. Avant la mise en place de l'étude, une formation a été délivrée aux équipes sur les modalités de remplissage du cahier. Cette formation était accompagnée d'un diaporama laissé à disposition du service ainsi qu'à l'affichage d'un poster reprenant les points clefs de l'étude.

Tout au long de la période d'inclusion, les ARC ont vérifié les données en comparant le dossier de soins de l'enfant et le cahier de recueil de données. Ils ont ensuite saisi les données dans un masque



préparé avec le logiciel EpiData® (version 3.1, Odense, Danemark). Un système de contrôle de cohérences permettait de limiter les erreurs de saisie. Enfin, afin d'optimiser la qualité des données, les données saisies ont été recontrôlées dans leur totalité.

## **2.6. Aspects réglementaires**

L'étude EPIPAIN 2 a obtenu la confirmation de la part du Comité de Protection des Personnes (CPP) que l'étude était observationnelle et qu'au regard de la réglementation en vigueur, elle ne nécessitait pas leur accord. Le recueil du consentement des parents n'était pas non plus requis. Cependant, une lettre d'information sur l'étude leur a été remise et ils avaient le droit de s'opposer à l'étude.

L'étude EPIPAIN 2 a obtenu l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Le protocole de l'étude a été enregistré sur le site Clinical Trial (NCT 01346813).

## **2.7. Méthodes statistiques**

Pour ce travail de thèse, l'analyse de données a été réalisée avec le logiciel SPSS (version 17, Chicago, IL) et le logiciel Stata (version 13, Texas, USA). Le niveau de significativité statistique pour toutes les analyses était un  $p < 0,05$ .

### **2.7.1. Analyses descriptives**

Une analyse descriptive a été réalisée pour présenter la population d'étude et pour décrire les gestes, à savoir, la ponction au talon et la ponction veineuse périphérique.

Les variables continues ont été présentées par des moyennes (écart-type), médianes (écart interquartiles) et extrêmes. Les variables qualitatives ont été présentées par des effectifs (pourcentages et intervalles de confiance à 95%).

### **2.7.2. Analyses univariées**

Pour les analyses univariées, nous avons plusieurs variables dépendantes qui pouvaient être quantitative (score de douleur) ou qualitative dichotomique (analgésie spécifique au geste). Selon le type de variable, différents tests ont été utilisés.

### *Analyse univariée avec une variable dépendante qualitative*

Pour comparer la variable “analgésie spécifique au geste : oui/non” avec une variable qualitative, nous avons utilisé le test de  $\chi^2$ . Lorsque les effectifs étaient inférieurs à 5, nous avons utilisé le test Fisher exact.

Pour comparer la variable “analgésie spécifique au geste : oui/non” avec une variable quantitative, nous avons utilisé le test de Student pour comparer les moyennes et le test de Mann-Whitney pour comparer les médianes.

### *Analyse univariée avec une variable dépendante quantitative*

Pour comparer la variable quantitative “score de douleur” avec une variable qualitative, nous avons utilisé le test de Student pour comparer les moyennes et le test de Mann-Whitney pour comparer les médianes.

Pour comparer la variable quantitative “score de douleur” avec une variable quantitative, nous avons utilisé un test paramétrique de coefficient de corrélation de Pearson.

### **2.7.3. Analyses multivariées**

Afin de déterminer les facteurs associés à l’absence d’analgésie spécifique au geste (analyses faites pour la ponction au talon et la ponction veineuse), ainsi que les facteurs associés à un score de douleur élevé (analyses faites pour la ponction veineuse uniquement), nous avons utilisé un modèle d’équation d’estimation généralisée (GEE). Les résultats du modèle GEE ont été présentés avec les Odds Ratio (OR) et leurs intervalles de confiance à 95%.

### *Le modèle d’équation d’estimation généralisée (GEE)*

Dans notre base de données, plusieurs nouveau-nés ont subi plusieurs gestes. Nous avons donc une absence d’indépendance des gestes infirmiers avec effractions cutanées. Afin de prendre en compte l’absence d’indépendance, deux solutions pouvaient être appliquées :

- le modèle mixte : on modélise les variables avec un niveau “nouveau-né” et en ajoutant un effet aléatoire afin de tenter d’expliquer la variance pouvant exister entre les gestes réalisés chez un même nouveau-né (Merlo et al. 2006).
- le modèle marginal d’équation d’estimation généralisée (GEE : *generalized estimating equations*) : on modélise directement la corrélation existante entre les gestes réalisés chez un même nouveau-né avec un cluster “nouveau-né”. Ce modèle permet de prendre en compte la variance mais sans l’expliquer (Liang et Zeger 1986).

Nos données ne nous permettant pas d'expliquer la variance pouvant exister, nous avons préféré utiliser un modèle GEE qui présente l'avantage d'avoir des estimateurs plus robustes même si la structure de matrice de corrélation de travail est mal spécifiée.

### *Choix de la matrice de corrélation*

Pour la structure de matrice de corrélation de travail, plusieurs choix sont possibles en fonction des hypothèses que nous faisons sur la nature des liens entre les observations.

- La corrélation échangeable : on émet l'hypothèse que la corrélation est nulle entre les gestes. Cette hypothèse est appropriée lorsqu'il n'existe aucune dépendance dans le temps entre les mesures répétées et qu'il y a peu d'individus et beaucoup d'observations par individu.
- La corrélation autorégressive d'ordre 1 : on émet l'hypothèse qu'il existe une corrélation et que celle-ci est chronologique.
- La corrélation non structurée : on n'émet aucune hypothèse particulière. Cette hypothèse est adaptée lorsqu'il y a peu d'observations par individu.
- La corrélation indépendante : on émet l'hypothèse que la corrélation est proche de 0 et que les mesures répétées sont indépendantes entre elles.

Dans notre cas, nous avons émis l'hypothèse que les gestes (ponctions au talon ou ponctions veineuses) étaient indépendants entre eux. Notre base de données comportant un nombre important d'individus, nous avons donc choisi d'utiliser une structure de matrice de corrélation de travail indépendante aussi bien pour les analyses sur la ponction au talon que sur la ponction veineuse.

### *Construction et choix du meilleur modèle*

Nous avons inclus dans les analyses multivariées toutes les variables significatives avec un  $p < 0,2$  dans l'analyse univariée de la ponction au talon et avec un  $p < 0,05$  dans les analyses univariées de la ponction veineuse. Les variables présentes dans la littérature ont aussi été incluses dans le modèle indépendamment de leur significativité initiale en univariée.

Le modèle GEE étant basé sur la quasi-vraisemblance au lieu du maximum de vraisemblance (Wedderburn 1974), nous avons utilisé le quasi-critère d'information d'Akaike (QIC) au lieu du critère d'information d'Akaike (AIC) pour comparer les modèles et choisir celui qui ajustait le mieux. Le modèle qui ajuste le mieux est défini par la plus petite valeur du QIC (Pan 2001).

### 3. Prise en charge de la douleur lors des ponctions au talon en réanimation néonatale

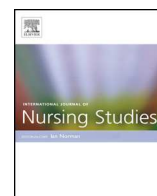
#### 3.1. Résumé

La ponction au talon est un geste infirmier très fréquent en réanimation néonatale. Il n'existe pas d'étude multicentrique décrivant de façon exhaustive la prise en charge antalgique de ce geste. Les objectifs étaient de décrire la fréquence de la ponction au talon ainsi que sa prise en charge antalgique dans les services de réanimation néonatale d'Île-de-France, et de déterminer les facteurs associés à l'absence d'analgésique spécifique à ce geste. Pour ce faire, nous avons utilisé la base de données EIPPAIN 2 en ne sélectionnant que les nouveau-nés qui avaient subi au moins une ponction au talon pendant la durée de l'étude.

Sur les 589 nouveau-nés inclus dans l'étude EIPPAIN 2, 562 ont subi au moins une ponction au talon et ont donc été inclus dans nos analyses. L'âge gestationnel moyen (ET) était de 33,3 (4,4) semaines et la durée de participation était de 7,5 (4,4) jours. La moyenne (ET ; Extrêmes) du nombre de ponctions au talon par nouveau-né était 16,0 (14,4 ; 1-86) pour la durée de l'étude et de 2,1 (1,9 ; 0-20) par jour d'hospitalisation. Sur les 8 995 ponctions au talon étudiées, 2 379 (26,4%) ont été réalisées pendant que le nouveau-né recevait une sédation/analgésie en perfusion continue, 5 236 (58,2%) avec un analgésique spécifique au geste. Au total, 6 764 (75,2%) ponctions au talon ont été réalisées avec une sédation/analgésie en perfusion continue et/ou pour le geste. Après ajustement, l'absence d'analgésique spécifique au geste était associée au sexe féminin, au fait d'être né à terme, à un score de sévérité de son état de santé initial élevé, à une ventilation trachéale ou non invasive, à l'absence des parents et à l'utilisation d'une sédation/analgésie en continue.

Cette étude conclut que la ponction au talon est un geste douloureux réalisé fréquemment en réanimation néonatale. La plupart des ponctions au talon sont réalisées avec une sédation/analgésie mais au regard de la fréquence de ce geste, il apparaît difficile de donner un analgésique de façon systématique. Les équipes soignantes doivent réfléchir à une diminution pertinente du nombre de ponctions au talon en utilisant des méthodes non invasives ou moins douloureuses.

Les résultats de cette étude ont été valorisés lors de congrès nationaux et internationaux ainsi que par une publication : Courtois E, Droutman S, Magny J-F et al. Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud* 2016 Jul;(59): 79–88.



## Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study



Emilie Courtois<sup>a,b,\*</sup>, Stéphanie Droutman<sup>c</sup>, Jean-François Magny<sup>d</sup>, Zied Merchaoui<sup>e</sup>, Xavier Durrmeyer<sup>b,f</sup>, Camille Roussel<sup>g</sup>, Valérie Biran<sup>h</sup>, Sergio Eleni<sup>i</sup>, Gaëlle Vottier<sup>j</sup>, Sylvain Renolleau<sup>k</sup>, Luc Desfrere<sup>l</sup>, Florence Castela<sup>m</sup>, Nicolas Boimond<sup>n</sup>, Djamel Mellah<sup>o</sup>, Pascal Bolot<sup>p</sup>, Anne Coursol<sup>q</sup>, Dominique Brault<sup>r</sup>, Hélène Chappuy<sup>a</sup>, Patricia Cimerman<sup>s</sup>, Kanwaljeet J.S. Anand<sup>t</sup>, Ricardo Carbajal<sup>a,b,u</sup>

<sup>a</sup> Emergency Department, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

<sup>b</sup> Inserm UMR 1153 Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in Pregnancy, Paris Descartes University, France

<sup>c</sup> NICU, Hôpital André Grégoire, Montreuil, France

<sup>d</sup> NICU, Institut de puériculture et de périnatalogie, Paris, France

<sup>e</sup> PICU, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France

<sup>f</sup> NICU, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France

<sup>g</sup> NICU, Hôpital Antoine Bécélère, Clamart, France

<sup>h</sup> NICU, Hôpital Robert Debré, Paris, France

<sup>i</sup> NICU, Hôpital Louise Michel, Evry, France

<sup>j</sup> NICU, Hôpital Cochin Port Royal, Paris, France

<sup>k</sup> PICU, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

<sup>l</sup> NICU, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France

<sup>m</sup> NICU, Intercommunal de Poissy, Poissy, France

<sup>n</sup> PICU, Hôpital Necker, Paris, France

<sup>o</sup> NICU, Centre hospitalier de Meaux, Meaux, France

<sup>p</sup> NICU, Centre hospitalier Delafontaine, Saint-Denis, France

<sup>q</sup> NICU, Centre hospitalier René Dubos, Cergy Pontoise, France

<sup>r</sup> NICU, Centre hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil, France

<sup>s</sup> Centre national de ressources de lutte contre la douleur, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

<sup>t</sup> Department of Pediatrics, Critical Care Medicine Division, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, USA

<sup>u</sup> UPMC, Paris, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 21 October 2015

Received in revised form 29 February 2016

Accepted 22 March 2016

#### Keywords:

Epidemiology

Heel lance

### ABSTRACT

**Background:** Heelstick is the most frequently performed skin-breaking procedure in the neonatal intensive care units (NICUs). There are no large multicenter studies describing the frequency and analgesic approaches used for heelsticks performed in NICUs.

**Objectives:** To describe the frequency of heelsticks and their analgesic management in newborns in the NICU. To determine the factors associated with the lack of specific preprocedural analgesia for this procedure.

**Design:** EIPPAIN 2 (Epidemiology of Procedural PAIn In Neonates) is a descriptive prospective epidemiologic study.

\* Corresponding author at: Service des Urgences Pédiatriques, Hôpital Armand Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, Paris, France. Tel.: +33 1 44 73 64 51.

E-mail address: [emilie.courtois@trs.aphp.fr](mailto:emilie.courtois@trs.aphp.fr) (E. Courtois).

Heelstick  
Neonatal intensive care unit  
Neonate  
Nursing care  
Pain management  
Procedural pain

*Setting:* All 16 NICUs in the Paris region in France.

*Participants:* All newborns in the NICU with a maximum corrected age of 44 weeks +6 days of gestation on admission who had at least one heelstick during the study period were eligible for the study. The study included 562 newborns.

*Methods:* Data on all heelsticks and their corresponding analgesic therapies were prospectively collected. The inclusion period lasted six weeks, from June 2, 2011 to July 12, 2011. Newborns were followed from their admission to the 14th day of their NICU stay or discharge, whichever occurred first.

*Results:* The mean (SD) gestational age was 33.3 (4.4) weeks and duration of participation was 7.5 (4.4) days. The mean (SD; range) of heelsticks per neonate was 16.0 (14.4; 1–86) during the study period. Of the 8995 heelsticks studied, 2379 (26.4%) were performed with continuous analgesia, 5236 (58.2%) with specific preprocedural analgesia. Overall, 6764 (75.2%) heelsticks were performed with analgesia (continuous and/or specific). In a multivariate model, the increased lack of preprocedural analgesia was associated with female sex, term birth, high illness severity, tracheal or noninvasive ventilation, parental absence and use of continuous sedation/analgesia.

*Conclusions:* Heelstick was very frequently performed in NICUs. Although, most heelsticks were performed with analgesia, this was not systematic. The high frequency of this procedure and the known adverse effects of repetitive pain in neonates should encourage the search of safe and effective strategies to reduce their number.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### What is already known about the topic?

- Skin-breaking procedures have been associated with adverse neurodevelopmental long-term effects in very preterm neonates. Newborns undergo numerous painful procedures, such as heelsticks in the NICU.
- Analgesic treatments are not always used during painful procedures.

### What this paper adds

- In the NICU the mean number of heelsticks per newborn was 16, one fourth of neonates underwent more than 21 heelsticks during the first 2 weeks of admission.
- It exists a high degree of practice variability within and across NICUs, and a lack of routine use of preprocedural analgesics.
- Factors associated with lack of specific analgesia include female sex, term birth, greater severity of illness, tracheal or noninvasive ventilation, parental absence and use of continuous sedation/analgesia during heelsticks.

### 1. Introduction

Newborns in neonatal intensive care units (NICUs) undergo numerous painful procedures (Carbajal et al., 2008). This experience does matter, because newborns are more sensitive to pain than children or adults (Bhutta and Anand, 2002). Preterm infants are even more sensitive to pain than term neonate (Fitzgerald et al., 1988). Moreover, several studies have shown that this pain may have short and long term adverse consequences: injury and tissue damage during infancy can cause sustained changes in central neural function, which persist and influence behavioral responses to painful events months later

(Porter et al., 1999; Taddio et al., 1997, 2002). It has thus become essential to prevent and treat pain in newborns.

Heelsticks, also called heel lances, are one of the invasive procedures performed most frequently in the NICU (Carbajal et al., 2008; Anand et al., 2005; Harrison et al., 2009; Barker and Rutter, 1995). A heelstick is defined as a pinprick puncture in one heel of the newborn in order to obtain blood for analysis. The EIPPAIN 1 study, which collected data in 2005–2006, showed that newborns might have as many as 95 heelsticks during the first two weeks of hospitalization (Carbajal et al., 2008). Heelsticks are described as more painful than venipunctures for newborns (Larsson et al., 1998; Shah and Ohlsson, 2011), and occur in an area with delayed innervation of descending inhibitory fibers from supraspinal centers (Barr and Wang, 2013; Hathway et al., 2012).

Nonpharmacological methods are effective for reducing heelstick pain (Pillai Riddell et al., 2015). Nonpharmacological methods that have been shown to be effective include nonnutritive sucking (Field and Goldson, 1984; Corbo et al., 2000; Liaw et al., 2010), sweet solutions (Stevens et al., 2013), skin-to-skin contact (Johnston et al., 2014), calf massage (Jain et al., 2006), and breastfeeding (Codipietro et al., 2008; Gray et al., 2002; Shah et al., 2012). Trials of pharmacological analgesia found that neither paracetamol (Ohlsson and Shah, 2015) nor lidocaine-prilocaine cream (Rushforth et al., 1995; Larsson et al., 1995) were effective. The above nonpharmacological and pharmacological methods are used specifically prior to heelsticks to reduce pain. Continuous background infusions of analgesics are also used to reduce procedural pain. However, a study showed that continuous morphine was not effective to reduce heelstick pain in preterm neonates (Carbajal et al., 2005). Bedside studies show that analgesia use is not routine during heelsticks (Barker and Rutter, 1995; Carbajal et al., 2008; Harrison et al., 2009). In the

EPIPAIN 1 study, 44% of 8396 heelsticks were performed with specific analgesia for the procedure (Carbajal et al., 2008). To the best of our knowledge, no previous study has analyzed the analgesic management of this procedure and the factors modifying it. This information is essential for improving analgesic management in the NICU. The objectives of this study were to analyze the frequency of heelsticks and their analgesic management in the NICU and to determine the factors associated with lack of analgesic use for this procedure.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study design

The present study is a detailed focus on heelsticks as part of the large EPIPAIN 2 (Epidemiology of Procedural Pain In Neonates) study. EPIPAIN 2 was a prospective observational study that collected data at the bedside on all painful and stressful procedures performed in neonates as well as on the pain management treatments of these procedures. It was conducted in all 16 tertiary care centers including 13 neonatal intensive care units (NICUs) and 3 pediatric intensive care units (PICUs) in the Paris Region. The 3 participating PICUs had a NICU area; medical and nursing staff was a rotating personnel common to NICU and PICU areas. The inclusion period lasted six weeks, from June 2, 2011 to July 12, 2011. Newborns were followed from their admission to the 14th day of their NICU or PICU stay or discharge, whichever occurred first. Only newly admitted neonates were included; those already hospitalized at the start of the study were not included.

The study included all newborns with a maximum corrected age of 44 weeks + 6 days of gestation on the day of NICU or PICU admission and who had at least one heelstick during the first 14 days of hospitalization. The only exclusion criterion was parental refusal.

### 2.2. Data collection

NICU and PICU staff collected data in real time, 24 h a day at the bedside, on standardized data collection forms that were introduced for the study only. To ensure the participation of all health care providers, a presentation of the study and training on how to fill in the forms were conducted in each unit one month before the inclusion period. Medical and nurse coordinators were appointed in each unit to help NICU and PICU staff and to communicate with the principal investigators. The data collection form was used to record characteristics of the neonates (gestational age at birth, birth weight, intrauterine growth restriction, sex, inborn, age at admission, Apgar score at 1 and 5 min, clinical risk index for babies (CRIB) score, surgery during the study period, duration of participation, and status at the discharge). Conditions related to each heelstick (number of attempts, qualifications of staff members performing the procedure, parents' presence, hour of the day), and the specific preprocedural analgesia administered were also recorded by NICU and PICU staff. Specific preprocedural analgesia included nonpharmacological (e.g., sweet solution, sucking) or pharmacological

treatments (e.g., single or multiple drug doses). All the procedures listed in the patient's hospital file were verified and double-checked with the data collection forms. The type of ventilation and any continuous analgesia and/or sedation were recorded by the research assistants.

### 2.3. Sample size

Since this study had a similar methodological approach as the EPIPAIN 1 (Carbajal et al., 2008) study that used a 6-week collection period, we sought to determine if this duration would be adequate for the current study. Based on EPIPAIN 1 study data (Carbajal et al., 2008), we estimated that approximately 4500 neonates are admitted to NICUs and PICUs with a NICU area in the Paris region annually. To determine the sample size for EPIPAIN 2, we aimed for a 95% confidence level  $\pm 5\%$  for all the percentages obtained. Sample size calculations carried out with the MaCorr Research Sample Size Calculator ([www.macorr.com/ss\\_calculator.htm](http://www.macorr.com/ss_calculator.htm)) showed that 354 newborns were needed to meet the objectives set above. A 6-week enrollment period was needed to obtain 354 neonates, assuming a final inclusion rate of 70%.

### 2.4. Data analysis

Data were recorded with EPIDATA software (version 3.1, Odense, Denmark) and analyzed with SPSS software (version 17, Chicago, IL). A research assistant verified the completeness and accuracy of all data.

Descriptive analyses for the demographic and heelstick data are presented as means (standard deviations), medians (interquartile ranges), and ranges. Categorical variables are presented as the numbers of individuals (percentages) and 95% confidence intervals. In order to compare practices among centers, data were also analyzed on a patient-day basis.

Univariate and multivariate analyses were performed to identify the factors associated with the lack of specific preprocedural analgesia for heelsticks. In order to do this, the multivariable analysis was restricted to centers where the rates of specific preprocedural analgesia use were within the first, second and third quartiles because we considered that the study of factors associated with the lack of analgesia use was less relevant in the centers where the analgesia use was already high (fourth quartile). All variables with a  $P$  value  $< 0.2$  in the univariate analyses were included in the model; we also included the day/night variable because it has been previously shown that this variable can influence the use of preprocedural analgesia (Guedj et al., 2014). Since heelsticks are not independent events and many newborns receive multiple heelsticks, a generalized estimating equation (GEE) model was used. This marginal model enables correlated observations to be analyzed and appears to be the most appropriate method of analyzing binary data (Liang and Zeger, 1986). The unit of clustering was the neonate. Because the GEE model is based on the quasi-likelihood theory instead of the maximum likelihood theory (Wedderburn, 1974), we used the quasi-likelihood under the independence model criterion (QIC) to compare different GEE models and to choose the one with the smallest QIC

value (Pan, 2001). The results of the GEE model are presented with their odds ratios (ORs), and their 95% confidence intervals (95% CI).

Statistical significance was set at  $P < 0.05$ .

### 2.5. Ethical considerations

The local committee for the protection of human subjects (CPP) determined that further approvals or parental consent for data collections were not required according to French law because this was an observational study with no changes in the standard of care. Parents were informed about the study and could refuse data collection for their infant(s). The French Data Protection Authority (CNIL) approved the computerized data collection. The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT01346813).

## 3. Results

### 3.1. Population characteristics

From the 625 newborns fulfilling the inclusion criteria, 589 were included in the EPIPAIN 2 study; Fig. S1 (Supplementary Material) shows the trial profile. From the 589 neonates, 562 (95.4%) from 15 of the 16 centers underwent at least one heelstick and were included in this study (Fig. S1). The remaining center did not perform heelsticks but finger sticks instead.

The mean (SD) gestational age was 33.3 (4.4) weeks gestation and duration of participation was 7.5 (4.4) calendar days and the observation period represented 4221 patient-days. Table 1 summarizes the principal characteristics of neonates.

### 3.2. Characteristics of the heelsticks

A total of 8995 heelsticks were recorded. From these, 7922 (88.1%) were performed for glucose monitoring only. During the study period, the mean (SD) number of heelsticks per newborn was 16 (14.4), the median (IQR) was 12 (6.0–21.2) with a range from 1 to 86 per infant. The neonate who underwent 86 heelsticks did so over a period of 14 days. The mean (SD) number of heelsticks per patient-day was 2.1 (1.9) with a range from 0 to 20. For neonates younger than 33 weeks gestational age, corresponding figures were 2.3 (1.9) with a range from 0 to 20.

Regarding the variability of practices among centers, Fig. 1 shows the median, IQR and ranges of the number of heelsticks per patient-day. The median number of heelsticks per patient-day among centers ranged from 1 to 4 for all gestational ages (Fig. 1, panel A) as well as for those under 33 weeks gestational age (Fig. 1, panel B).

Fig. S2 shows the frequency distribution of heelsticks by gestational age at birth. Of the 8995 heelsticks, 2379 (26.4%) occurred while the neonate was receiving continuous analgesia infusions and 5236 (58.2%) were performed

**Table 1**  
Characteristics of the 562 neonates included in the study.

Characteristics	No. (%)	Mean (SD)	Median (IQR)	Range
Gestational age at birth, wk		33.3 (4.4)	32.9 (30.0–36.5)	24.3–42.0
NICU infants	453 (80.6)	32.9 (4.4) <sup>d</sup>	32.6 (29.6–35.9)	24.3–42.0
PICU infants	109 (19.4)	34.7 (4.5) <sup>d</sup>	34.9 (31.0–39.0)	25.3–41.6
Gestational age group at birth, wk				
24–29	139 (24.7)			
30–32	145 (25.8)			
33–36	147 (26.2)			
37–42	131 (23.3)			
Birth weight, g		1986 (939)	1750 (1218–2710)	597–5050
Intrauterine growth restriction <sup>a</sup>	89 (15.8)			
Male	324 (57.7)			
Inborn (born at study hospital)	359 (63.9)			
Age at admission, h		66.0 (248.7)	1.5 (0.6–4.9)	0.3–2332.4
Apgar score at 1 min ( $n = 549$ )		6.5 (3.1)	7.0 (4.0–9.0)	0.0–10.0
Apgar score at 5 min ( $n = 541$ )		8.5 (2.0)	9.0 (8.0–10.0)	0.0–10.0
CRIB score <sup>b</sup>		1.5 (2.4)	1.0 (0.0–2.0)	0.0–13.0
Surgery during the study period	29 (5.2)			
Duration of participation, days, <sup>c</sup> wk				
Overall		7.5 (4.4)	6.0 (4.0–12.3)	1.0–14.0
24–29		10.9 (4.0)	14.0 (7.0–14.0)	2.0–14.0
30–32		7.5 (4.2)	7.0 (4.0–11.0)	1.0–14.0
33–36		6.0 (3.7)	5.0 (3.0–8.0)	1.0–14.0
37–42		5.7 (3.8)	5.0 (3.0–8.0)	1.0–14.0
Hospitalized for more than 14 days <sup>c</sup>	124 (22.1)			
Died during the study period	27 (4.8)			

NICU, neonatal intensive care unit; PICU, pediatric intensive care unit; CRIB, clinical risk index for babies.

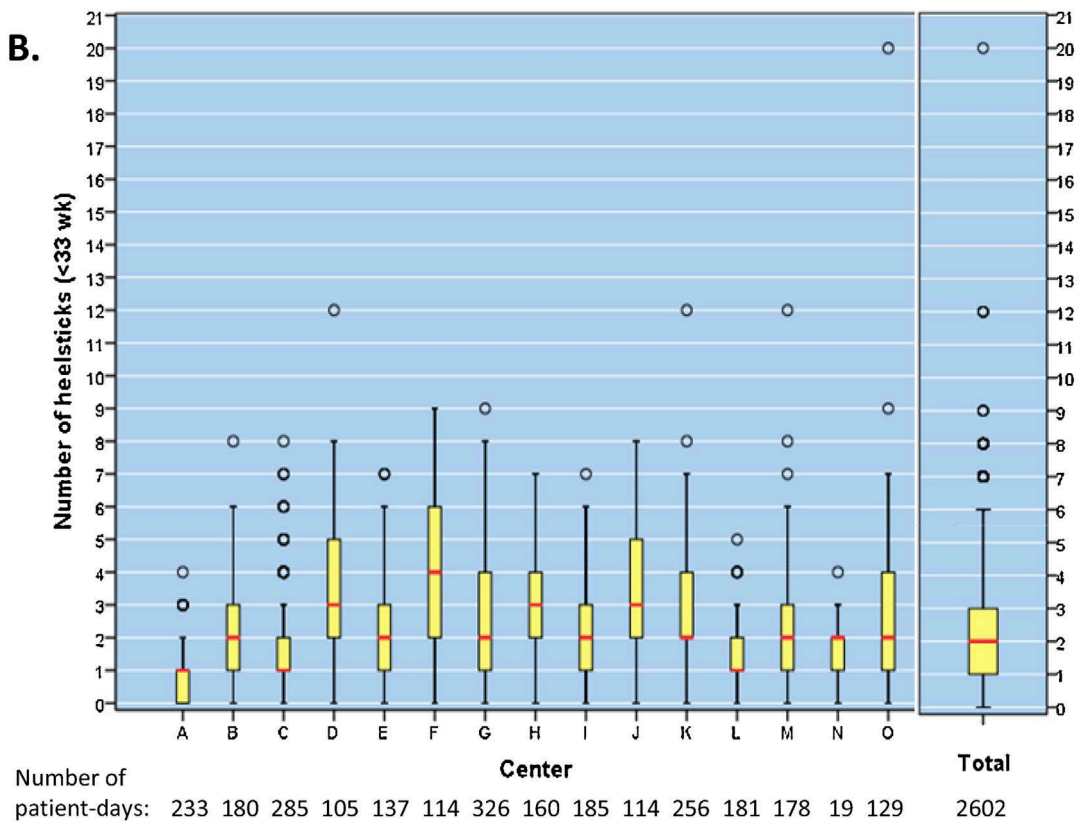
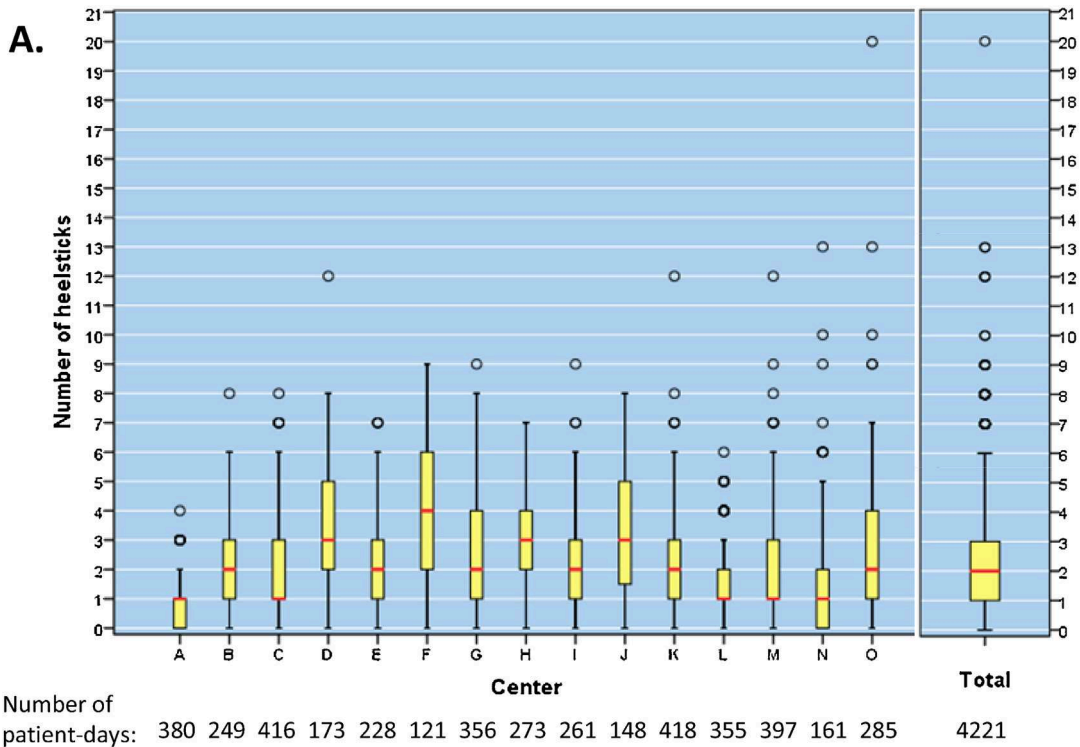
<sup>a</sup> Intrauterine growth restriction was defined by a birth weight below the 10th percentile for the gestational age.

<sup>b</sup> The clinical risk index for babies score is a measure of illness severity in neonates. It consists of 6 items collected in the first 12 h after birth. It ranges from 0 to 23. Higher scores indicate higher clinical risk.

<sup>c</sup> Data collection stopped on the 14th day of hospitalization.

<sup>d</sup> The comparison of NICU versus PICU patients showed a  $P < 0.001$ .





**Fig. 1.** Number of heelsticks per patient-day among all neonates (A) and among neonates younger than 33 weeks gestational age (B). Red bars and boxes represent median and interquartile ranges. Circles represent outliers (values that are more than 1.5 box lengths from the edge of the box), and errors bars, values less than 1.5 interquartile range from the end of the box. NICU, neonatal intensive care unit: centers A to L; PICU, pediatric intensive care unit: centers M to O. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

with specific preprocedural analgesia. Overall, 6764 (75.2%) heelsticks were performed with some analgesic treatment, continuous infusions and/or specific preprocedural analgesia. The median (IQR) rate of these analgesia-accompanied heelsticks for the 562 newborns was 68.7% (33.3–91.3%). From the 8995 heelsticks, 8783 (97.6%) were successfully performed in one attempt, 4215 (46.9%) were performed in the daytime and 873 (9.7%) with parental presence.

The principal combinations of preprocedural analgesics are shown in Table 2. Of the 5236 heelsticks performed with specific analgesia, 5084 (97.1%) had nonpharmacological analgesia, 3653 (69.8%) had sweet solutions, of which 2169 (59.4%) were glucose, 1278 (35.0%) sucrose, and 206 (5.6%) cane sugar.

Of the 2379 heelsticks performed with continuous analgesia infusions, the most frequently administered medications were morphine ( $n = 913$ ; 38.4%), fentanyl ( $n = 395$ ; 16.6%), sufentanil ( $n = 1018$ ; 42.8%), nalbuphine ( $n = 55$ ; 2.3%).

### 3.3. Factors associated with the lack of specific analgesia for heelsticks

The rate of analgesia use among centers ranged from 43.1% to 94.8% for some form of analgesia during heelsticks ( $P < 0.001$ ) and from 20.5% to 89.0% for specific preprocedural analgesia ( $P < 0.001$ ) (Fig. 2). The median (IQR) specific analgesia use was 55.3% (43.7–75.9%) for all centers. The rate of analgesia use varied by the type of unit, 76.5% in all NICU versus 69.2% in all PICU for some form of analgesia ( $P < 0.001$ ) and 61.5% in all NICU versus 43.5% in all PICU for specific analgesia ( $P < 0.001$ ). Fig. 2 (panel B) shows the wide variability of specific preprocedural analgesia use among centers. It also shows that paracetamol only was used in 108 occasions.

The GEE model constructed to identify factors associated with the lack of specific analgesia included only the centers where the rate of specific preprocedural analgesia use was less than the fourth quartile (<75.9%; Fig. 2, Panel B) and is shown in Table 3. Factors associated with an increased lack of specific analgesia included female sex, term birth, higher CRIB scores, invasive or noninvasive ventilation, absence of parents and the use of continuous sedation/analgesia.

## 4. Discussion

This study showed that in the NICU, during a mean stay of 7.5 days, the mean number of heelsticks per newborn was 16, that one fourth of neonates underwent more than 21 heelsticks, and that it exists a high degree of practice variability across different NICUs, and a lack of routine use of preprocedural analgesics. This is the first multicenter study describing the analgesic management of heelsticks in the NICU. The participation of all the NICUs in the Paris region and the high inclusion rate of the EIPPAIN 2 study (94.6%) allow a fully representative description of NICU practices related to heelsticks in the largest region of France, which serves a population of 11.8 million people (INSEE, 2011).

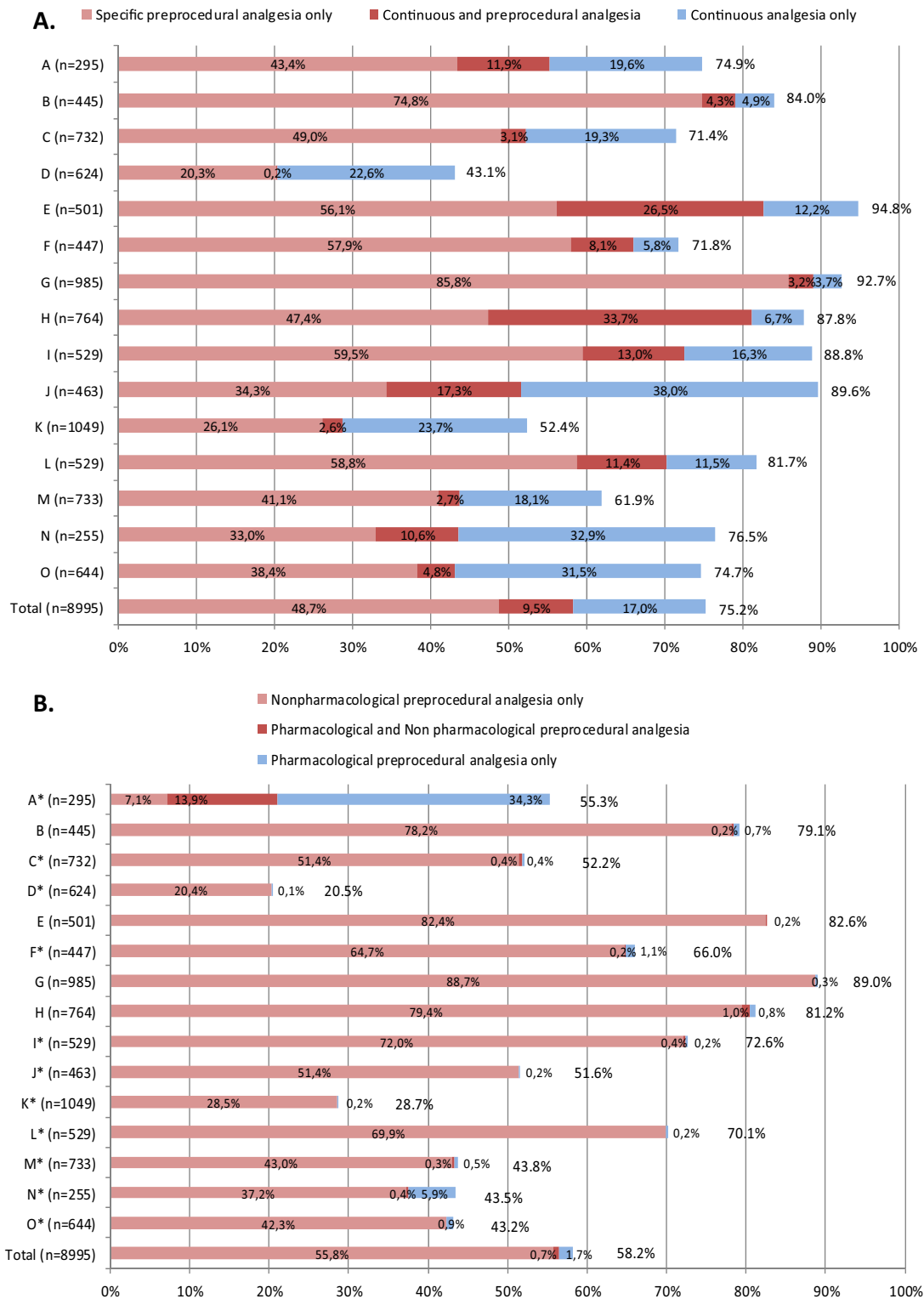
**Table 2**

The main preprocedural analgesic regimens reported by staff for 5236 heelsticks.

Specific analgesia	No. (%)	95% CI
Nonnutritive sucking only	1353 (25.8)	24.6–27.0
Sweet solution only	851 (16.3)	15.3–17.3
Sucking + sweet solution	2785 (53.2)	51.9–54.6
Paracetamol only <sup>a</sup>	108 (2.1)	1.7–2.5
Paracetamol + sucking	43 (0.8)	0.6–1.0
Opioid only (morphine, fentanyl, sufentanil, nalbuphine)	38 (0.7)	0.5–0.9
Breastfeeding only	16 (0.3)	0.2–0.5

<sup>a</sup> It is worth noting that although reported by staff as an analgesic intervention, current evidence shows that paracetamol is ineffective for procedural pain.

Heelstick frequency reached a maximum of 86 for one baby during a two-week period. This is worrisome because repeated neonatal pain can lead to short (Taddio et al., 1997, 2002) and long-term adverse effects (Grunau, 2013). Repeated heelsticks in the first 24–36 h after birth can modify an infant's reaction to subsequent acute pain (Taddio et al., 2002). In addition to the acute pain induced by the procedure, frequent heelsticks can also lead to cutaneous inflammation and increase the risk of infection (WHO, 2010; Folk, 2007). Emerging studies provide evidence that early pain exposure quantified as the number of invasive and/or skin-breaking procedures during NICU hospitalization may influence the developing brain and thereby neurodevelopment and stress-sensitive behaviors, particularly in the most immature neonates (Grunau, 2013). Thus, it seems essential to both reduce heelstick-induced pain and if possible heelstick frequency in the NICU. Regarding pain reduction, the use of nonpharmacological strategies is a proven effective option (Stevens et al., 2013). Nevertheless, since the frequency of heelsticks in some newborns is relatively high, it may prove difficult to use an analgesic treatment each time. Among other sampling options, it has been reported that venipuncture is less painful than a heelstick (Shah and Ohlsson, 2011). However, venipuncture is also technically more challenging and frequently requires more than one attempt (Carbajal et al., 2008; Roofthoof et al., 2014; Courtois et al., 2016). Given that the principal reason for heelsticks was to monitor blood glucose, it appears necessary to reassess the relevance and frequency of this routine monitoring and to develop noninvasive sampling methods. A recent review has emphasized this approach (Woo et al., 2014). Novel non-invasive devices are currently being tested for glucose monitoring. Although, none of the methods currently available painlessly and non-invasively evaluate glucose levels accurately in neonates, there are good reasons to believe that in a near future, such devices will be available (Woo et al., 2014). Concerning the high frequency of heelsticks, it appears crucial to develop strategies on how to safely reduce their number so that only heelsticks that are essential to neonates' management be performed. Although, this may seem obvious, results of our study suggest that there may be room for real improvement as practices varied widely among centers. We found that the median number of



**Fig. 2.** Type of analgesic treatment used during heelsticks by center. Panel A: Mode of administration of analgesic treatments. Panel B: Types (pharmacological and nonpharmacological) of specific preprocedural analgesia. NICU, neonatal intensive care unit; PICU, pediatric intensive care unit; centers M to O; All Chi<sup>2</sup> tests comparing some form of analgesia (A) or specific preprocedural analgesia (B) in all NICU versus all PICU or among all centers were significant ( $P < 0.001$ ). Paracetamol was used alone during 108 heelsticks and was mainly used in one center (Center A). From the 101 (34.3%) heelsticks performed with pharmacological preprocedural analgesia only in center A, 99 (33.6%) were carried out with paracetamol only. \*Centers selected for the multivariate analysis because their rates of specific preprocedural analgesia use were within the first, second and third quartiles.

**Table 3**

GEE model of factors associated with the lack of specific analgesia during 6300 heelsticks in 403 neonates, adjusted for centers.

	No. of heelsticks	Odds ratio (95% CI)	p-Value
Sex			
Girl	2616	1.00	
Boy	3684	0.79 (0.63–0.99)	.04
Gestational age, wk			
37–42	1094	1.00	
33–36	1257	0.57 (0.38–0.87)	.01
30–32	1694	0.53 (0.37–0.77)	.001
24–29	2255	0.50 (0.35–0.73)	<.001
Surgery in neonates			
No	6037	1.00	
Yes	263	0.76 (0.44–1.30)	.32
Intrauterine growth restriction			
No	5081	1.00	
Yes	1219	1.19 (0.87–1.63)	.28
CRIB score <sup>a</sup>	6300	1.09 (1.01–1.17)	.02
Mode of ventilation <sup>b</sup>			
Spontaneous ventilation	1373	1.00	
Tracheal ventilation	2473	5.23 (3.60–7.62)	<.001
Noninvasive ventilation	2454	1.54 (1.22–1.94)	<.001
Parental presence <sup>b</sup>			
No	5722	1.00	
Yes	578	0.74 (0.57–0.95)	.02
Time of day <sup>b</sup>			
Day time, 7 AM–6 PM	2916	1.00	
Night time, 7 PM–6 AM	3384	0.97 (0.83–1.15)	.75
Day of NICU stay at heelstick <sup>b,c</sup>	6300	1.00 (0.96–1.04)	.97
Continuous sedation/analgesia <sup>b,d</sup>			
No	4435	1.00	
Yes	1865	1.74 (1.18–2.56)	.01

CRIB, clinical risk index for babies; NICU, neonatal intensive care unit.

<sup>a</sup> Odds ratio per point increase in clinical risk index for babies score, which is a measure of illness severity in neonates. It consists of 6 items collected in the first 12 h after birth. It ranges from 0 to 23 and the higher scores indicate higher clinical risk.

<sup>b</sup> During the heelstick.

<sup>c</sup> Days of NICU stay were analyzed as a discrete variable ranging from 1 to 14.

<sup>d</sup> Infusion of nonspecific concurrent sedation/analgesia during heelstick.

heelsticks per patient-day varied from 1 to 4 among centers in neonates of all gestational ages or in those under 33 weeks gestation. This wide variability highlights the fact that heelstick frequency is also center-dependent.

Not infrequently, heelsticks were performed without any analgesia, specific or continuous. Nonetheless, the present study showed that analgesics were used more frequently in 2011 than in 2005. In this study, 6764 out of 8995 (75.2%) heelsticks were performed with specific and/or continuous analgesia, while in the EIPPAIN 1 study, 5219 out of 8396 (62.2%) heelsticks were so,  $P < 0.0001$  (Carbajal et al., 2008). Although clinical practices have therefore improved during this 6-year period, they remain unsatisfactory relative to the national French guidelines, which recommend analgesic treatment for all painful procedures (AFSSAPS, 2009).

A total of 58.2% of heelsticks were performed with specific preprocedural analgesia. Regarding this type of analgesia, 1.7% heelsticks were performed exclusively with a pharmacological treatment including 108 (1.2%) heelsticks performed exclusively with paracetamol. It should be noted, however, that paracetamol has been shown to be ineffective during this procedure (Ohlsson and Shah, 2015). We can then consider that these 108 heelsticks were actually performed without analgesia. Nonpharmacological methods were by far the most common specific preprocedural analgesics used; the 5084 heelsticks performed with a nonpharmacological method represented 56.6% of all heelsticks and 97.1% of those performed with some form of preprocedural analgesia.

A large number of studies have shown the analgesic efficacy of sweet solutions (Stevens et al., 2013), nonnutritive sucking (Field and Goldson, 1984; Corbo et al., 2000; Liaw et al., 2010), breastfeeding (Shah et al., 2012), and skin-to-skin contact (Johnston et al., 2014) for the most common painful procedures in newborns. A recent Cochrane review based on 57 studies and 4730 neonates concluded that sucrose is safe and effective for reducing procedural pain from single events in neonates (Stevens et al., 2013). It also concluded that additional research is needed to determine the effect of repeated sucrose administration on immediate pain intensity and long-term neurodevelopmental outcomes. Notwithstanding the vast literature supporting the analgesic efficacy of sweet solutions for neonatal procedural pain, one study has challenged these conclusions (Slater et al., 2010). Slater et al. reported a study in which oral sucrose decreased behavioral and physiologic pain responses during heelsticks but had no effect on neonatal brain nociceptive circuits as assessed by electroencephalography (Slater et al., 2010). More studies are needed to validate the methodological approach used by Slater et al. for measuring procedural pain in neonates and for replicating these authors' results. Though nonnutritive sucking and skin-to-skin contact can be used in the NICU, breastfeeding may be impossible or difficult for many infants receiving invasive or noninvasive ventilation in the NICU. Some studies suggest that swaddling and facilitated sucking may be effective nonpharmacological interventions for reducing procedural neonatal pain (Liaw et al., 2012; Morrow et al., 2010; Shu et al., 2014; Axelin et al., 2006). However, more studies are needed to validate these nonpharmacological methods (Pillai Riddell et al., 2015).

A great variability was found among centers regarding the frequency of heelsticks, and the use of specific analgesia. Factors associated with an increased lack of specific analgesia for this procedure included female sex, term birth, higher CRIB scores, invasive or noninvasive ventilation, absence of parents and the use of continuous sedation/analgesia. Regarding the lower use of specific analgesia in girls, several studies have reported that boys show more pain signs than girls (Fillingim, 2000; Sellam et al., 2013). Thus, one hypothesis would be that NICU and PICU staffs prevent pain less frequently in girls because they perceive that girls express less pain. Staff used an analgesic specifically for the procedure more

often when parents were present. They may have taken more time, been more vigilant about the baby's reactions, or perhaps wanted to avoid upsetting parents who saw their child in pain. One Canadian study showed that parental presence predicted the use of sweet taste or nonpharmacologic analgesia for tissue-damaging procedures in the NICU (Johnston et al., 2011). Positive effects of parental presence have been shown in several studies (Milgrom et al., 2010; Vinall et al., 2013). Thus, it seems important to encourage parental presence and to develop family centeredness. NICUs should be opened to parents 24 h a day and parental presence during procedures should not only be accepted but also encouraged; skin-to-skin contact should also be encouraged. The use of continuous sedation/analgesia was associated with a decrease in specific analgesics for heelsticks. Nonetheless, since the continuous morphine infusion seems not sufficient to relieve procedural pain (Carbajal et al., 2005), it appears necessary to use specific preprocedural analgesia even for newborns receiving continuous morphine. Term birth was also a factor associated with less frequent use of specific analgesics for heelsticks. Preterm infants are more sensitive to pain than their full-term counterparts (Fitzgerald et al., 1988) and that knowledge may probably explain why they received pain relief more frequently from the NICU and PICU staff. Compared to NICU, PICU infants received less frequent specific preprocedural analgesia and any form of analgesia. NICU staff is probably more aware of the importance of neonatal pain treatment. PICU staff that take care of neonates should be taught and constantly reminded that neonates are more vulnerable to pain and that all efforts should be made to reduce and soothe neonatal pain. Research is needed to understand the reasons of this difference in nursing pain management practices and to find strategies to improve pain management in PICU with a NICU area.

Two limitations of this study should be considered. First, it is possible that the caregivers slightly modified their practices due to the study itself. However, the study duration of six weeks should have limited this bias. The second limitation is that data were collected in real time for 24 h a day. Thus, it was impossible for the authors to verify at the point of care the accuracy of all the data entered by caregivers for each procedure. Nonetheless, all the procedures listed in the patient's hospital file were verified and double-checked with the data forms. These two limitations are not uncommon in most prospective observational studies.

## 5. Conclusions

To our knowledge, this is the first study to describe the real burden of heelsticks experienced by babies in the NICU or in the PICU with a NICU area. It highlights the need to analyze our practices as caregivers so that we can reduce the number of heelsticks and improve management of the pain associated with this procedure. We suggest that repeated systematic blood sampling for glucose monitoring be

avoided and replaced by a strategy based on individual risk factors and results of ongoing glucose monitoring.

## Acknowledgment

We gratefully acknowledge the contributions of the physicians, nurses, and other health care providers at the participating institutions.

We thank the nurse coordinators: Céline Butel, Valérie Dubuche, Anne-Marie Ferreira, Marie-France Goiset, Mélanie Goussot, Céline Guiot, Etienne Huraux, Valérie Jolly, Sylvie Lacoste, Audrey Lagarde, Gladys Lajoie, Valérie Maillard, Marie-Christine Nanquette, Claire Orfevre, Sandrine Séjourné and Betty Sgaggero. We thank Colin Gentile, Juliana Guilheri, Alicia Marzouk, Astrid Polaert, Jessica Rousseau, Dalila Selmane, Dienaba Sylla, Tony Toulorge and Solange Yuego for assistance with data collection.

We also thank Pierre-Yves Ancel, MD, PU-PH, and the Inserm UMR 1153 Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé) Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité DHU Risks in pregnancy Paris Descartes University, for their critical review of a preliminary version of the manuscript. No compensation was given for this review.

*Conflict of interest:* None declared.

*Funding:* This study was supported by a grant from the CNP Foundation (Caisse Nationale de Prévoyance-Assurances, Paris, France) and a grant from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique Régional (PHRC regional) 2012 with the file number 136.

*Ethical approval:* This study was approved by the local committee for the protection of human subjects (CPP) and the French Data Protection Authority (CNIL). This study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT01346813).

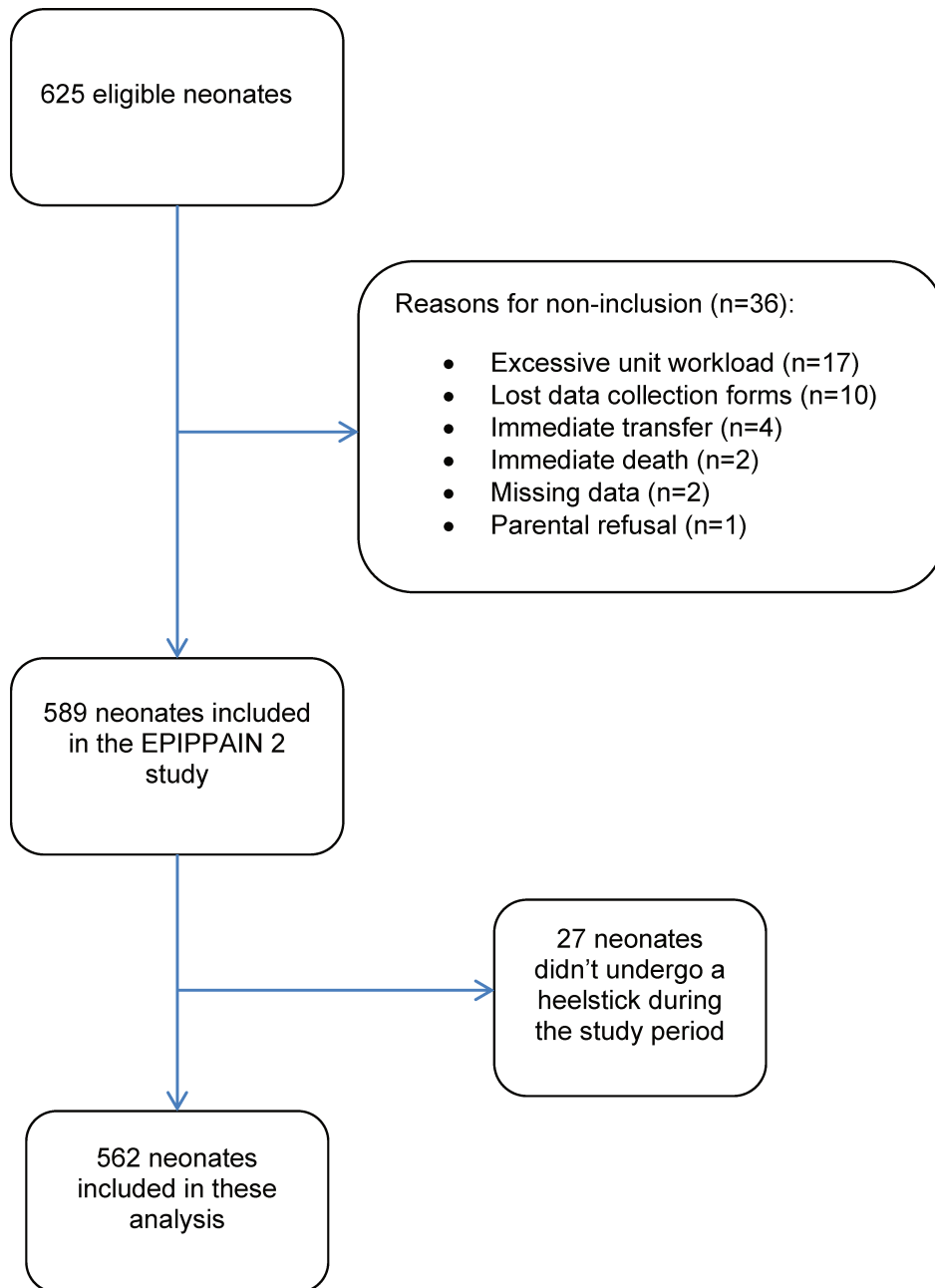
## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.03.014>.

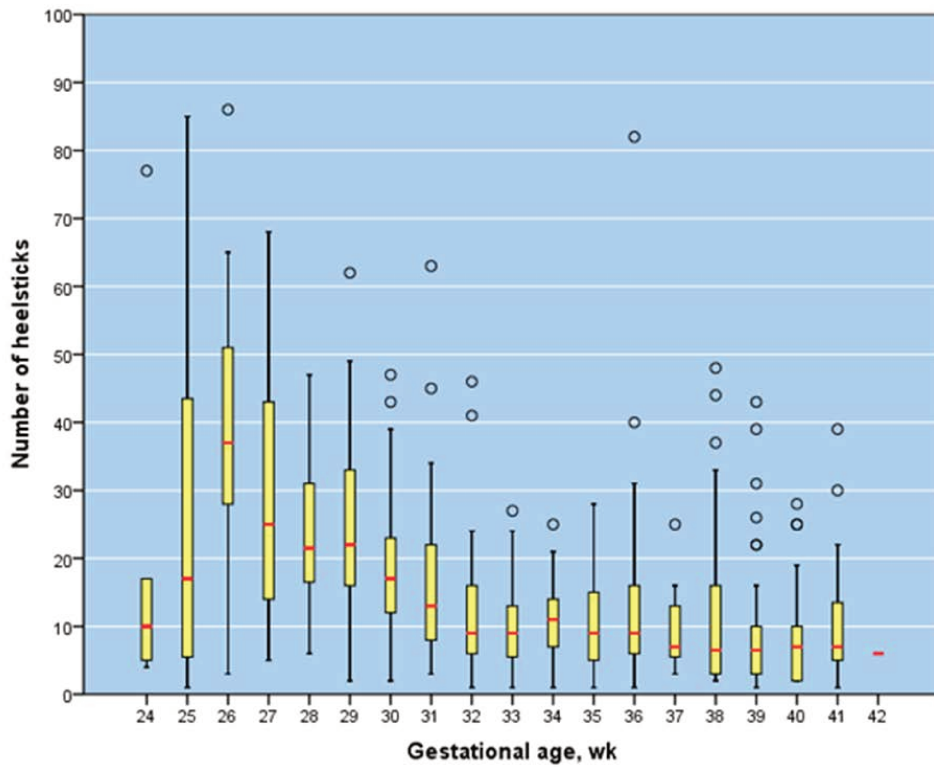
## References

- AFSSAPS, 2009. Guidelines of the French Agency for Food and Drug Safety. Drug therapy in acute and chronic pain in children (in French). Available at: [http://pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps\\_reco.pdf](http://pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps_reco.pdf) (accessed 01.12.13).
- Anand, K.J.S., Johnston, C.C., Oberlander, T.F., Taddio, A., Tutag-Lehr, V., Walco, G.A., 2005. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. *Clin. Ther.* 27, 844–876.
- Axelin, A., Salanterä, S., Lehtonen, L., 2006. "Facilitated tucking by parents" in pain management of preterm infants – a randomized cross-over trial. *Early Hum. Dev.* 82 (4), 241–247.
- Barker, D.P., Rutter, N., 1995. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 72, F47–F48.
- Barr, G.A., Wang, S., 2013. Analgesia induced by localized injection of opiate peptides into the brain of infant rats. *Eur. J. Pain* 17, 676–691.
- Bhutta, A.T., Anand, K.J.S., 2002. Vulnerability of the developing brain. *Neuronal mechanisms. Clin. Perinatol.* 29, 357–372.

- Carbajal, R., Lenclen, R., Jugie, M., Paupe, A., Barton, B.A., Anand, K.J.S., 2005. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics* 115, 1494–1500.
- 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., Boëlle, P.Y., Annequin, D., Cimerman, P., Anand, K.J.S., Bréart, G., 2008. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *J. Am. Med. Assoc.* 300, 60–70.
- Codipietro, L., Ceccarelli, M., Ponzone, A., 2008. Breastfeeding or oral sucrose solution in term neonates receiving heel lance: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 122, e716–e721.
- Corbo, M.G., Mansi, G., Stagni, A., Romano, A., van den Heuvel, J., Capasso, L., Raffio, T., Zoccali, S., Paludetto, R., 2000. Nonnutritive sucking during heelstick procedures decreases behavioral distress in the newborn infant. *Biol. Neonate* 77 (3), 162–167.
- Courtois, E., Cimerman, P., Dubuche, V., Goiset, M.F., Orfèvre, C., Lagarde, A., Sgaggero, B., Guiot, C., Goussot, M., Huriaux, E., Nanquette, M.C., Butel, C., Ferreira, A.M., Lacoste, S., Séjourné, S., Jolly, V., Lajoie, G., Maillard, V., Guedj, R., Chappuy, H., Carbajal, R., 2016. The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EPIPAIN 2, a prospective observational study. *Int. J. Nurs. Stud.* 57, 48–59.
- Field, T., Goldson, E., 1984. Pacifying effects of nonnutritive sucking on term and preterm neonates during heelstick procedures. *Pediatrics* 74, 1012–1015.
- Fillingim, R.B., 2000. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr. Rev. Pain* 4, 24–30.
- Fitzgerald, M., Millard, C., MacIntosh, N., 1988. Hyperalgesia in premature infants. *Lancet* 1, 292.
- Folk, L.A., 2007. Guide to capillary heelstick blood sampling in infants. *Adv. Neonatal Care* 7, 171–178.
- Gray, L., Miller, L.W., Philipp, B.L., Blass, E.M., 2002. Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics* 109, 590–593.
- Grunau, R.E., 2013. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med. J.* 4, e0025.
- Guedj, R., Danan, C., Daoud, P., Zupan, V., Renolleau, S., Zana, E., Aizenfisz, S., Lapillonne, A., de Saint Blanquat, L., Granier, M., Durand, P., Castela, F., Coursol, A., Hubert, P., Cimerman, P., Anand, K.J.S., Khoshnood, B., Carbajal, R., 2014. Does neonatal pain management in intensive care units differ between night and day? An observational study. *BMJ Open* 4, e004086.
- Harrison, D., Loughnan, P., Manias, E., Johnston, L., 2009. Analgesics administered during minor painful procedures in a cohort of hospitalized infants: a prospective clinical audit. *J. Pain* 10, 715–722.
- Hathway, G.J., Vega-Avelaira, D., Fitzgerald, M., 2012. A critical period in the supraspinal control of pain: opioid-dependent changes in brainstem rostroventral medulla function in preadolescence. *Pain* 153, 775–783.
- INSEE (National Institute for Statistics and Economic Studies), 2011. Insee-Naissances-Fécondité (in French). Available at: [http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2&sous\\_theme=2](http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2&sous_theme=2) (accessed 07.10.15).
- Jain, S., Kumar, P., McMillan, D.D., 2006. Prior leg massage decreases pain responses to heel stick in preterm babies. *J. Paediatr. Child Health* 42, 505–508.
- Johnston, C., Barrington, K.J., Taddio, A., Carbajal, R., Filion, F., 2011. Pain in Canadian NICUs: have we improved over the past 12 years? *Clin. J. Pain* 27 (3), 225–232.
- Johnston, C., Campbell-Yeo, M., Fernandes, A., Inglis, D., Streiner, D., Zee, R., 2014. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD008435.
- Larsson, B.A., Jylli, L., Lagercrantz, H., Olsson, G.L., 1995. Does a local anaesthetic cream (EMLA) alleviate pain from heel-lancing in neonates? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 39, 1028–1031.
- Larsson, B.A., Tannfeldt, G., Lagercrantz, H., Olsson, G.L., 1998. Venipuncture is more effective and less painful than heel lancing for blood tests in neonates. *Pediatrics* 101, 882–886.
- Liang, K.Y., Zeger, S., 1986. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73, 13–22.
- Liaw, J.J., Yang, L., Wang, K.W.K., Chen, C.M., Chang, Y.C., Yin, T., 2012. Non-nutritive sucking and facilitated tucking relieve preterm infant pain during heel-stick procedures: a prospective, randomised controlled crossover trial. *Int. J. Nurs. Stud.* 49 (3), 300–309.
- Liaw, J.J., Yang, L., Ti, Y., Tucker Blackburn, S., Chang, Y.C., Sun, L.W., 2010. Non-nutritive sucking relieves pain for preterm infants during heel stick procedures in Taiwan. *J. Clin. Nurs.* 19 (19–20), 2741–2751.
- Milgrom, J., Newnham, C., Anderson, P.J., Doyle, L.W., Gemmill, A.W., Lee, K., Hunt, R.W., Bear, M., Inder, T., 2010. Early sensitivity training for parents of preterm infants: impact on the developing brain. *Pediatr. Res.* 67 (3), 330–335.
- Morrow, C., Hiding, A., Wilkinson-Faulk, D., 2010. Reducing neonatal pain during routine heel lance procedures. *MCN Am. J. Matern. Child Nurs.* 35 (6), 346–354 (quiz 354–356).
- Ohlsson, A., Shah, P.S., 2015. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD011219.
- Pan, W., 2001. Akaike's information criterion in generalized estimating equations. *Biometrics* 57, 120–125.
- Pillai Riddell, R.R., Racine, N.M., Gennis, H.G., Turcotte, K., Uman, L.S., Horton, R.E., Ahola Kohut, S., Hillgrove Stuart, J., Stevens, B., Lisi, D.M., 2015. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD006275.
- Porter, F.L., Grunau, R.E., Anand, K.J.S., 1999. Long-term effects of pain in infants. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 20, 253–261.
- Roofthoof, D.W.E., Simons, S.H.P., Anand, K.J.S., Tibboel, D., van Dijk, M., 2014. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology* 105 (3), 218–226.
- Rushforth, J.A., Griffiths, G., Thorpe, H., Levene, M.I., 1995. Can topical lignocaine reduce behavioural response to heel prick? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 72, F49–F51.
- Sellam, G., Engberg, S., Denhaerynck, K., Craig, K.D., Cignacco, E.L., 2013. Contextual factors associated with pain response of preterm infants to heel-stick procedures. *Eur. J. Pain* 17, 255–263.
- Shah, P.S., Herbozo, C., Liz Aliwalas, L., Shah, V.S., 2012. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD004950.
- Shah, V., Ohlsson, A., 2011. Venipuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10, CD001452.
- Shu, S.H., Lee, Y.L., Hayter, M., Wang, R.H., 2014. Efficacy of swaddling and heel warming on pain response to heel stick in neonates: a randomised control trial. *J. Clin. Nurs.* 23 (21–22), 3107–3114.
- Slater, R., Cornelissen, L., Fabrizi, L., Patten, D., Yoxen, J., Worley, A., Boyd, S., Meek, J., Fitzgerald, M., 2010. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 376, 1225–1232.
- Stevens, B., Yamada, J., Lee, G.Y., Ohlsson, A., 2013. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst. Rev.* 31 (1), CD001069.
- Taddio, A., Katz, J., Ilersich, A.L., Koren, G., 1997. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 349, 599–603.
- Taddio, A., Shah, V., Gilbert-MacLeod, C., Katz, J., 2002. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *J. Am. Med. Assoc.* 288, 857–861.
- Vinall, J., Miller, S.P., Synnes, A.R., Grunau, R.E., 2013. Parent behaviors moderate the relationship between neonatal pain and internalizing behaviors at 18 months corrected age in children born very prematurely. *Pain* 154 (9), 1831–1839.
- Wedderburn, R.W.M., 1974. Quasi-likelihood functions, generalized linear models, and the Gauss-Newton method. *Biometrika* 61, 439–447.
- WHO, 2010. Guidelines on Drawing Blood: Best Practices in Phlebotomy. Available at: [http://www.who.int/injection\\_safety/sign/drawing\\_blood\\_best/en/](http://www.who.int/injection_safety/sign/drawing_blood_best/en/) (accessed 04.03.14).
- Woo, H.C., Tolosa, L., El-Metwally, D., Viscardi, R.M., 2014. Glucose monitoring in neonates: need for accurate and non-invasive methods. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 99, F153–F157.



**Figure S1. Flow chart**



No. of neonates: 5 20 17 25 32 40 46 50 49 47 33 36 31 15 26 36 25 28 1

**Figure S2.** Number of heelsticks during the first 14 days of hospitalization by gestational age. Red bars and boxes represent median and interquartile ranges. Circles represent outliers (values that are more than 1.5 box lengths from the edge of the box), and errors bars, values less than 1.5 interquartile range from the end of the box.



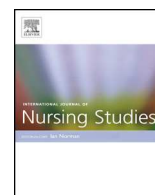
## 4. Prise en charge de la douleur lors des ponctions veineuses en réanimation néonatale

### 4.1. Résumé

La ponction veineuse est un geste infirmier très fréquent en réanimation néonatale. Il n'existe pas d'étude multicentrique décrivant de façon exhaustive la prise en charge antalgique de ce geste. Les objectifs étaient de décrire la fréquence de la ponction veineuse ainsi que sa prise en charge antalgique dans les services de réanimation néonatale d'Île-de-France, puis de déterminer les facteurs associés à l'absence d'analgésique spécifique à ce geste ainsi que les facteurs associés à un score de douleur élevé. Pour ce faire, nous avons utilisé la base de données EIPPAIN 2 en ne sélectionnant que les nouveau-nés qui avaient subi au moins une ponction veineuse pendant la durée de l'étude.

Sur les 589 nouveau-nés inclus dans l'étude EIPPAIN 2, 495 ont subi au moins une ponction veineuse et ont donc été inclus dans nos analyses. L'âge gestationnel moyen (ET) était de 33,0 (4,4) semaines et la durée de participation était de 8,0 (4,5) jours. Les nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA représentaient 51,9% de notre échantillon. La moyenne (ET ; Extrêmes) du nombre de ponctions veineuses par nouveau-né pendant la durée de l'étude était de 3,8 (2,8 ; 1-19) pour la totalité des nouveau-nés et de 4,1 (2,9 ; 1-17) pour les nouveau-nés de moins de 33 SA. Sur les 1 887 ponctions veineuses étudiées, 437 (23,2%) ont été réalisées pendant que le nouveau-né recevait une sédation/analgésie en perfusion continue, 1 434 (76,0%) avec un analgésique spécifique au geste. Après ajustement, l'absence d'analgésique spécifique au geste était associée à un score de sévérité élevé de l'état de santé initial du nouveau-né, à la présence d'un retard de croissance intra-utérin, à une ventilation trachéale ou non invasive, à la réalisation du geste la première journée d'hospitalisation ou pendant la nuit et à l'utilisation d'une sédation/analgésie en continue. Les scores de douleur élevés, mesurés avec l'échelle DAN, étaient associés à l'absence des parents pendant la ponction veineuse, à la présence d'une chirurgie pendant la période de l'étude et à un nombre élevé de tentatives pour réussir le geste.

Cette étude conclut que la ponction veineuse est un geste réalisé fréquemment chez les nouveau-nés à terme et prématurés. Plus des  $\frac{3}{4}$  des ponctions veineuses sont réalisées avec une analgésie spécifique au geste. Au regard des scores de douleur, il paraît essentiel de développer des stratégies pour diminuer le nombre de tentatives et promouvoir la présence parentale lors de ce geste. Les résultats de cette étude ont été valorisés lors de congrès nationaux et internationaux ainsi que par une publication : Courtois E et al. The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud* 2016 May;(57): 48–59.



## The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study



Emilie Courtois<sup>a,b,\*</sup>, Patricia Cimerman<sup>c</sup>, Valérie Dubuche<sup>d</sup>,  
Marie-France Goiset<sup>e</sup>, Claire Orfèvre<sup>f</sup>, Audrey Lagarde<sup>g</sup>, Betty Sgaggero<sup>h</sup>,  
Céline Guiot<sup>i</sup>, Mélanie Goussot<sup>j</sup>, Etienne Huraux<sup>k</sup>, Marie-Christine Nanquette<sup>l</sup>,  
Céline Butel<sup>m</sup>, Anne-Marie Ferreira<sup>n</sup>, Sylvie Lacoste<sup>o</sup>, Sandrine Séjourné<sup>p</sup>,  
Valérie Jolly<sup>q</sup>, Gladys Lajoie<sup>r</sup>, Valérie Maillard<sup>s</sup>, Romain Guedj<sup>a,b</sup>,  
Hélène Chappuy<sup>a,t</sup>, Ricardo Carbajal<sup>a,b,t</sup>

<sup>a</sup> Emergency Department, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

<sup>b</sup> Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in Pregnancy, Paris Descartes University, France

<sup>c</sup> Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

<sup>d</sup> NICU, Hôpital André Grégoire, Montreuil, France

<sup>e</sup> NICU, Institut de puériculture et de périnatalogie, Paris, France

<sup>f</sup> PICU, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France

<sup>g</sup> NICU, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France

<sup>h</sup> NICU, Hôpital Antoine Bécélère, Clamart, France

<sup>i</sup> NICU, Hôpital Robert Debré, Paris, France

<sup>j</sup> NICU, Hôpital Louise Michel, Evry, France

<sup>k</sup> NICU, Hôpital Cochin Port Royal, Paris, France

<sup>l</sup> PICU, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

<sup>m</sup> NICU, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France

<sup>n</sup> NICU, Intercommunal de Poissy, Poissy, France

<sup>o</sup> PICU, Hôpital Necker, Paris, France

<sup>p</sup> NICU, Centre Hospitalier de Meaux, Meaux, France

<sup>q</sup> NICU, Centre Hospitalier Delafontaine, Saint-Denis, France

<sup>r</sup> NICU, Centre Hospitalier René Dubos, Cergy Pontoise, France

<sup>s</sup> NICU, Centre Hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil, France

<sup>t</sup> UPMC, Paris, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 9 November 2015

Received in revised form 27 January 2016

Accepted 30 January 2016

### ABSTRACT

**Background:** Newborns in intensive care units (ICUs) undergo numerous painful procedures including venipunctures. Skin-breaking procedures have been associated with adverse neurodevelopment long-term effects in very preterm neonates. The venipuncture frequency and its real bedside pain management treatment are not well known in this setting.

**Objectives:** To describe venipuncture frequency, its pain intensity, and the analgesic approach in ICU newborns; to determine the factors associated with the lack of preprocedural analgesia and with a high pain score during venipuncture.

\* Corresponding author at: Service des Urgences Pédiatriques, Hôpital Armand Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, Paris, France. Tel.: +33 1 44 73 64 51; fax: +33 1 44 73 69 85.

E-mail address: [emilie.courtois@aphp.fr](mailto:emilie.courtois@aphp.fr) (E. Courtois).

**Keywords:**

Epidemiology  
Intensive care  
unit  
Neonate  
Nursing care  
Pain  
Pain  
management  
Procedural pain  
Venipuncture

**Design:** Further analysis of EPIPAIN 2 (Epidemiology of Procedural Pain In Neonates), which is a descriptive prospective epidemiologic study.

**Setting:** All 16 neonatal and pediatric ICUs in the Paris region in France.

**Participants:** All newborns in the ICU with a maximum corrected age under 45 weeks of gestation on admission who had at least one venipuncture during the study period.

**Methods:** Data on all venipunctures, their pain score assessed with the DAN scale and their corresponding analgesic therapies were prospectively collected. The inclusion period lasted six weeks, from June 2, 2011, to July 12, 2011. Newborns were followed from their admission to the 14th day of their ICU stay or discharge, whichever occurred first.

**Results:** 495 newborns who underwent venipunctures were included. The mean (SD) gestational age was 33.0 (4.4) weeks and duration of participation was 8.0 (4.5) days. A total of 257 (51.9%) neonates were very preterm (<33 weeks). The mean (SD; range) number of venipunctures per neonate during the study period was 3.8 (2.8; 1–19) for all neonates and 4.1 (2.9; 1–17) for neonates <33 weeks. Of the 1887 venipunctures, 1164 (61.7%) were performed successfully in one attempt, 437 (23.2%) with continuous analgesia, 1434 (76.0%) with specific preprocedural analgesia. In multivariate models, lack of preprocedural analgesia was associated with higher disease-severity score, intrauterine growth retardation, invasive or noninvasive ventilation, venipuncture performed on the first day of hospitalization or at nighttime, and the use of continuous sedation/analgesia. High pain scores were significantly associated with absence of parents during procedures, surgery during the study period, and higher number of attempts.

**Conclusions:** Venipuncture is very frequent in preterm and term neonates in the ICUs. 76% were performed with preprocedural analgesia. Strategies to reduce the number of attempts and to promote parental presence seem necessary.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## What is already known about the topic?

- Newborns undergo numerous painful procedures including venipunctures in the ICU.
- Skin-breaking procedures have been associated with adverse neurodevelopment long-term effects in very preterm neonates.
- Analgesic treatments are not always used during painful procedures.

## What this paper adds

- During the first two weeks of ICU admission, very preterm neonates undergo a mean of 4.1 venipunctures and a fourth of them undergo more than 5 venipunctures.
- 76% of venipunctures were performed with preprocedural analgesia.
- Only 6/10 venipunctures were succeeded in one attempt. Multiple attempts were associated with higher pain.

## 1. Introduction

Newborns in intensive care units (ICUs) undergo numerous painful procedures (Carbajal et al., 2008; Simons et al., 2003). This is worrisome because a vast literature has shown that neonates are able to feel pain (Anand and Hickey, 1987; Fitzgerald, 1991). Studies using, for example, the flexor reflex threshold as a measure of sensation have even shown that preterm infants are more sensitive to pain than term neonate (Fitzgerald et al., 1988). Moreover, several studies strongly suggest that repeated pain in preterm neonates leads to poorer cognition (Vinall et al.,

2014) and motor function (Grunau et al., 2009), and impaired brain development (Anand et al., 2013; Zwicker et al., 2013); in term neonates, altered pain responses have been found after neonatal pain (Taddio et al., 1997). It appears that early pain/stress may influence the developing brain and thereby neurodevelopment and stress-sensitive behaviors, particularly in the most immature neonates (Ranger and Grunau, 2014). It has thus become essential to prevent and treat pain in newborns. The acknowledgment of the importance of neonatal pain has led scientific organizations to issue guidelines for the prevention of pain during invasive procedures by pharmacological and nonpharmacological means (AFSSAPS, 2009; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn et al., 2006).

Venipuncture has been reported in a large multicenter study as the second most frequent skin breaking procedure in neonates in the ICU (Carbajal et al., 2008). It is usually performed in this setting in order to insert an intravenous line or to obtain blood for analyses (Barker and Rutter, 1995; Carbajal et al., 2008). Venipuncture is considered painful (Anand et al., 2005) and it often requires multiple attempts to be completed. The EPIPAIN 1 study, which collected data in 2005–2006, showed that newborns might have as many as 14 attempts for intravenous cannula insertion before successful completion (Carbajal et al., 2008). EPIPAIN 1 was an epidemiological study that prospectively collected data on all painful and stressful procedures performed in neonates admitted to all ICUs of the Paris region (Carbajal et al., 2008). Numerous randomized trials have assessed the efficacy of analgesics during venipunctures in neonates (Anand et al., 2005). Nonpharmacological methods effective for reducing venipuncture pain include nonnutritive

sucking (Carbajal et al., 1999), sweet solutions (Stevens et al., 2013), skin-to-skin contact (Johnston et al., 2014), and breastfeeding (Shah et al., 2012). Trials of pharmacological analgesia found that lidocaine–prilocaine cream was also effective (Biran et al., 2011; Taddio et al., 2011). The above nonpharmacological and pharmacological methods are used specifically prior to venipunctures to reduce neonatal pain. Continuous background infusions of analgesics are used to reduce pain from mechanical ventilation, surgery or repeated pain (Aranda et al., 2005). However, a study showed that a continuous morphine was not effective to reduce the pain induced by another skin-breaking procedure, heelstick, in preterm neonates (Carbajal et al., 2005). Notwithstanding the fact that these analgesic strategies are known by ICU staff, there appears to be a gap between knowledge and practices. Survey interviews report substantial use of analgesics during venipuncture (Lago et al., 2013; Taddio et al., 2009) but bedside studies show that their use is not routine (Barker and Rutter, 1995; Carbajal et al., 2008; Harrison et al., 2009). In the EPIPAIN 1 study, 64% of 1333 venipunctures were performed with specific analgesia for the procedure (Carbajal et al., 2008). The publication of the EPIPAIN 1 study presented a general description of the frequency of all painful and stressful procedures as well as their analgesic management; it did not focus specifically on venipunctures. To our knowledge, no previous study has analyzed the pain management treatments of venipuncture and the factors modifying it; likewise, no previous study has analyzed the factors modifying the pain score during venipuncture. This information is essential for improving analgesic management in the ICU.

Since an important concern has been raised on the deleterious neurodevelopmental long-term effects of skin-breaking procedures (Ranger and Grunau, 2014) in very preterm neonates and since venipunctures constitute one of the most frequent of these procedures (Carbajal et al., 2008; Simons et al., 2003) we sought to determine the burden of venipunctures on very sick neonates, born preterm or at term, admitted to ICUs. The objectives of this study were to determine the frequency of venipunctures, the intensity of venipuncture pain in real practice, the venipuncture pain management treatments in neonates hospitalized in the ICU, the factors associated with the lack of specific analgesia use for this procedure, and the factors associated with a higher pain score during venipuncture.

## 2. Methods

### 2.1. Study design

The present study is a detailed focus on venipunctures as part of the large EPIPAIN 2 (Epidemiology of Procedural Pain In Neonates) study. EPIPAIN 2 was a prospective observational study that collected data at the bedside on all painful and stressful procedures performed in neonates as well as on the pain management treatments of these procedures. It was conducted in all 16 tertiary care centers including 13 neonatal intensive care units (NICUs) and 3 pediatric intensive care units (PICUs) in the biggest region of France, the Paris Region (Ile de France). The 3 participating PICUs had a NICU area; medical and nursing staff was

rotating personnel common to NICU and PICU areas. The inclusion period in each unit lasted six weeks, from June 2, 2011, to July 12, 2011. The newborns included were followed from their admission to the 14th day of their NICU or PICU stay or discharge, whichever occurred first. Only newly admitted neonates were included; those already hospitalized at the start of the study were not included. The study included all preterm neonates younger than 45 post-conceptual weeks and term neonates younger than 28 days on the day of ICU admission. The present study focused on neonates who had at least one venipuncture during the first 14 days of hospitalization. A venipuncture was defined as a procedure performed with a needle, with or without a catheter, for obtaining intravenous access with the purpose of intravenous therapy or blood sampling. The only exclusion criterion was parental refusal to data collection.

### 2.2. Data collection

Nursing and medical staff collected data in real time, 24 h a day at the bedside, on standardized data collection forms that were introduced for the study only. To ensure the participation of all health care providers, a presentation of the study and a training on how to fill in the forms were conducted in each unit one month before the inclusion period. Medical and nurse coordinators were appointed in each unit to help ICU staff and to communicate with the principal investigators. The data collection form was used to record baseline characteristics of the neonates including, but not restricted to, gestational age at birth, birth weight, intrauterine growth restriction, sex, inborn, age at admission, Apgar score at 1 and 5 min, Clinical Risk Index for Babies (CRIB) score, surgery during the study period, duration of participation, and status at discharge. We also recorded data on the type of ventilation and the use of any continuous analgesia and/or sedation. We did not collect data on the reasons for the use of continuous analgesia and/or sedation. Data on treatments not related to analgesia/sedation were not collected. Conditions related to each venipuncture (number of attempts, type of staff members performing the procedure, parents' presence, hour of the day), the bedside pain assessment and the specific preprocedural analgesia administered were also recorded by the staff participating at the procedure. We did not collect data on the experience or specific characteristics of each member of the ICU staff who performed a procedure. Specific preprocedural analgesia included nonpharmacological (e.g. sweet solution, sucking) or pharmacological treatments (e.g. Emla<sup>®</sup> cream, opioids). A continuous analgesia infusion was not considered as a specific preprocedural treatment. The pain was assessed by the ICU staff who performed the procedure using the Douleur Aiguë Nouveau-né (DAN) behavioral scale (Biran et al., 2011; Carbajal et al., 1997). This validated scale assesses procedural neonatal pain using facial expressions, limbs movements and verbal expression (crying) (Biran et al., 2011; Carbajal et al., 1997), Table S1, Supplementary material. The DAN scale was developed and published in France in 1997 and is well known by the nursing staff of French neonatal units. DAN scores range from 0 (no pain) to 10 (maximum pain).

### 2.3. Sample size

Based on EPIPAIN 1 study data (Carbajal et al., 2008), we estimated that approximately 4500 neonates are admitted to ICUs in the Paris region annually (52 weeks). To determine sample size for EPIPAIN 2, we aimed for a 95% confidence level  $\pm 5\%$  for all the percentages obtained. Sample size calculations carried out with the MaCorr Research Sample Size Calculator ([www.macorr.com/ss\\_calculator.htm](http://www.macorr.com/ss_calculator.htm)) showed that 354 newborns were needed to meet the objectives set above. We thus estimated that a 6-week enrollment period was needed to obtain 354 neonates, assuming a final inclusion rate of 70%.

### 2.4. Data analysis

Data were recorded with EPIDATA software (version 3.1, Odense, Denmark) and analyzed with SPSS software (version 17, Chicago, IL) and Stata software (version 13, Stata Corporation, College Station, TX, USA). A research assistant verified the completeness and accuracy of all values.

Quantitative demographic data (gestational age at birth, birth weight, age at admission, Apgar score at 1 and 5 min, CRIB score) as well as data on venipunctures (number of venipunctures, number of attempts, pain score) are presented as means (standard deviations), medians (interquartile ranges), and ranges. Qualitative variables (type of ICU, gestational age group, intrauterine growth restriction, sex, inborn/outborn status, surgery, hospitalized for more than 14 days, status at discharge, analgesic treatments, parental presence, and type of operators) are presented as the numbers of individuals with percentages.

We performed univariate and multivariate analyses to identify the factors associated with the lack of specific preprocedural analgesia for venipunctures. All characteristics of neonates and venipunctures with a  $P$  value  $< 0.05$  in the univariate analyses (gestational age group, intrauterine growth restriction, inborn/outborn status, surgery, type of ventilation, CRIB score, age at admission, day of procedure, time of day, and use of continuous sedation/analgesia), and the neonate's sex were included in the multivariate model.

To analyze the intensity of venipuncture pain as well as to determine the factors associated with a higher pain score, we performed univariate and multivariate analyses. A high pain score was defined as a score greater than 3 on the DAN scale. In the validation study, painful procedures yielded scores from 1 to 10, with 95% of scores greater than 3 (Carbajal et al., 1997). All variables with a  $P$  value  $< 0.05$  in the univariate analyses (Apgar score, type of ventilation, parental presence, surgery, number of attempts), gestational age, sex, number of preceding skin-breaking procedures, and the use of specific and continuous sedation/analgesia during venipuncture were included in the model.

Since venipunctures are not independent events and many newborns may undergo multiple venipunctures, we used a generalized estimating equation (GEE) model for multivariate analyses (Liang and Zeger, 1986) with

neonates as unit of clustering. The results of the GEE model are presented with their odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95% CI). Because the GEE model is based on the quasi-likelihood theory instead of the maximum likelihood theory (Wedderburn, 1974), we used the quasi-likelihood under the independence model criterion (QIC) to compare different GEE models and to choose the one with the smallest QIC value (Pan, 2001).

Statistical significance was set at  $P < 0.05$  for all analyses.

### 2.5. Ethical considerations

The local committee for the protection of human subjects determined that further approvals or parental consent for data collections were not required according to French law because this was an observational study with no changes in the standard of care. Parents were informed about the study and could refuse data collection for their infant(s). The French Data Protection Authority approved the computerized data collection. The study was registered before data collection on the ClinicalTrials.gov (NCT01346813).

## 3. Results

### 3.1. Population characteristics

From the 625 newborns fulfilling the inclusion criteria, 589 were included in the EPIPAIN 2 study (Fig. S1, Supplementary material). From these, 495 (84.0%) from the 16 centers underwent at least one venipuncture and were included in this study.

In 2011, the Paris Region registered 11 852 851 inhabitants and 182 284 births per year. The corresponding figures for all France (metropolitan) were 64 933 400 inhabitants and 821 589 births per year (INSEE, 2011).

The mean (SD) gestational age was 33.0 (4.4) weeks gestation. From the 495 infants, 389 (78.6%) were born preterm ( $< 37$  wks) and 257 (51.9%) were very preterm ( $< 33$  wks). The mean (SD) duration of participation was 8.0 (4.5) calendar days and the observation period represented 4372 patient-days. Table 1 summarizes the principal characteristics of the study population.

### 3.2. Characteristics of the venipunctures

We identified a total of 1887 venipunctures: 1152 (61.0%) for only blood sampling and 735 (39.0%) for the placement of an intravenous line (with or without blood sampling). During the study period, the mean (SD) number of venipunctures per newborn was 3.8 (2.8), the median (IQR) was 3.0 (2.0–5.0) with a range from 1 to 19 per infant. In the group of infants born  $< 33$  weeks, the mean (SD), the median (IQR), and the range numbers of venipunctures were 4.1 (2.9), 4.0 (2.0–5.0), and 1–17. The neonate who underwent 19 venipunctures did so over a period of 14 days. The mean (SD) number of venipunctures per patient-day was 0.4 (0.7) with a range from 0 to 5.

**Table 1**  
Characteristics of the 495 neonates included in the study.

Characteristics	No. (%)	Mean (SD)	Median (IQR)	Range
<i>Gestational age at birth, wk</i>		33.0 (4.4)	32.9 (29.6–36.3)	24.7–41.6
NICU infants	400 (80.8)	32.4 (4.1) <sup>d</sup>	32.0 (29.3–35.3)	24.7–41.6
PICU infants	95 (19.2)	34.3 (4.3) <sup>d</sup>	34.3 (30.7–38.9)	25.3–41.3
<i>Gestational age group at birth, wk</i>				
24–29	135 (27.3)			
30–32	122 (24.6)			
33–36	132 (26.7)			
37–42	106 (21.4)			
Birth weight, g		1935.9 (920.2)	1715.0 (1190.0–2590.0)	597.0–4870.0
Intrauterine growth restriction <sup>a</sup>	80 (16.2)			
Male	284 (57.4)			
Inborn (born at study hospital)	321 (64.8)			
Age at admission, h		65.0 (246.2)	1.5 (0.6–4.9)	0.0–2332.4
<i>Apgar</i>				
At 1 min ( <i>n</i> = 485)		6.5 (3.1)	7.0 (4.0–9.0)	0.0–10.0
At 5 min ( <i>n</i> = 477)		8.5 (2.0)	9.0 (8.0–10.0)	0.0–10.0
CRIB score <sup>b</sup>		1.6 (2.5)	1.0 (0.0–2.0)	0.0–13.0
Surgery during the study period	26 (5.3)			
Mechanical tracheal ventilation	232 (46.9)			
<i>Duration of participation, d<sup>c</sup></i>				
Overall		8.0 (4.5)	7.0 (4.0–14.0)	1.0–14.0
24–29 wk		11.2 (3.9)	14.0 (8.0–14.0)	2.0–14.0
30–32 wk		8.1 (4.2)	8.0 (4.0–12.0)	1.0–14.0
33–36 wk		6.2 (3.7)	5.0 (3.0–8.0)	1.0–14.0
37–42 wk		6.0 (4.0)	5.0 (3.0–8.0)	1.0–14.0
<i>Hospitalized for more than 14 d</i>				
Overall	125 (25.3)			
24–29 wk	78 (57.8)			
30–32 wk	23 (18.9)			
33–36 wk	11 (8.3)			
37–42 wk	13 (12.3)			
Died during the study period	36 (7.3)			

**Abbreviations:** NICU, neonatal intensive care unit; PICU, pediatric intensive care unit; CRIB, Clinical Risk Index for Babies.

<sup>a</sup> Intrauterine growth restriction was defined by a birth weight below the 10th percentile for the gestational age.

<sup>b</sup> The Clinical Risk Index for Babies score is a measure of illness severity in neonates. It consists of 6 items collected in the first 12 h after birth. It ranges from 0 to 23. Higher scores indicate higher clinical risk.

<sup>c</sup> Data collection stopped on the 14th day of hospitalization.

<sup>d</sup> The comparison of NICU versus PICU patients showed a  $P < 0.001$ .

**Fig. S2 (Supplementary material)** shows the frequency distribution of venipunctures by gestational age at birth. Of the 1887 venipunctures, 437 (23.2%) occurred while the neonate was receiving continuous analgesia infusions and 1434 (76.0%) occurred with specific preprocedural analgesia. Overall, 1639 (86.9%) venipunctures were performed with some analgesic treatment, continuous infusions and/or specific preprocedural analgesia. A total of 436 (23.1%) venipunctures were performed when the neonates were on continuous opioid infusions. From the 1887 venipunctures, 1164 (61.7%), 343 (18.2%), 188 (10.0%) and 192 (10.2%) were successfully performed in one attempt, 2, 3 and 4 or more attempts, respectively. Corresponding figures for 1056 venipunctures performed in infants <33 weeks were 681 (64.5%), 169 (16.0%), 111 (10.5%) and 95 (9.0%). From all venipunctures, 1239 (65.7%) were performed in the daytime (7:00 AM–6:59 PM), 1734 (91.9%) by the nurse in charge of the neonate and 120 (6.4%) with parental presence.

The principal preprocedural analgesic regimens used for the 1887 venipunctures are reported in **Table 2**. A total

of 1337 (70.9%) venipunctures were performed with nonpharmacological analgesia including 1106 (58.6%) that were performed with sweet solutions, of which 753 (39.9%) were with glucose, 294 (15.6%) sucrose, and 59 (3.1%) cane sugar.

From the 1887 venipunctures, 437 (23.2%) were performed with continuous analgesia infusions (sedatives excluded); the most frequently administered medications were morphine ( $n = 214$ ; 11.3%), fentanyl ( $n = 55$ ; 2.9%), sufentanil ( $n = 161$ ; 8.5%), and nalbuphine ( $n = 7$ ; 0.4%). From the 437 venipunctures performed with continuous analgesia, 406 (92.9%) were carried out while the infant was receiving tracheal ventilation. From the 461 venipunctures performed with continuous sedation/analgesia (sedatives included), 427 (92.6%) were carried out while the infant was receiving tracheal ventilation.

The rate of analgesia use varied greatly among centers ranging from 46.0% to 98.2% for some form of analgesia during venipunctures ( $P < 0.001$ ) and from 24.0% to 89.9% for specific preprocedural analgesia ( $P < 0.001$ ) (**Fig. S3**).

**Table 2**

The main specific preprocedural analgesic regimens<sup>a</sup> reported by staff for 1887 venipunctures.

Analgesia	N = 1887 No. (%)	95% CI
Pre procedural analgesia	1434 (76.0)	74.1–77.9
Nonnutritive sucking only	175 (9.3)	8.0–10.6
Sweet solution only	216 (11.4)	10.0–12.8
Sucking + sweet solution	882 (46.7)	44.4–49.0
Acetaminophen only <sup>b</sup>	80 (4.2)	3.3–5.1
Acetaminophen + sucking	46 (2.4)	1.7–3.1
Opioid boluses only (morphine, fentanyl, sufentanil, nalbuphine)	9 (0.5)	0.2–0.8
Breastfeeding only	6 (0.3)	0.1–0.5
Skin to skin	2 (0.1)	0.0–0.2
Others <sup>c</sup>	18 (1.0)	0.6–1.4

<sup>a</sup> “Specific preprocedural analgesic regimens” refers to analgesic interventions started immediately prior to the performance of the procedures.

<sup>b</sup> It is worth noting that although reported by staff as an analgesic intervention, current evidence shows that acetaminophen is ineffective for procedural pain (Ohlsson and Shah, 2015).

<sup>c</sup> Including 8 regimens associating a sweet solution.

Centers had a median (IQR) specific analgesia use rate of 80.1% (68.1–84.2%).

### 3.3. Factors associated with the lack of specific analgesia for venipunctures

Table 3 shows univariate and multivariate analyses to identify factors associated with the lack of specific analgesia. In the GEE model, factors associated with an increased lack of specific analgesia included a high CRIB score, an intrauterine growth restriction, invasive or noninvasive ventilation, venipuncture performed the first day of hospitalization, venipunctures performed at night time (7:00 PM–6:59 AM) and the use of continuous sedation/analgesia.

### 3.4. Pain assessment

From the 1887 venipunctures, 1789 (94.8%) had a pain assessment by caregivers participating at the procedure. The median (IQR) of DAN pain score was 2.0 (0.0–3.0) for all venipunctures with ranges from 0 to 10. Pain assessment values were positively associated with the number of attempts (Pearson correlation = 0.258; *P* value < 0.001). Fig. 1 shows the DAN pain scores according to the number of attempts.

The factors associated with a high pain score (DAN >3/10) are shown in Table 4. In the multiple regression model, high pain scores were significantly associated with surgery during the study period, the absence of parents during the venipuncture, and higher number of attempts. The administration of specific preprocedural analgesia was not significantly associated with pain score.

## 4. Discussion

This study has shown that the mean number of venipunctures in neonates admitted to ICUs is 3.8 during

a mean stay of 8 days, that a fourth of neonates undergo more than 5 venipunctures, that 76% of venipunctures are performed with a preprocedural specific analgesia with wide variations in practices among centers, and that only 61.7% of venipunctures are succeeded during the first attempt. Given the concern on long term neurodevelopmental adverse effects of skin-breaking procedures in very preterm neonates (<33 wk), it is worth noting that half of them underwent 4 or more venipunctures during the observation period; furthermore, 101 of 257 (39.3%) neonates younger than 33 weeks were hospitalized in the ICU beyond the observation period and were thus subjected to more potential venipunctures.

To our knowledge, this is the first multicenter study describing the frequency and the detailed pain management treatment of venipunctures in the ICU. The participation of all the ICUs in the Paris region and the high inclusion rate of the EPIPAIN 2 study (94.2%) allow us to present a fully representative description of ICU practices related to venipunctures in one of the largest regions of France, which serves a population of 11.8 million people.

The EPIPAIN 1 study conducted in 2005–2006 found that 1333 venipunctures were performed in 430 neonates, i.e., 3.1 per neonate, during a mean of 8.4 days of hospitalization (Carbajal et al., 2008). Three single-centers studies have reported the venipuncture frequency in the ICU. In one Australian study focused on 55 infants hospitalized for more than 28 days, 494 venipunctures were recorded for 54 of them during their entire hospitalization in the NICU (Harrison et al., 2009). In a NICU in the Netherlands, the mean (SD) frequency per patient-day for blood sampling venipuncture and intravenous cannula insertion were, respectively, <0.1 (0.3) and 0.5 (0.6) (Simons et al., 2003) during the first 14 days of hospitalization. In a third study conducted in the aforementioned Dutch NICU eight years later, it was found that the mean (SD) frequency per patient-day for blood sampling venipuncture and intravenous cannula insertion were, respectively, <0.1 (0.1) and 0.4 (0.3) (Roofthoof et al., 2014) during the first 14 days of hospitalization. These figures are similar to ours since in our study the mean number of all venipunctures per patient-day was 0.4.

The venipuncture-induced pain is not innocuous since it has been shown that repeated pain can lead to adverse long-term neurodevelopmental consequences in very preterm neonates (Ranger and Grunau, 2014) and altered subsequent responses to painful stimulations in term neonates (Taddio et al., 1997). Thus, limiting the number of venipunctures should be an integrated aspect of the management of neonates in the ICU. In order to limit the number of venipunctures, it seems essential to reduce the necessity to perform them. One of the options to reduce venipunctures in some neonates is to insert a central intravenous catheter for infusions and repetitive blood sampling. Also, it appears necessary to develop methods to improve the success rate of venipunctures such as the near-infrared light that has been studied in older children (Perry et al., 2011). Our study found that 38.3% of venipunctures needed more than one attempt with 20% of venipunctures needing 3 or more attempts to be completed.

**Table 3**

Univariate and multivariate (GEE model) analyses of factors associated with the lack of specific analgesia during 1887 venipunctures performed in 495 neonates.

	No. of venipunctures			Univariate analysis		Multivariate analysis <sup>h</sup>	
	Total No.	Lack of specific analgesia No. (%) <sup>d</sup>	Use of specific analgesia No. (%) <sup>d</sup>	OR (95%CI)	P value <sup>e</sup>	aOR (95%CI)	P value
<b>Sex</b>							
Girl	784	189 (24.1)	595 (75.9)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Boy	1103	264 (23.9)	839 (76.1)	0.99 (0.80–1.23)	0.931	0.92 (0.67–1.26)	0.609
<b>Gestational age, wk</b>							
37–42	337	111 (32.9)	226 (67.1)		<0.001	1 [Reference]	
33–36	494	105 (21.3)	389 (78.7)			0.78 (0.45–1.36)	0.381
30–32	472	81 (17.2)	391 (82.8)			0.76 (0.45–1.26)	0.287
24–29	584	156 (26.7)	428 (73.3)			0.78 (0.48–1.28)	0.329
<b>Intrauterine growth restriction</b>							
No	1574	348 (22.1)	1226 (77.9)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	313	105 (33.5)	208 (66.5)	1.78 (1.37–2.31)	<0.001	1.70 (1.12–2.59)	<b>0.013</b>
<b>Inborn</b>							
No	749	232 (31.0)	517 (69.0)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	1138	221 (19.4)	917 (80.6)	0.54 (0.43–0.67)	<0.001	0.89 (0.58–1.37)	0.602
<b>Surgery in neonates</b>							
No	1777	414 (23.3)	1363 (76.7)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	110	39 (35.5)	71 (64.5)	1.81 (1.21–2.71)	<b>0.004</b>	0.87 (0.40–1.89)	0.717
<b>CRIB score<sup>a</sup></b>	1887	1 (0–5) <sup>f</sup> 2.7 (3.4) <sup>g</sup>	0 (0–1) <sup>f</sup> 1.3 (2.0) <sup>g</sup>		<0.001	1.10 (1.02–1.18)	<b>0.010</b>
<b>Apgar at 1 min</b>	1861	6 (4–9) <sup>f</sup> 6.0 (3.1) <sup>g</sup>	7 (5–9) <sup>f</sup> 6.7 (3.0) <sup>g</sup>		<0.001	NI <sup>j</sup>	
<b>Apgar at 5 min</b>	1823	9 (8–10) <sup>f</sup> 8.3 (2.2) <sup>g</sup>	9 (8–10) <sup>f</sup> 8.7 (1.8) <sup>g</sup>		<0.001	NI <sup>j</sup>	
<b>Age at admission, h</b>	1887	2.60 (0.98–10.23) <sup>f</sup> 87.7 (234.0) <sup>g</sup>	1.53 (0.65–5.18) <sup>f</sup> 72.5 (240.0) <sup>g</sup>		<0.001	1.00 (0.99–1.00)	0.211
<b>Mode of ventilation<sup>b</sup></b>							
Spontaneous ventilation	547	45 (8.2)	502 (91.8)		<0.001	1 [Reference]	
Tracheal ventilation	709	305 (43.0)	404 (57.0)			6.93 (4.12–11.67)	<0.001
Noninvasive ventilation	631	103 (16.3)	528 (83.7)			2.15 (1.39–3.33)	<b>0.001</b>
<b>Day of procedure</b>							
Day 1	328	115 (35.1)	213 (64.9)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Day 2–14	1559	338 (21.7)	1121 (78.3)	0.51 (0.40–0.66)	<0.001	0.35 (0.25–0.50)	<0.001
<b>Time of day</b>							
Day time, 7 AM–6 PM	1239	258 (20.8)	981 (79.2)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Night time, 7 PM–6 AM	648	195 (30.1)	453 (69.9)	1.64 (1.32–2.03)	<0.001	1.38 (1.04–1.83)	<b>0.025</b>
<b>Continuous sedation/analgesia<sup>c</sup></b>							
No	1426	233 (16.3)	1193 (83.7)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	461	220 (47.7)	241 (52.3)	4.67 (3.71–5.89)	<0.001	1.91 (1.25–2.93)	<b>0.003</b>
<b>Parental presence</b>							
No	1767	429 (24.3)	1338 (75.7)	1 [Reference]		NI	
Yes	120	24 (20.0)	96 (80.0)	0.78 (0.49–1.24)	0.288		

Abbreviations: CI, confidence interval; NI, not included in the model because it was not significant in univariate analyses.

Bold value indicates significant predictor variables ( $P < 0.05$ ).

<sup>a</sup> Odds ratio per point increase in Clinical Risk Index for Babies score, which is a measure of illness severity in neonates. It consists of 6 items collected in the first 12 h after birth. It ranges from 0 to 23 and the higher scores indicate higher clinical risk.

<sup>b</sup> During the venipuncture.

<sup>c</sup> Infusion of nonspecific concurrent sedation/analgesia during venipuncture.

<sup>d</sup> Unless indicated otherwise.

<sup>e</sup> Chi square or Mann Whitney-test.

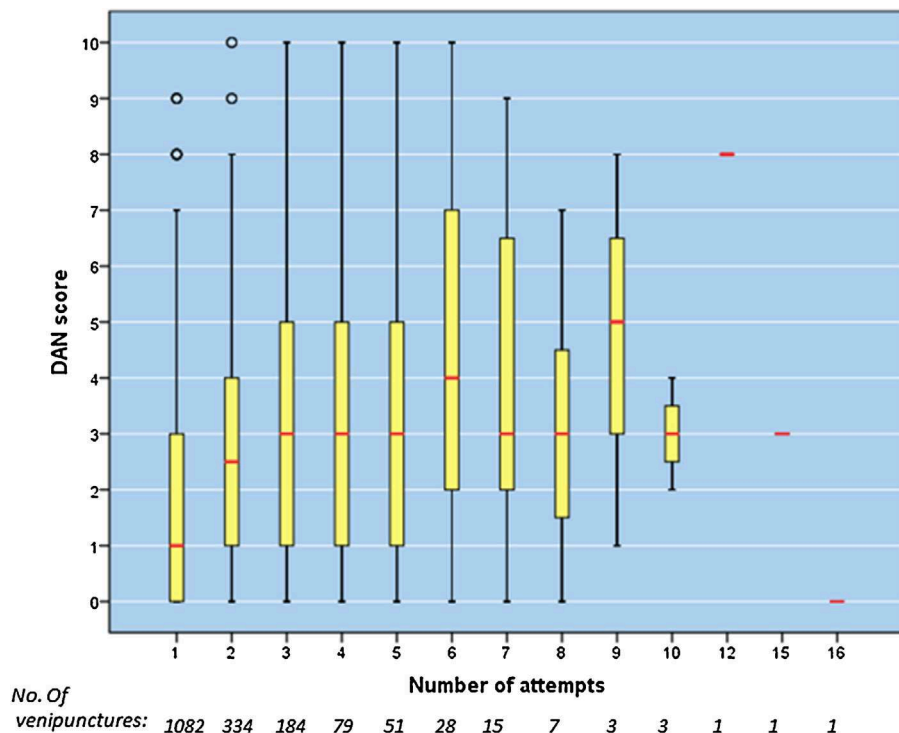
<sup>f</sup> Median (IQR).

<sup>g</sup> Mean (SD).

<sup>h</sup> Adjusted on center – the unit of clustering is the neonate. All variables that were significant ( $P < 0.05$ ) in univariate analyses were included in the multivariate analyses.

<sup>j</sup> Not included in the model because it was strongly correlated with the CRIB score.





**Fig. 1.** DAN pain scores according to the number of attempts during venipunctures. Red bars and boxes represent median and interquartile ranges. Circles represent outliers (values that are more than 1.5 box lengths from the edge of the box), and errors bars, values less than 1.5 interquartile range from the end of the box. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

**Table 4**

Univariate and multivariate (GEE model) analyses of factors associated with a DAN pain score > 3 for 1765 venipunctures in 477 neonates.

	No. of venipunctures			Univariate analysis		Multivariate analysis <sup>i</sup>	
	Total No.	DAN ≤ 3 No. (%) <sup>d</sup>	DAN > 3 No. (%) <sup>d</sup>	OR (CI95%)	P value <sup>e</sup>	aOR (CI95%)	P value
<b>Sex</b>							
Girl	749	568 (75.8)	181 (24.2)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Boy	1040	815 (78.4)	225 (21.6)	0.87 (0.69–1.08)	0.207	0.81 (0.61–1.08)	0.154
<b>Gestational age, wk</b>							
37–42	306	232 (75.8)	74 (24.2)		0.752	1 [Reference]	
33–36	479	367 (76.6)	112 (23.4)			0.95 (0.62–1.46)	0.819
30–32	448	346 (77.2)	102 (22.8)			0.95 (0.61–1.48)	0.809
24–29	556	438 (78.8)	118 (21.2)			0.93 (0.58–1.50)	0.780
<b>CRIB score<sup>a</sup></b>	1789	1 (0–2) <sup>f</sup> 1.5 (2.3) <sup>g</sup>	0 (0–2) <sup>f</sup> 1.5 (2.2) <sup>g</sup>		0.512	NI	
<b>Apgar at 1 min</b>	1765	7 (4–9) <sup>f</sup> 6.4 (3.1) <sup>g</sup>	8 (5–9) <sup>f</sup> 6.9 (3.0) <sup>g</sup>		<b>0.004</b>	1.05 (0.998–1.110)	0.059
<b>Apgar at 5 min</b>	1729	9 (8–10) <sup>f</sup> 8.6 (1.9) <sup>g</sup>	9 (8–10) <sup>f</sup> 8.7 (1.8) <sup>g</sup>		0.120	NI	
<b>Age at admission, h</b>	1789	1.67 (0.72–5.32) <sup>f</sup> 62.6 (210.5) <sup>g</sup>	2.00 (0.57–5.58) <sup>f</sup> 103.2 (294.8) <sup>g</sup>		0.743	NI	
<b>Inborn</b>							
No	691	523 (75.7)	168 (24.3)	1 [Reference]		NI	
Yes	1098	860 (78.3)	238 (21.7)	0.86 (0.69–1.08)	0.195		
<b>Intrauterine growth restriction</b>							
No	1506	1154 (76.6)	352 (23.4)	1 [Reference]		NI	
Yes	283	229 (80.9)	54 (19.1)	0.77 (0.56–1.06)	0.114		
<b>Mode of ventilation<sup>b</sup></b>							
Spontaneous ventilation	532	389 (73.1)	143 (26.9)		<b>0.022</b>	1 [Reference]	
Noninvasive ventilation	610	510 (78.8)	126 (20.7)			0.84 (0.60–1.17)	0.296

Table 4 (Continued)

	No. of venipunctures			Univariate analysis		Multivariate analysis <sup>i</sup>	
	Total No.	DAN ≤ 3 No. (%) <sup>d</sup>	DAN > 3 No. (%) <sup>d</sup>	OR (CI95%)	P value <sup>e</sup>	aOR (CI95%)	P value
Tracheal ventilation	647	484 (79.3)	137 (21.2)			0.78 (0.50–1.23)	0.281
<i>Surgery in neonates</i>							
No	1687	1314 (77.9)	373 (22.1)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	102	69 (67.6)	33 (32.4)	1.69 (1.10–2.59)	<b>0.016</b>	1.90 (1.06–3.42)	<b>0.032</b>
<i>Parental presence</i>							
No	1676	1284 (76.6)	392 (23.4)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	113	99 (87.6)	14 (12.4)	0.46 (0.26–0.82)	<b>0.007</b>	0.37 (0.21–0.66)	<b>0.001</b>
Number of attempts	1789	1 (1–2) <sup>f</sup> 1.7 (1.3) <sup>g</sup>	2 (1–3) <sup>f</sup> 2.4 (1.8) <sup>g</sup>		<b>&lt;0.001</b>	1.37 (1.24–1.51)	<b>&lt;0.001</b>
<i>Time of day</i>							
Day time, 7 AM–6 PM	1186	912 (76.9)	274 (23.1)	1 [Reference]		NI	
Night time, 7 PM–6 AM	603	471 (78.1)	132 (21.9)	0.93 (0.74–1.18)	0.563		
<i>Day of procedure</i>							
Day 1	310	246 (79.4)	64 (20.6)	1 [Reference]		NI	
Day 2–14	1479	1137 (76.9)	342 (23.1)	1.16 (0.86–1.56)	0.343		
Number of preceding skin-breaking procedures <sup>h</sup>	1789	12 (6–22) <sup>f</sup> 15.9 (14.4) <sup>g</sup>	13 (6–23) <sup>f</sup> 16.7 (14.5) <sup>g</sup>		0.203	1.01 (0.999–1.020)	0.064
<i>Continuous sedation/analgesia<sup>c</sup></i>							
No	1373	1062 (77.3)	311 (22.7)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	416	321 (77.2)	95 (22.8)	0.01 (0.78–1.31)	0.937	1.26 (0.80–1.98)	0.315
<i>Specific preprocedural analgesia</i>							
No	373	301 (80.7)	72 (19.3)	1 [Reference]		1 [Reference]	
Yes	1416	1082 (76.4)	334 (23.6)	1.29 (0.97–1.72)	0.079	1.34 (0.92–1.95)	0.128

Abbreviations: CI, confidence interval; NI, not included in the model because it was not significant in univariate analyses; DAN: Douleur Aiguë Nouveau-né pain scale. This validated scale assesses procedural neonatal pain using facial expressions, limbs movements and verbal expression (crying); scores range from 0 (no pain) to 10 (maximum pain).

Bold value indicates significant predictor variables ( $P < 0.05$ ).

<sup>a</sup> Odds ratio per point increase in Clinical Risk Index for Babies score, which is a measure of illness severity in neonates. It consists of 6 items collected in the first 12 h after birth. It ranges from 0 to 23 and the higher scores indicate higher clinical risk.

<sup>b</sup> During the venipuncture.

<sup>c</sup> Infusion of nonspecific concurrent sedation/analgesia during venipuncture.

<sup>d</sup> Unless indicated otherwise.

<sup>e</sup> Chi square or Mann Whitney-test.

<sup>f</sup> Median (IQR).

<sup>g</sup> Mean (SD).

<sup>h</sup> For each venipuncture we calculated the number of previous skin-breaking procedures (heelsticks, venipunctures, etc.) undergone by the neonate.

<sup>i</sup> Adjusted on center – the unit of clustering is the neonate. All variables that were significant ( $P < 0.05$ ) in univariate analyses were included in the multivariate analyses.

Regarding the use of analgesia, 76.0% of venipunctures were performed with the use of preprocedural specific analgesia whereas the specific analgesia use for venipunctures in the EPIPAIN 1 study was 71.9% for blood sampling and 71.2% for intravenous cannula insertion (Carbajal et al., 2008). Nonetheless, these analgesia rates are below the goals of the National French guidelines (AFSSAPS, 2009), which recommend an analgesic treatment for all painful procedures. However, given the frequency of painful procedures in newborns admitted in the ICU (Carbajal et al., 2008; Roofthoof et al., 2014; Simons et al., 2003), it may prove difficult to use an analgesic treatment each time. Nonpharmacological methods were by far the most common analgesics used; they were given during 70.9% of venipunctures. From all venipunctures, sweet solutions were used in 58.6% and the combination of nonnutritive sucking plus a sweet solution was used in 46.7% of them; this combination has

been shown to be more effective than the use of either method alone (Carbajal et al., 1999). A vast literature supports the analgesic efficacy of sweet solutions (Buono et al., 2013; Stevens et al., 2013) even for repeated administrations (Stevens et al., 2013), nonnutritive sucking (Carbajal et al., 1999), breastfeeding (Shah et al., 2012) and skin-to-skin contact (Akcan et al., 2009; Johnston et al., 2014) for the most common painful procedures in newborns. However, breastfeeding may be impossible for many neonates receiving invasive or noninvasive ventilation in the ICU. In our study, caregivers reported the use of acetaminophen as the sole pharmacological intervention to treat procedure-induced pain in 4.2% of venipunctures. Although this was counted as an analgesic intervention in the current study, it should be noted that several studies have clearly shown that acetaminophen is not effective to reduce procedural pain (Ohlsson and Shah, 2015).

Our study illustrates a great variability among centers regarding the use of specific analgesia. In order to look for factors associated with the use of specific analgesia, a multilevel model was constructed. High clinical severity as assessed by the CRIB scores, intrauterine growth restriction, tracheal or noninvasive ventilation, venipuncture performed the first day of hospitalization, venipunctures performed at night and the use of continuous sedation/analgesia were associated with an increased lack of specific analgesia for venipunctures. Differences in pain management between day and night have already been reported (Guedj et al., 2014). A secondary analysis of the EPIPAIN 1 study found that the use of specific analgesics for painful procedures in ICUs was more frequent during daytime than night-time. Moreover, a sharp decrease in use of analgesics from morning to afternoon, followed by a gentle decline thereafter was described (Guedj et al., 2014). We found that the use of continuous sedation/analgesia was associated with a lower use of preprocedural analgesics for venipunctures; it should be pointed out, however, that continuous morphine infusion has been found insufficient to relieve procedural pain (Carbajal et al., 2005). It therefore appears necessary to use specific preprocedural analgesia even for newborns receiving continuous morphine. In fact, since 92.6% of venipunctures performed with continuous analgesia/sedation occurred while the infant was on tracheal ventilation, it is most likely that these continuous infusions were administered for mechanical ventilation. Compared to NICU, PICU infants received less frequent specific preprocedural analgesia and more frequent continuous analgesia. This is probably explained by the fact that PICU staff use very frequently continuous sedation and analgesia in older infants and children. We did not find in our data any factors explaining the variability of practice between units.

Though venipunctures are known to be painful, pain scores assessed by caregivers in our study were not very high during venipunctures. We can consider two possible explanations. First, caregivers reported that 87% of venipunctures were performed with an analgesic, specific and/or continuous. Second, we cannot exclude that caregivers under assessed the pain of procedures they performed. Several studies have shown that caregivers under assess pain (Mäntyselkä et al., 2001; Prkachin et al., 1994; Puntillo et al., 2003). Another important point to consider is the fact that the DAN pain scale assesses behavioral responses to a nociceptive procedure but that we do not know if the reduction of pain scores is associated with a reduction of long-term neurodevelopmental adverse effects. In other words, since oral sweet solutions constitute the most frequent preprocedural analgesic, one may wonder if their use decreases the risk of long-term neurodevelopment effects. Unfortunately, to date, no study has dealt with this issue. This is of outmost importance because a study has shown that although sweet solutions reduce pain scores, they do not block electroencephalographic signals associated with pain (Slater et al., 2010). Parents' absence was also associated with higher pain scores. To our knowledge, no study has linked parental presence to the intensity of

procedural neonatal pain. In one Canadian study, it was found, however, that parental presence predicted the use of sweet taste or nonpharmacologic analgesia for tissue-damaging procedures in the NICU (Johnston et al., 2011). Several studies have shown positive effects of parental presence (Milgrom et al., 2010; Vinal et al., 2013). In one study, positive parent-child interaction and lower parental stress assessed in 18-month old children appeared to ameliorate negative effects of neonatal pain on stress-sensitive behaviors in children who were born before 33 weeks gestation (Vinal et al., 2013). In 30-week neonates, sensitivity training for parents in the NICU was associated with improved cerebral white matter microstructural development (Milgrom et al., 2010). Strategies to encourage and accept parental presence in the ICUs should be promoted. Furthermore, family-centered care should be encouraged. One quasi-experimental cohort study showed that the adoption of the single family room NICU improved the care of preterm infants as well as the neurobehavioral and medical outcomes (Lester et al., 2014).

We note four limitations to our study. First, since we did not collect data on practitioner characteristics; thus, we were not able to determine associations between these and procedure performance. Second, we cannot exclude an under assessment of venipuncture pain because this assessment was conducted by caregivers performing the procedure. Third, it is possible that the caregivers slightly modified their practices due to the study itself. Since we were studying pain management in newborns, this knowledge might have resulted in greater attention to its management. Nonetheless, the study duration of six weeks should have limited this bias. Fourth, since we collected data in real time for 24 h a day, it was impossible for the authors to verify the accuracy of all the data entered by caregivers for each procedure. We nonetheless verified that all the procedures listed in the patient's hospital file were also included in our data forms. These last two limitations are not uncommon in most prospective observational studies.

Our study highlights some research questions regarding venipunctures in this vulnerable population. First, does the use of nonpharmacological interventions such as sweet solutions or nonnutritive sucking reduce the deleterious neurodevelopment effects of skin-breaking procedures? Second, does the use of technologies such as the near-infrared light or ultrasound improve the success rate of venipuncture performance? Third, can we increase staff proficiency in venipuncture performance by the use of neonatal simulators? Fourth, in settings where procedural analgesia is low, does parental presence increase the use of analgesia during venipunctures?

To our knowledge, this is the first study to describe the real burden of venipunctures experienced by babies in the ICU. It revealed that venipunctures are very common in very preterm neonates who may have subsequent adverse neurodevelopment effects from skin-breaking procedures. It highlights the need to critically analyze bedside practices so that we can improve pain management during this procedure. In view of the factors associated with an increased pain, it seems essential to develop strategies to

reduce the number of attempts and to promote parental presence during venipuncture.

## Acknowledgments

We gratefully acknowledge the contributions of the physicians, nurses, and other health care providers at the participating institutions.

We thank the medical coordinators: Stéphanie Droutman, Jean-François Magny, Zied Merchaoui, Xavier Durrmeyer, Camille Roussel, Valérie Biran, Sergio Eleni, Gaëlle Vottier, Sylvain Renolleau, Luc Desfrere, Florence Castela, Nicolas Boimond, Djamel Mellah, Pascal Bolot, Anne Coursol, Dominique Brault.

We thank Colin Gentile, Juliana Guilheri, Alicia Marzouk, Astrid Polaert, Jessica Rousseau, Dalila Selmane, Dienaba Sylla, Tony Toulorge and Solange Yuego for assistance with data collection.

We also thank Pierre-Yves Ancel, MD, PhD from the Inserm UMR 1153 Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé) Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité DHU Risks in pregnancy Paris Descartes University, for his critical review of a preliminary version of the manuscript. No compensation was given for this review.

*Conflict of interest:* None declared.

*Funding:* This study was supported by a grant from the CNP Foundation (Caisse Nationale de Prévoyance-Assurances, Paris, France) and a grant from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique Régional (PHRC regional) 2012 with the file number 136. The funding agencies did not participate in any of the following: design and conduct of the study; collection, analysis, and interpretation of the data; the writing of the report and the decision to submit the paper for publication.

*Ethical approval:* This study was approved by the local committee for the protection of human subjects and the French Data Protection Authority. This study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT01346813).

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.01.014>.

## References

AFSSAPS, 2009. Guidelines of the French Agency for Food and Drug Safety. Drug Therapy in Acute and Chronic Pain in Children. (in French). Available from: [http://pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps\\_reco.pdf](http://pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps_reco.pdf) (accessed 01.12.13).

Akcan, E., Yiğit, R., Atici, A., 2009. The effect of kangaroo care on pain in premature infants during invasive procedures. *Turk. J. Pediatr.* 51, 14–18.

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton, D.G., Barrington, K.J., Wallman, C., 2006. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 118, 2231–2241.

Anand, K.J.S., Palmer, F.B., Papanicolaou, A.C., 2013. Repetitive neonatal pain and neurocognitive abilities in ex-preterm children. *Pain* 154, 1899–1901.

Anand, K.J.S., Hickey, P.R., 1987. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N. Engl. J. Med.* 317, 1321–1329.

Anand, K.J.S., Johnston, C.C., Oberlander, T.F., Taddio, A., Tutag-Lehr, V., Walco, G.A., 2005. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. *Clin. Ther.* 27, 844–876.

Aranda, J.V., Carlo, W., Hummel, P., Thomas, R., Tutag Lehr, V., Anand, K.J.S., 2005. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin. Ther.* 27, 877–899.

Barker, D.P., Rutter, N., 1995. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 72, F47–F48.

Biran, V., Gourrier, E., Cimerman, P., Walter-Nicolet, E., Mitanchez, D., Carbajal, R., 2011. Analgesic effects of EMLA cream and oral sucrose during venipuncture in preterm infants. *Pediatrics* 128, e63–e70.

Bueno, M., Yamada, J., Harrison, D., Khan, S., Ohlsson, A., Adams-Webber, T., Beyene, J., Stevens, B., 2013. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res. Manag.* 18, 153–161.

Carbajal, R., Chauvet, X., Couderc, S., Olivier-Martin, M., 1999. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ* 319, 1393–1397.

Carbajal, R., Lenclen, R., Jugie, M., Paupe, A., Barton, B.A., Anand, K.J.S., 2005. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics* 115, 1494–1500.

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., Boëlle, P.Y., Annequin, D., Cimerman, P., Anand, K.J.S., Bréart, G., 2008. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 300, 60–70.

Carbajal, R., Paupe, A., Hoenn, E., Lenclen, R., Olivier-Martin, M., 1997. APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants. *Arch. Pédiatr.* 4, 623–628 (in French).

Fitzgerald, M., 1991. Development of pain mechanisms. *Br. Med. Bull.* 47, 667–675.

Fitzgerald, M., Millard, C., MacIntosh, N., 1988. Hyperalgesia in premature infants. *Lancet* 1, 292.

Grunau, R.E., Whitfield, M.F., Petrie-Thomas, J., Synnes, A.R., Cepeda, I.L., Keidar, A., Rogers, M., Mackay, M., Hubbert-Richard, P., Johannesen, D., 2009. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain* 143, 138–146.

Guedj, R., Danan, C., Daoud, P., Zupan, V., Renolleau, S., Zana, E., Aizenfisz, S., Lapillonne, A., de Saint Blanquat, L., Granier, M., Durand, P., Castela, F., Coursol, A., Hubert, P., Cimerman, P., Anand, K.J.S., Khoshnood, B., Carbajal, R., 2014. Does neonatal pain management in intensive care units differ between night and day? An observational study. *BMJ Open* 4, e004086.

Harrison, D., Loughnan, P., Manias, E., Johnston, L., 2009. Analgesics administered during minor painful procedures in a cohort of hospitalized infants: a prospective clinical audit. *J. Pain* 10, 715–722.

INSEE (National Institute for Statistics and Economic Studies), 2011. Insee-Naissances-Fécondité. (in French). Available from: [http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2&sous\\_theme=2](http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2&sous_theme=2) (accessed 07.10.15).

Johnston, C., Barrington, K.J., Taddio, A., Carbajal, R., Filion, F., 2011. Pain in Canadian NICUs: have we improved over the past 12 years? *Clin. J. Pain* 27, 225–232.

Johnston, C., Campbell-Yeo, M., Fernandes, A., Inglis, D., Streiner, D., Zee, R., 2014. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD008435.

Lago, P., Garetti, E., Boccuzzo, G., Merazzi, D., Pirelli, A., Pieragostini, L., Piga, S., Cuttini, M., Ancora, G., 2013. Procedural pain in neonates: the state of the art in the implementation of national guidelines in Italy. *Paediatr. Anaesth.* 23, 407–414.

Lester, B.M., Hawes, K., Abar, B., Sullivan, M., Miller, R., Bigsby, R., Lupton, A., Salisbury, A., Taub, M., Lagasse, L.L., Padbury, J.F., 2014. Single-family room care and neurobehavioral and medical outcomes in preterm infants. *Pediatrics* 134, 754–760.

Liang, K.Y., Zeger, S., 1986. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73, 13–22.

Mäntyselkä, P., Kumpusalo, E., Ahonen, R., Kumpusalo, A., Kauhanen, J., Viinamäki, H., Halonen, P., Takala, J., 2001. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain* 89, 175–180.

Milgrom, J., Newnham, C., Anderson, P.J., Doyle, L.W., Gemmill, A.W., Lee, K., Hunt, R.W., Bear, M., Inder, T., 2010. Early sensitivity training for parents of preterm infants: impact on the developing brain. *Pediatr. Res.* 67, 330–335.

- Ohlsson, A., Shah, P.S., 2015. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD011219.
- Pan, W., 2001. Akaike's information criterion in generalized estimating equations. *Biometrics* 57, 120–125.
- Perry, A.M., Caviness, A.C., Hsu, D.C., 2011. Efficacy of a near-infrared light device in pediatric intravenous cannulation: a randomized controlled trial. *Pediatr. Emerg. Care* 27, 5–10.
- Prkachin, K.M., Berzins, S., Mercer, S.R., 1994. Encoding and decoding of pain expressions: a judgement study. *Pain* 58, 253–259.
- Puntillo, K., Neighbor, M., O'Neil, N., Nixon, R., 2003. Accuracy of emergency nurses in assessment of patients' pain. *Pain Manag. Nurs.* 4, 171–175.
- Ranger, M., Grunau, R.E., 2014. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag.* 4, 57–67.
- Roofthoof, D.W.E., Simons, S.H.P., Anand, K.J.S., Tibboel, D., van Dijk, M., 2014. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology* 105, 218–226.
- Shah, P.S., Herbozo, C., Aliwalas, L.L., Shah, V.S., 2012. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD004950.
- Simons, S.H.P., van Dijk, M., Anand, K.J.S., Roofthoof, D., van Lingen, R.A., Tibboel, D., 2003. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 157, 1058–1064.
- Slater, R., Cornelissen, L., Fabrizi, L., Patten, D., Yoxen, J., Worley, A., Boyd, S., Meek, J., Fitzgerald, M., 2010. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 376, 1225–1232.
- Stevens, B., Yamada, J., Lee, G.Y., Ohlsson, A., 2013. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD001069.
- Taddio, A., Katz, J., Ilersich, A.L., Koren, G., 1997. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 349, 599–603.
- Taddio, A., Shah, V., Stephens, D., Parvez, E., Hogan, M.E., Kikuta, A., Koren, G., Katz, J., 2011. Effect of liposomal lidocaine and sucrose alone and in combination for venipuncture pain in newborns. *Pediatrics* 127, e940–e947.
- Taddio, A., Yiu, A., Smith, R.W., Katz, J., McNair, C., Shah, V., 2009. Variability in clinical practice guidelines for sweetening agents in newborn infants undergoing painful procedures. *Clin. J. Pain* 25, 153–155.
- Vinall, J., Miller, S.P., Bjornson, B.H., Fitzpatrick, K.P.V., Poskitt, K.J., Brant, R., Synnes, A.R., Cepeda, I.L., Grunau, R.E., 2014. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics* 133, 412–421.
- Vinall, J., Miller, S.P., Synnes, A.R., Grunau, R.E., 2013. Parent behaviors moderate the relationship between neonatal pain and internalizing behaviors at 18 months corrected age in children born very prematurely. *Pain* 154, 1831–1839.
- Wedderburn, R.W.M., 1974. Quasi-likelihood functions, generalized linear models, and the Gauss–Newton method. *Biometrika* 61, 439–447.
- Zwicker, J.G., Grunau, R.E., Adams, E., Chau, V., Brant, R., Poskitt, K.J., Synnes, A., Miller, S.P., 2013. Score for neonatal acute physiology-II and neonatal pain predict corticospinal tract development in premature newborns. *Pediatr. Neurol.* 48, 123–129.e1.

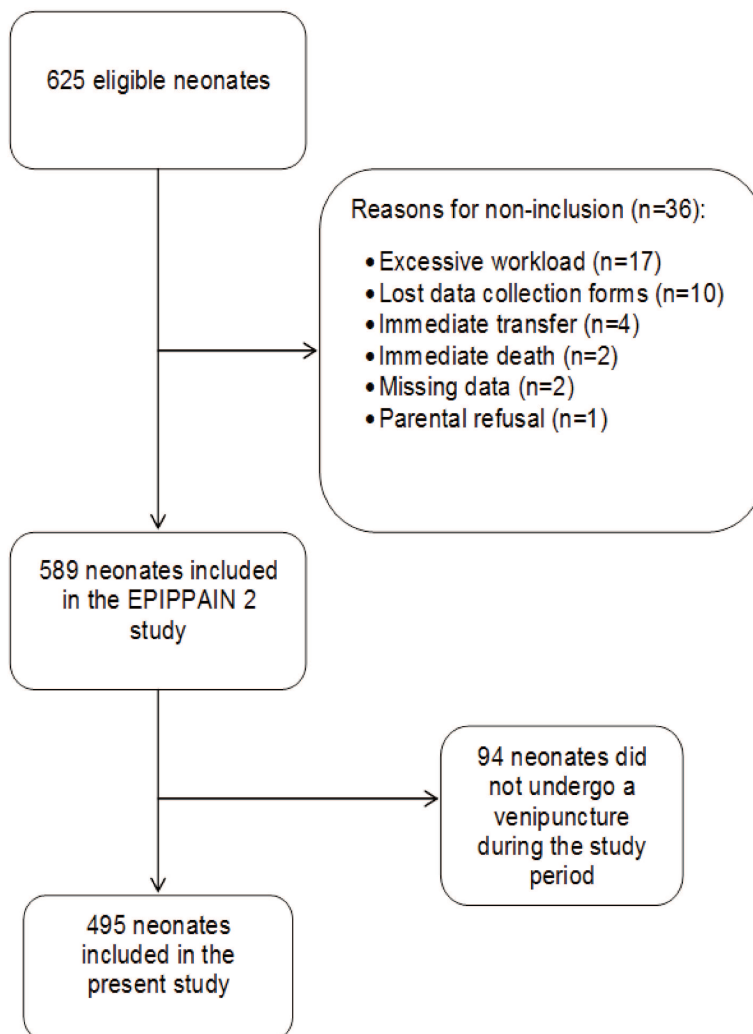
**Table S1. DAN Behavioral Scale for Rating Acute Pain in Neonates** (Carbajal et al. 1997; Biran et al. 2011)

	<b>Score</b>
<b>Facial expressions</b>	
Calm	0
Snivels and alternates gentle eye opening and closing	1
Intensity of eye squeeze, brow budge, or nasolabial furrow	
Mild, intermittent to return to calm <sup>a</sup>	2
Moderate <sup>b</sup>	3
Very pronounced, continuous <sup>c</sup>	4
<b>Limb movements</b>	
Calm or gentle movements	0
Intensity of pedaling, toes spread, legs tensed and pulled up, agitation of arms, withdrawal reaction	
Mild, intermittent with return to calm <sup>a</sup>	1
Moderate <sup>b</sup>	2
Very pronounced, continuous <sup>c</sup>	3
<b>Vocal expression</b>	
No complaints	0
Moans briefly (for intubated child, looks anxious or uneasy)	1
Intermittent crying (for intubated child, expression of intermittent crying)	2
Long-lasting crying, continuous howl (for intubated child, expression of continuous crying)	3

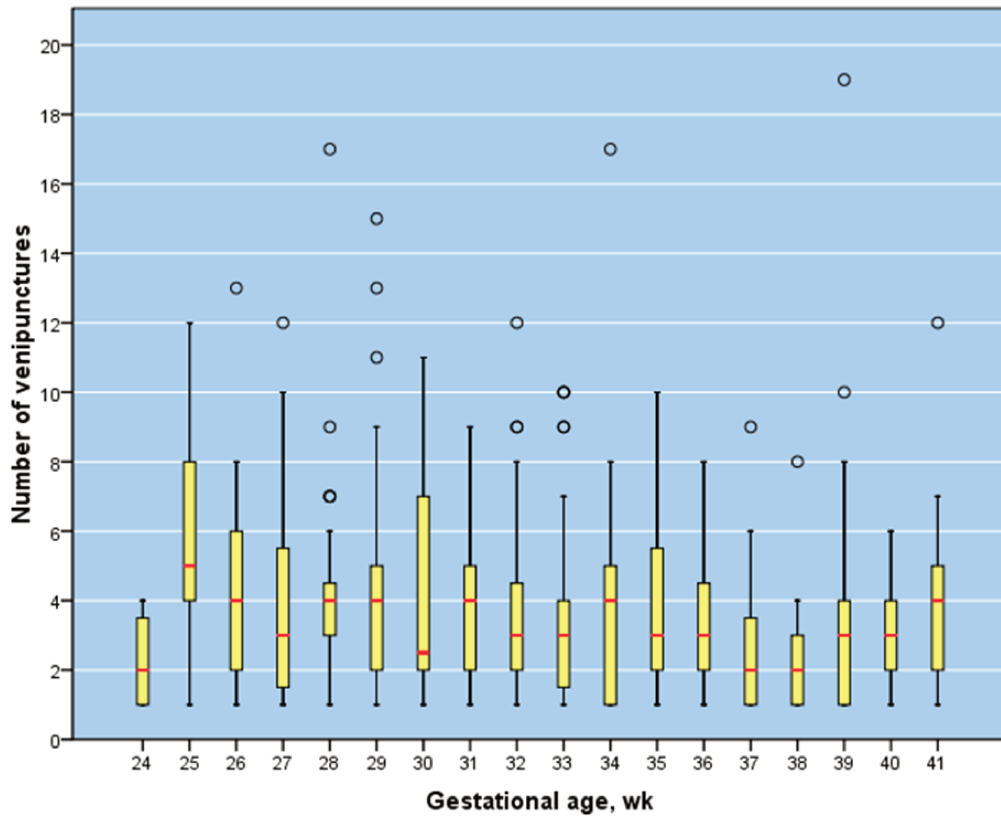
a Present during less than one-third of the observation periods.

b Present during one-third to two-thirds of the observation periods.

c Present during more than two-thirds of the observation periods.



**Figure S1. Flow chart**



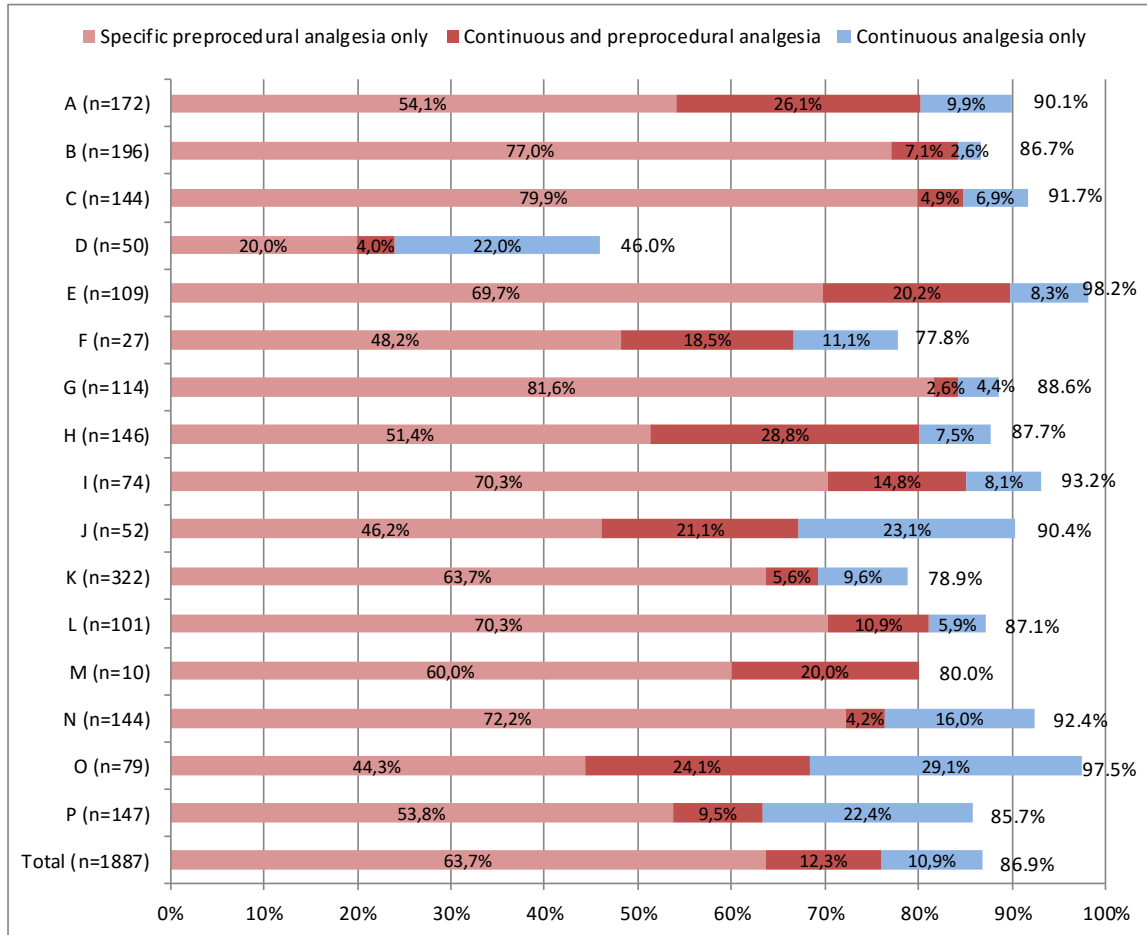
*No. of neonates: 4 16 17 28 32 38 42 40 40 43 29 32 28 15 19 30 21 21*

**Figure S2.** Number of venipunctures performed in 495 neonates during the first 14 days of hospitalization by gestational age.

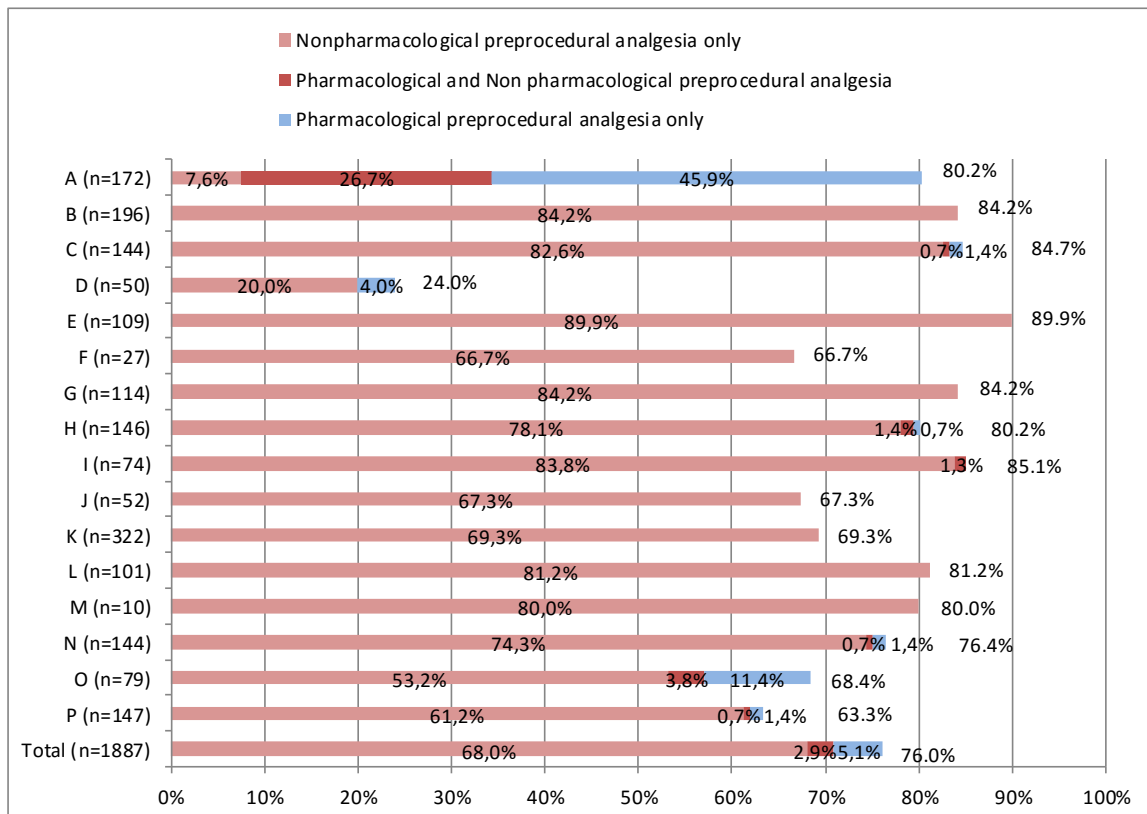
Red bars and boxes represent median and interquartile ranges. Circles represent outliers (values that are more than 1.5 box lengths from the edge of the box), and errors bars, values less than 1.5 interquartile range from the end of the box.



Panel A



Panel B



**Figure S3.** Types of analgesic treatments used during venipunctures by center.

Panel A shows the rates of preprocedural and continuous analgesic treatments used by centers. Panel B shows the types of specific preprocedural analgesia (pharmacological and nonpharmacological).

NICU, neonatal intensive care unit: centers A to M

PICU, pediatric intensive care unit: centers N to P

Unadjusted comparisons by Chi<sup>2</sup> test:

- All NICU *versus* all PICU: some form of analgesia (A) (p=0.012); specific preprocedural analgesia (B) (p=0.001).
- All centers among them: some form of analgesia (A) or specific preprocedural analgesia (B) (p<0.001).

## 5. Synthèse des travaux réalisés et perspectives

### 5.1. Synthèse des travaux réalisés

A notre connaissance, ces travaux sont les premiers à aborder précisément le fardeau de la douleur du nouveau-né subissant une ponction au talon ou une ponction veineuse en service de réanimation néonatale.

La participation de toutes les unités de réanimation néonatale d'Île-de-France ainsi que le fort taux d'inclusion pour l'étude principale EPIPAIN 2, nous permettent de penser qu'il s'agit d'une bonne représentation des pratiques infirmières néonatales réalisées dans la plus grande région française où ont eu lieu plus de 180 000 naissances en 2011 (Insee 2011).

Le fardeau de la douleur de ces nouveau-nés réside dans la fréquence des gestes avec effraction cutanée qu'ils subissent alors que leur système neurophysiologique est en plein développement et qu'ils sont vulnérables à la douleur. Ceci est d'autant plus vrai pour les nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA. Cette population de prématurés, plus sensible à la douleur que les nouveau-nés nés à terme (Fitzgerald, Millard, et MacIntosh 1988), manifestent vers l'âge de 7 ans, des altérations du développement neurologique lorsqu'ils ont subi un nombre élevé d'effractions cutanées durant la période néonatale (Grunau 2013). Réduire le nombre d'effractions cutanées auprès des nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale est par conséquent un véritable enjeu de santé publique. Les fréquences retrouvées dans notre travail sont similaires à celles retrouvées dans les autres pays aussi bien pour la ponction au talon que pour la ponction veineuse (Simons, van Dijk, Anand, et al. 2003; Stevens et al. 2003; Taylor et al. 2006; Jeong et al. 2014; Roofthoof et al. 2014). Même si le nombre de ponctions au talon a diminué en Île-de-France en l'espace de 6 ans (en moyenne (ET) 2.25 (1,79) ponctions au talon par jour patient en 2005 *versus* 2,11 (1,90) en 2011) (Carbajal et al. 2008), il reste certainement une marge d'amélioration. Toutes les ponctions au talon et toutes les ponctions veineuses réalisées sont-elles indispensables ? La surveillance de la glycémie du nouveau-né fait souvent l'objet de protocole de surveillance systématique avec une prescription de prélèvement capillaire toutes les 3 à 4 heures. Ces protocoles sont-ils toujours réajustés en fonction des résultats glycémiques du nouveau-né ? Il est essentiel de continuellement s'interroger sur la pertinence des gestes réalisés et sur les méthodes utilisées. De nouveaux dispositifs, non invasifs, pour mesurer la glycémie du nouveau-né font actuellement l'objet d'études et pourront être une solution dans un proche avenir (Woo et al. 2014).

Le fardeau de la douleur peut être accentué par le nombre de tentatives pour réussir le geste. C'est le cas de la ponction veineuse avec ou sans pose de cathéter, geste techniquement difficile auprès de cette population, et dont le taux d'échec est de 38% des cas dans notre étude. Ce chiffre est stable par rapport à l'étude EIPPAIN 1 (Carbajal et al. 2008) . La ponction veineuse avec pose de cathéter paraît encore plus difficile à réaliser avec un taux d'échec de 55% dans notre étude. Ce taux est supérieur à celui des Pays-Bas (38% d'échec) (Roofthoof et al. 2014). Il est difficile d'expliquer pourquoi ce taux diffère d'un pays à l'autre. Au Pays-Bas, les infirmières peuvent obtenir une spécialité en pédiatrie après leur diplôme général d'infirmière, ce qui est également le cas en France. Est-ce le contenu de la formation infirmière ? Ou bien l'expérience de l'infirmière ? Nos données ne nous permettaient pas de répondre à ces questions. Au-delà de la formation et de l'expérience de l'infirmière, le capital veineux des nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale peut être un frein à la réussite du geste. Des techniques de visualisation des veines, telles que les ultrasons ou la lumière proche infrarouge, existent mais n'ont pas prouvé leur efficacité. Ceci fait actuellement l'objet d'un projet de recherche en cours qui sera développé dans le chapitre « 6.2. Perspectives ».

L'analgésie peut être un moyen de limiter le fardeau de la douleur. L'analgésie administrée en continu est utilisée pour réduire la douleur, notamment lors de la ventilation mécanique et des actes chirurgicaux (Aranda et al. 2005). Il a cependant été montré qu'une analgésie administrée en perfusion continue, n'était pas suffisante pour soulager la douleur liée au geste. Il est alors recommandé d'administrer une analgésie spécifique au geste. Notre étude a montré que cette analgésie spécifique au geste n'était pas systématiquement administrée lors de la ponction au talon (58%) et de la ponction veineuse (76%). Il faut néanmoins souligner que les pratiques soignantes se sont améliorées depuis 2005 puisque le taux d'analgésie spécifique est plus fréquent en 2011. Le développement de recommandations internationales et nationales (Afssaps 2009) , ainsi que la diffusion des résultats de l'étude EIPPAIN 1 ont peut-être permis de sensibiliser les infirmières à la douleur provoquée par les gestes. Il est donc essentiel de continuer à communiquer nos résultats pour transmettre les données factuelles au lit du patient et de développer en France l'*Evidence-Based-Nursing*.

Si l'analgésie spécifique au geste a démontré son efficacité pour diminuer les scores de douleur des nouveau-nés, il subsiste une interrogation. Est-ce que cette analgésie spécifique au geste permet également de diminuer les conséquences neurologiques à long terme liées aux effractions cutanées ? En effet, les scores de douleur utilisés chez les nouveau-nés comprennent des indicateurs comportementaux. Slater, en 2010, a démontré, par la mesure des potentiels évoqués, que les solutions sucrées administrées pour le geste permettaient de réduire les scores de douleur mais ne permettaient pas de réduire l'activité cérébrale associée à la douleur (Slater et al. 2010). Il convient

alors de se demander si l'administration d'analgésiques spécifiques au geste diminue la douleur réelle ou bien seulement les manifestations de la douleur. D'autres études sont nécessaires pour répondre à cette question essentielle. L'étude principale EIPPAIN 2 tentera, elle, de savoir si l'administration d'analgésiques spécifiques aux gestes lors des effractions cutanées permet de diminuer les conséquences à long terme de la douleur. Les analyses se basent sur la fusion des données de l'étude EIPPAIN 2 (dirigée par le Pr. Carbajal) avec celles de la cohorte EIPAGE 2 (dirigée par le Dr. Ancel) dont les nouveau-nés inclus, communs aux deux études, bénéficient d'un suivi neurologique à 1 an, 2 ans et 5 ans (Ancel, Goffinet, et EIPAGE 2 Writing Group 2014).

Enfin, une des pistes évoquées dans notre étude est de diminuer le fardeau de la douleur par la présence des parents durant les soins. Notre étude sur la ponction au talon a montré que lorsque les parents étaient absents lors du geste, l'infirmière donnait moins souvent au nouveau-né un analgésique spécifique au geste (OR [IC95%] = 0,74 [0,57-0,95]). Notre étude sur la ponction veineuse a montré que lorsque les parents étaient présents lors du geste, les scores de douleur liés à la ponction veineuse étaient plus bas (OR [IC95%] = 0,37 [0,21-0,66]). Ces résultats sont à interpréter avec précaution car plusieurs hypothèses peuvent être émises. L'infirmière réalisant le geste, cotant elle-même la douleur provoquée par le geste, a pu, en présence des parents, sous-estimer la douleur afin de les rassurer. La présence des parents permet peut-être à l'infirmière de déléguer certains soins (change, installation, toilette...) et de prendre plus de temps pour optimiser la qualité des gestes avec effraction cutanée. D'autres études sont nécessaires pour montrer que la présence des parents a un impact sur la douleur du nouveau-né. Il faut cependant notifier que plusieurs études ont révélé que la présence des parents était bénéfique pour les nouveau-nés prématurés (Vinall et al. 2013; Milgrom et al. 2010). Des interactions positives entre les parents et leur nouveau-né à 18 mois diminueraient les effets négatifs de la douleur subie en période néonatale (Vinall et al. 2013). Aussi, les conséquences de la douleur sur le développement cérébral seraient diminuées par la présence parentale en période néonatale (Milgrom et al. 2010). Une étude quasi-expérimentale de cohorte a également montré que la mise en place de "chambre familiale" au sein des services de réanimation néonatale améliorerait la qualité des soins ainsi que le devenir neurocomportemental et médical du nouveau-né prématuré (Lester et al. 2014). Au regard de ces résultats, il semble nécessaire de favoriser la présence des parents lors des soins dans les services de réanimation néonatale.

## 5.2. Perspectives

Les résultats de ce travail de thèse conduisent à poursuivre ces travaux de recherche dans le but d'optimiser les soins infirmiers prodigués aux nouveau-nés. Un résumé d'un projet de recherche émergent est présenté ci-dessous.

### Projet ALPIVEINE

En tant qu'infirmière puéricultrice, un des axes majeurs d'amélioration de la qualité des soins, est la réduction du nombre de tentatives pour réussir une ponction veineuse. La dextérité des actes dans un service de pointe comme la réanimation néonatale, est une compétence indispensable à acquérir pour une infirmière puéricultrice. Malgré cette compétence, la particularité du nouveau-né hospitalisé en réanimation néonatale peut rendre la ponction veineuse difficile. Le capital veineux de l'enfant, la fragilité des veines, les pathologies existantes, la corpulence du nouveau-né, sont des réalités pouvant être un frein à la réussite du geste en une seule tentative, surtout chez les nouveau-nés prématurés.

Afin d'améliorer le taux de succès des ponctions veineuses avec pose de cathéter périphérique, des techniques permettant de mieux visualiser les veines ont été développées : la transillumination et les ultrasons. Les études ont montré des résultats controversés sur leur efficacité (Goren et al. 2001; Katsogridakis et al. 2008; Brannam et al. 2004). Plus récemment, plusieurs chercheurs se sont intéressés à la lumière proche infrarouge. La lumière proche infrarouge, technique qui a été utilisée pour mesurer de façon non invasive le flux sanguin et l'oxygénation du cerveau chez le nouveau-né (Yen et Gorelick 2013), a été récemment utilisée pour visualiser les veines lors de la ponction veineuse avec pose de cathéter périphérique chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Une étude non randomisée a démontré chez les moins de 17 ans que la lumière proche infrarouge permettait de diminuer le nombre de tentatives de façon significative (Hess 2010). Dans une autre étude, la diminution observée ne fut pas significative (Cuper et al. 2011). Deux études randomisées, réalisées chez les moins de 20 ans, n'ont pas montré de différence significative sur le taux de réussite entre les poses de cathéters veineux périphériques réalisées avec et sans lumière proche infrarouge (Perry, Caviness, et Hsu 2011; Chapman et al. 2011).

À notre connaissance, il n'existe aucune étude randomisée évaluant l'efficacité de la lumière proche infrarouge chez le nouveau-né hospitalisé en réanimation néonatale. Ces nouveau-nés sont pourtant une population vulnérable ayant un capital veineux difficile et subissant de nombreuses effractions

cutanées. Il paraît donc indispensable de développer des techniques diminuant le nombre de tentatives et ainsi la douleur liée au geste auprès de cette population.

La suite de ce travail de thèse est donc de tester l'hypothèse selon laquelle l'utilisation de la lumière proche infrarouge lors de la ponction veineuse avec pose d'un cathéter périphérique chez un nouveau-né hospitalisé en réanimation néonatale augmente le taux de succès de la première tentative de ce geste.

Si l'hypothèse de départ est vérifiée, de nombreux bénéfices sont attendus. Pour le nouveau-né, nous espérons diminuer le nombre de tentatives et par conséquent la douleur provoquée par ce geste (Courtois et al. 2016). Le nombre d'effractions cutanées sur la période néonatale sera également diminué ce qui limitera les conséquences neurologiques à long terme (Grunau 2013). Au niveau des soignants, nous nous attendons à ce qu'ils soient satisfaits de cette aide. Cela leur permettrait d'être plus confiants, notamment pour les jeunes diplômés qui ont peu d'expérience. Le stage de pédiatrie n'étant plus obligatoire durant les études d'infirmiers, poser un cathéter veineux périphérique chez un nouveau-né est souvent anxiogène pour les jeunes diplômés. L'augmentation du taux de succès de la première tentative réduirait probablement la durée totale du soin. Ce gain de temps aurait un impact positif sur l'organisation des soins. Enfin, une économie pourrait être faite au niveau du matériel. La pose d'un seul cathéter diminuerait la consommation d'antiseptique, de compresses, de cathéter, de gants etc.

Après avoir rédigé un protocole de recherche randomisée multicentrique, je suis actuellement à la recherche de financements pour réaliser cette étude. Les démarches réglementaires du CPP et du CCTIRS sont déjà en cours.

## Conclusion

A la lumière des éléments relatifs aux conséquences de la douleur, prévenir la douleur est devenu une priorité de santé publique faisant l'objet de la publication de plusieurs plans de lutte contre la douleur de la part des instances gouvernementales françaises.

Améliorer la qualité des soins, est un des *leitmotivs* de la pratique soignante. Ceci est d'autant plus important auprès d'une population vulnérable subissant des gestes à répétition. Les problématiques de recherche infirmière trouvent toute leur place dans le champ de la douleur. L'épidémiologie est l'une des disciplines indispensables à l'optimisation de la qualité des soins permettant une description précise des pratiques soignantes et une meilleure compréhension de celles-ci. Cette discipline a d'ailleurs été utilisée par Florence Nightingale, infirmière britannique, pionnière de l'épidémiologie en sciences infirmières, se servant des statistiques pour démontrer que les taux de mortalité des soldats hospitalisés pendant la Guerre de Crimée pouvaient drastiquement être diminués par l'application de mesures d'hygiène élémentaires. Tout comme les travaux de Semmelweis, les travaux de Nightingale ne seront reconnus que quelques décennies plus tard.

Ce travail de thèse est pour moi l'aboutissement d'un long processus d'apprentissage m'ayant permis d'acquérir des connaissances théoriques et méthodologiques et développant chez moi un goût très prononcé pour la recherche. En tant que co-coordinatrice de l'étude principale EIPPAIN 2, j'ai eu la chance de participer, en collaboration avec l'investigateur principal et la deuxième co-coordinatrice, à toutes les étapes de cette étude : la recherche de subventions, l'aide à la rédaction du protocole, la construction du cahier de recueil de données, les démarches réglementaires, le recrutement des assistants de recherche clinique, la préparation du masque de saisie, l'information et la formation des équipes participant bénévolement au projet, le travail de *data management* ainsi que les analyses statistiques et la valorisation du projet. Ce travail est donc pour moi un réel point d'ancrage à partir duquel j'espère pouvoir mettre au profit des sciences infirmières les compétences acquises et celles à venir dans cet abysse inépuisable de la recherche.



## Bibliographie

- Abad, F., N. M. Díaz-Gómez, E. Domenech, D. González, M. Robayna, et M. Feria. 2001. « Oral Sucrose Compares Favourably with Lidocaine-Prilocaine Cream for Pain Relief during Venepuncture in Neonates ». *Acta Paediatrica* 90 (2): 160-65.
- AFSSAPS, 2009. Guidelines of the French Agency for Food and Drug Safety. Drug therapy in acute and chronic pain in children [in French]. Available at: [http://pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps\\_reco.pdf](http://pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps_reco.pdf). (accessed 01.12. 13).
- Allegaert, K., M. Y. Peeters, R. Verbesselt, D. Tibboel, G. Naulaers, J. N. de Hoon, et C. A. Knibbe. 2007. « Inter-Individual Variability in Propofol Pharmacokinetics in Preterm and Term Neonates ». *British Journal of Anaesthesia* 99 (6): 864-70.
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, D. G. Batton, K. J. Barrington, et C. Wallman. 2006. « Prevention and Management of Pain in the Neonate: An Update ». *Pediatrics* 118 (5): 2231-41.
- Anand, K. J. S., S. Garg, C. R. Rovnaghi, U. Narsinghani, A. T. Bhutta, et R. W. Hall. 2007. « Ketamine Reduces the Cell Death Following Inflammatory Pain in Newborn Rat Brain ». *Pediatric Research* 62 (3): 283-90.
- Anand, K. J. S., B. A. Barton, N. McIntosh, H. Lagercrantz, E. Pelausa, T. E. Young, et R. Vasa. 1999. « Analgesia and Sedation in Preterm Neonates Who Require Ventilatory Support: Results from the NOPAIN Trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates ». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 153 (4): 331-38.
- Anand, K. J. S., M. J. Brown, S. R. Bloom, et A. Aynsley-Green. 1985. « Studies on the Hormonal Regulation of Fuel Metabolism in the Human Newborn Infant Undergoing Anaesthesia and Surgery ». *Hormone Research* 22 (1-2): 115-28.
- Anand, K. J. S., et D. B. Carr. 1989. « The Neuroanatomy, Neurophysiology, and Neurochemistry of Pain, Stress, and Analgesia in Newborns and Children ». *Pediatric Clinics of North America* 36 (4): 795-822.
- Anand, K. J. S., et K. D. Craig. 1996. « New Perspectives on the Definition of Pain ». *Pain* 67 (1): 3-6; discussion 209-11.
- Anand, K. J. S., et P. R. Hickey. 1987. « Pain and Its Effects in the Human Neonate and Fetus ». *The New England Journal of Medicine* 317 (21): 1321-29.
- Anand, K. J. S., E. D Al-Chaer, A. T Bhutta, et R. Whit Hall. 2007. « Development of supraspinal pain processing ». In *Pain in neonates and infants*, Third Edition, 25-44. EDINBURGH: ELSEVIER.
- Anand, K. J. S., W. G. Sippell, et A. Aynsley-Green. 1987. « Randomised Trial of Fentanyl Anaesthesia in Preterm Babies Undergoing Surgery: Effects on the Stress Response ». *Lancet (London, England)* 1 (8527): 243-48.
- Anand, K. J. S., C. C. Johnston, T. F. Oberlander, A. Taddio, V. Tutag Lehr, et G. A. Walco. 2005. « Analgesia and Local Anesthesia during Invasive Procedures in the Neonate ». *Clinical Therapeutics* 27 (6): 844-76.
- Anand, K. J. S., B. Stevens, et P. McGrath. 2000. *Systemic analgesic therapy. In: Pain in neonates. Pain in neonates*. Amsterdam: Elsevier Science.
- Ancel, PY., F. Goffinet, et EPIPAGE 2 Writing Group. 2014. « EPIPAGE 2: A Preterm Birth Cohort in France in 2011 ». *BMC Pediatrics* 14: 97.
- Apgar, V. 1953. « A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant ». *Current Researches in Anesthesia & Analgesia* 32 (4): 260-67.
- Aranda, J. V., W. Carlo, P. Hummel, R. Thomas, V. Tutag Lehr, et K. J. S. Anand. 2005. « Analgesia and Sedation during Mechanical Ventilation in Neonates ». *Clinical Therapeutics* 27 (6): 877-99.
- Attardi, D. M., D. A. Paul, D. J. Tuttle, et J. S. Greenspan. 2000. « Premedication for Intubation in Neonates ». *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 83 (2): F161.
- Ballantyne, M., B. Stevens, M. McAllister, K. Dionne, et A. Jack. 1999. « Validation of the Premature Infant Pain Profile in the Clinical Setting ». *The Clinical Journal of Pain* 15 (4): 297-303.

- Barker, D. P., et N. Rutter. 1995. « Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions ». *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 72 (1): F47-48.
- Barrington, K. J., et P. J. Byrne. 1998. « Premedication for Neonatal Intubation ». *American Journal of Perinatology* 15 (4): 213-16.
- Beggs, S., et M. Fitzgerald. 2007. « Development of peripheral and spinal nociceptive systems ». In *Pain in neonates and infants*, 11-24. EDINBURGH: ELSEVIER.
- Bellieni, C. V., R. Sisto, D. M. Cordelli, et G. Buonocore. 2004. « Cry Features Reflect Pain Intensity in Term Newborns: An Alarm Threshold ». *Pediatric Research* 55 (1): 142-46.
- Bellieni, C. V., G. Buonocore, A. Nenci, N. Franci, D. M. Cordelli, et F. Bagnoli. 2001. « Sensorial Saturation: An Effective Analgesic Tool for Heel-Prick in Preterm Infants: A Prospective Randomized Trial ». *Biology of the Neonate* 80 (1): 15-18.
- Bhutta, A. T., et K. J. S. Anand. 2002. « Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms ». *Clinics in perinatology* 29 (3): 357-72.
- Biran, V., E. Gourrier, P. Cimerman, E. Walter-Nicolet, D. Mitanchez, et R. Carbajal. 2011. « Analgesic effects of EMLA cream and oral sucrose during venipuncture in preterm infants ». *Pediatrics* 128 (1): e63-70.
- Brannam, L., M. Blaivas, M. Lyon, et M. Flake. 2004. « Emergency Nurses' Utilization of Ultrasound Guidance for Placement of Peripheral Intravenous Lines in Difficult-Access Patients ». *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 11 (12): 1361-63.
- Britto, C. D., S. Rao Pn, S. Nesargi, S. Nair, S. Rao, T. Thilagavathy, A. Ramesh, et S. Bhat. 2014. « PAIN-Perception and Assessment of Painful Procedures in the NICU ». *Journal of Tropical Pediatrics* 60 (6): 422-27.
- Brown, L. 1987. « Physiologic Responses to Cutaneous Pain in Neonates ». *Neonatal Network: NN* 6 (3): 18-22.
- Brummelte, S., R. E. Grunau, V. Chau, K. J. Poskitt, R. Brant, J. Vinall, A. Gover, A. R. Synnes, et S. P. Miller. 2012. « Procedural Pain and Brain Development in Premature Newborns ». *Annals of Neurology* 71 (3): 385-96.
- Campos, R. G. 1994. « Rocking and Pacifiers: Two Comforting Interventions for Heelstick Pain ». *Research in Nursing & Health* 17 (5): 321-31.
- Carbajal, R., X. Chauvet, S. Couderc, et M. Olivier-Martin. 1999. « Randomised Trial of Analgesic Effects of Sucrose, Glucose, and Pacifiers in Term Neonates ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 319 (7222): 1393-97.
- Carbajal, R., M. Eriksson, E. Courtois, E. Boyle, A. Avila-Alvarez, R. D. Andersen, K. Sarafidis, et al. 2015. « Sedation and Analgesia Practices in Neonatal Intensive Care Units (EUROPAIN): Results from a Prospective Cohort Study ». *Lancet Respir Med.* Oct;3(10):796-812.
- Carbajal, R., R. Lenclen, M. Jugie, A. Paupe, B. A. Barton, et K. J. S. Anand. 2005. « Morphine Does Not Provide Adequate Analgesia for Acute Procedural Pain among Preterm Neonates ». *Pediatrics* 115 (6): 1494-1500.
- Carbajal, R., A. Rousset, C. Danan, S. Coquery, P. Nolent, S. Ducrocq, C. Saizou, et al. 2008. « Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units ». *JAMA* 300 (1): 60-70.
- Carbajal, R., S. Veerapen, S. Couderc, M. Jugie, et Y. Ville. 2003. « Analgesic Effect of Breast Feeding in Term Neonates: Randomised Controlled Trial ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 326 (7379): 13.
- Carbajal, R., et E. Maclart. 1997. « [Application of EMLA cream without an adhesive film] ». *Archives de pédiatrie.* 4 (4): 84-85.
- Carbajal, R., A. Paupe, E. Hoenn, R. Lenclen, et M. Olivier-Martin. 1997. « [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants] ». *Archives de pédiatrie* 4 (7): 623-28.
- Castral, T. C., F. Warnock, A. M. Leite, V. J. Haas, et C. G. S. Scochi. 2008. « The effects of skin-to-skin contact during acute pain in preterm newborns ». *European journal of pain* 12 (4): 464-71.

- Chapman, L. L., B. Sullivan, A. L. Pacheco, C. P. Dralean, et B. M. Becker. 2011. « VeinViewer-Assisted Intravenous Catheter Placement in a Pediatric Emergency Department ». *Academic Emergency Medicine* 18 (9): 966-71.
- Chen, M., X. Shi, Y. Chen, Z. Cao, R. Cheng, Y. Xu, L. Liu, et X. Li. 2012. « A Prospective Study of Pain Experience in a Neonatal Intensive Care Unit of China ». *The Clinical Journal of Pain* 28 (8): 700-704.
- Cignacco, E., J. Hamers, R. A. van Lingen, L. Stoffel, S. Büchi, R. Müller, N. Schütz, L. Zimmermann, et M. Nelle. 2009. « Neonatal Procedural Pain Exposure and Pain Management in Ventilated Preterm Infants during the First 14 Days of Life ». *Swiss Medical Weekly* 139 (15-16): 226-32.
- Codipietro, L., E. Bailo, M. Nangeroni, A. Ponzzone, et G. Grazia. 2011. « Analgesic techniques in minor painful procedures in neonatal units: a survey in northern Italy ». *Pain practice* 11 (2): 154-59.
- Codipietro, L., M. Ceccarelli, et A. Ponzzone. 2008. « Breastfeeding or Oral Sucrose Solution in Term Neonates Receiving Heel Lance: A Randomized, Controlled Trial ». *Pediatrics* 122 (3): e716-21.
- COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. 2016. « Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update ». *Pediatrics* 137 (2): 1-13.
- Courtois, E., P. Cimerman, V. Dubuche, MF. Goiset, C. Orfèvre, A. Lagarde, B. Sgaggero, et al. 2016. « The Burden of Venipuncture Pain in Neonatal Intensive Care Units: EPIPAIN 2, a Prospective Observational Study ». *International Journal of Nursing Studies* May;(57): 48–59
- Craig, K. D., M. F. Whitfield, R. V. Grunau, J. Linton, et H. D. Hadjistavropoulos. 1993. « Pain in the Preterm Neonate: Behavioural and Physiological Indices ». *Pain* 52 (3): 287-99.
- Cruz, M. D., A. M. Fernandes, et C. R. Oliveira. 2015. « Epidemiology of Painful Procedures Performed in Neonates: A Systematic Review of Observational Studies ». *European Journal of Pain*, 20: 489–498.
- Cuper, N. J., R. M. Verdaasdonk, R. de Roode, K. M. K. de Vooght, M. A. Viergever, C. J. Kalkman, et J. C. de Graaff. 2011. « Visualizing Veins with near-Infrared Light to Facilitate Blood Withdrawal in Children ». *Clinical Pediatrics* 50 (6): 508-12.
- Czarnecki, M. L., H. N. Turner, P. Manda Collins, D. Doellman, S. Wrona, et J. Reynolds. 2011. « Procedural pain management: a position statement with clinical practice recommendations ». *Pain management nursing* 12 (2): 95-111.
- Debillon, T., V. Bureau, C. Savagner, V. Zupan-Simunek, et R. Carbajal. 2002. « Pain management in French neonatal intensive care units ». *Acta Paediatrica* 91 (7): 822-26.
- Doesburg, S. M., C. M. Chau, T. P. L. Cheung, A. Moiseev, U. Ribary, A. T. Herdman, S. P. Miller, I. L. Cepeda, A. Synnes, et R. E. Grunau. 2013. « Neonatal Pain-Related Stress, Functional Cortical Activity and Visual-Perceptual Abilities in School-Age Children Born at Extremely Low Gestational Age ». *Pain* 154 (10): 1946-52.
- Dührsen, L., S. H. P. Simons, M. Dzierko, K. Genz, I. Bendix, V. Boos, M. Sifringer, D. Tibboel, et U. Felderhoff-Mueser. 2013. « Effects of Repetitive Exposure to Pain and Morphine Treatment on the Neonatal Rat Brain ». *Neonatology* 103 (1): 35-43.
- Fearon, I., B. S. Kisilevsky, S. M. Hains, D. W. Muir, et J. Tranmer. 1997. « Swaddling after Heel Lance: Age-Specific Effects on Behavioral Recovery in Preterm Infants ». *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 18 (4): 222-32.
- Feinstein, S. J., J. G. Lodeiro, A. M. Vintzileos, W. A. Campbell, J. T. Montgomery, et D. J. Nochimson. 1986. « Sinusoidal Fetal Heart Rate Pattern after Administration of Nalbuphine Hydrochloride: A Case Report ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 154 (1): 159-60.
- Ferrante, P., M. Cuttini, T. Zangardi, C. Tomasello, G. Messi, N. Pirozzi, V. Losacco, S. Piga, F. Benini, et PIPER Study Group. 2013. « Pain Management Policies and Practices in Pediatric Emergency Care: A Nationwide Survey of Italian Hospitals ». *BMC Pediatrics* 13: 139.

- Field, T., et E. Goldson. 1984. « Pacifying Effects of Nonnutritive Sucking on Term and Preterm Neonates during Heelstick Procedures ». *Pediatrics* 74 (6): 1012-15.
- Fitzgerald, M. 1991a. « A physiological study of the prenatal development of cutaneous sensory inputs to dorsal horn cells in the rat ». *The Journal of physiology* 432 (janvier): 473-82.
- Fitzgerald, M. 1991b. « Development of Pain Mechanisms ». *British Medical Bulletin* 47 (3): 667-75.
- Fitzgerald, M., C. Millard, et N. MacIntosh. 1988. « Hyperalgesia in premature infants ». *Lancet* 1 (8580): 292.
- Fitzgerald, M., C. Millard, et N. McIntosh. 1989. « Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia ». *Pain* 39 (1): 31-36.
- Fitzgerald, M., A. Shaw, et N. MacIntosh. 1988. « Postnatal Development of the Cutaneous Flexor Reflex: Comparative Study of Preterm Infants and Newborn Rat Pups ». *Developmental Medicine and Child Neurology* 30 (4): 520-26.
- Folk, L. A. 2007. « Guide to Capillary Heelstick Blood Sampling in Infants ». *Advances in Neonatal Care* 7 (4): 171-78.
- Franck, L. S., J. Vilardi, D. Durand, et R. Powers. 1998. « Opioid Withdrawal in Neonates after Continuous Infusions of Morphine or Fentanyl during Extracorporeal Membrane Oxygenation ». *American Journal of Critical Care* 7 (5): 364-69.
- Goren, A., J. Laufer, N. Yativ, J. Kuint, M. Ben Ackon, M. Rubinshtein, G. Paret, et A. Augarten. 2001. « Transillumination of the Palm for Venipuncture in Infants ». *Pediatric Emergency Care* 17 (2): 130-31.
- Gradin, M., M. Eriksson, G. Holmqvist, A. Holstein, et J. Schollin. 2002. « Pain Reduction at Venipuncture in Newborns: Oral Glucose Compared with Local Anesthetic Cream ». *Pediatrics* 110 (6): 1053-57.
- Gray, L., L. W. Miller, B. L. Philipp, et E. M. Blass. 2002. « Breastfeeding is analgesic in healthy newborns ». *Pediatrics* 109 (4): 590-93.
- Gray, L., L. Watt, et E. M. Blass. 2000. « Skin-to-skin contact is analgesic in healthy newborns ». *Pediatrics* 105 (1): e14.
- Grunau, R. E., T. Oberlander, L. Holsti, et M. F. Whitfield. 1998. « Bedside Application of the Neonatal Facial Coding System in Pain Assessment of Premature Neonates ». *Pain* 76 (3): 277-86.
- Grunau, R. E. 2013. « Neonatal Pain in Very Preterm Infants: Long-Term Effects on Brain, Neurodevelopment and Pain Reactivity ». *Rambam Maimonides Medical Journal* 4 (4): e0025.
- Grunau, R. E., D. W. Haley, M. F. Whitfield, J. Weinberg, W. Yu, et P. Thiessen. 2007. « Altered Basal Cortisol Levels at 3, 6, 8 and 18 Months in Infants Born at Extremely Low Gestational Age ». *The Journal of Pediatrics* 150 (2): 151-56.
- Grunau, R. E., L. Holsti, D. W. Haley, T. Oberlander, J. Weinberg, A. Solimano, M. F. Whitfield, C. Fitzgerald, et W. Yu. 2005. « Neonatal Procedural Pain Exposure Predicts Lower Cortisol and Behavioral Reactivity in Preterm Infants in the NICU ». *Pain* 113 (3): 293-300.
- Grunau, R. E., J. Weinberg, et M. F. Whitfield. 2004. « Neonatal Procedural Pain and Preterm Infant Cortisol Response to Novelty at 8 Months ». *Pediatrics* 114 (1): e77-84.
- Grunau, R. E., M. F. Whitfield, J. Petrie-Thomas, A. R. Synnes, I. L. Cepeda, A. Keidar, M. Rogers, M. Mackay, P. Hubber-Richard, et D. Johannesen. 2009. « Neonatal Pain, Parenting Stress and Interaction, in Relation to Cognitive and Motor Development at 8 and 18 Months in Preterm Infants ». *Pain* 143 (1-2): 138-46.
- Grunau, R. V., et K. D. Craig. 1987. « Pain Expression in Neonates: Facial Action and Cry ». *Pain* 28 (3): 395-410.
- Guillonneau, M., E. Jacqz-Aigrain, A. de Crepy, et H. Zeggout. 1990. « Perinatal Adverse Effects of Nalbuphine given during Parturition ». *Lancet* 335 (8705): 1588.
- Hall, R. Whit. 2012. « Anesthesia and Analgesia in the NICU ». *Clinics in perinatology* 39 (1): 239-54.

- Harrison, D., P. Loughnan, E. Manias, et L. Johnston. 2009. « Analgesics administered during minor painful procedures in a cohort of hospitalized infants: a prospective clinical audit ». *The journal of pain* 10 (7): 715-22.
- Hartling, L., M. S. Shaik, L. Tjosvold, R. Leicht, Y. Liang, et M. Kumar. 2009. « Music for Medical Indications in the Neonatal Period: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials ». *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 94 (5): F349-54.
- Hess, H. A. 2010. « A Biomedical Device to Improve Pediatric Vascular Access Success ». *Pediatric Nursing* 36 (5): 259-63.
- Holsti, L., R. E. Grunau, M. F. Whifield, T. F. Oberlander, et V. Lindh. 2006. « Behavioral Responses to Pain Are Heightened after Clustered Care in Preterm Infants Born between 30 and 32 Weeks Gestational Age ». *The Clinical Journal of Pain* 22 (9): 757-64.
- Holsti, L., T. F. Oberlander, et R. Brant. 2011. « Does Breastfeeding Reduce Acute Procedural Pain in Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit? A Randomized Clinical Trial ». *Pain* 152 (11): 2575-81.
- IASP. 1979. « Pain Terms: A List with Definitions and Notes on Usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy ». *Pain* 6 (3): 249.
- INSEE (National Institute for Statistics and Economic Studies), 2011. Insee-Naissances-Fécondité [in French]. Available at: [http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2&sous\\_theme=2](http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2&sous_theme=2) (accessed 07.10.15).
- Jain, A., N. Rutter, et M. Ratnayaka. 2001. « Topical amethocaine gel for pain relief of heel prick blood sampling: a randomised double blind controlled trial ». *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 84 (1): F56-59.
- Jain, S., P. Kumar, et D. D. McMillan. 2006. « Prior Leg Massage Decreases Pain Responses to Heel Stick in Preterm Babies ». *Journal of Paediatrics and Child Health* 42 (9): 505-8.
- Jeong, I. S., S. Mi Park, J. Ma Lee, Y. Jin Choi, et J. Lee. 2014. « The Frequency of Painful Procedures in Neonatal Intensive Care Units in South Korea ». *International Journal of Nursing Practice* 20 (4): 398-407.
- Johnston, C. C., J. M. Collinge, S. J. Henderson, et K. J.S. Anand. 1997. « A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units ». *The Clinical Journal of Pain* 13 (4): 308-12.
- Johnston, C. C., F. Filion, L. Snider, A. Majnemer, C. Limperopoulos, CD. Walker, A. Veilleux, et al. 2002. « Routine Sucrose Analgesia during the First Week of Life in Neonates Younger than 31 Weeks' Postconceptional Age ». *Pediatrics* 110 (3): 523-28.
- Johnston, C. C., et M. E. Strada. 1986. « Acute Pain Response in Infants: A Multidimensional Description ». *Pain* 24 (3): 373-82.
- Johnston, C. C., K. J. Barrington, A. Taddio, R. Carbajal, et F. Filion. 2011. « Pain in Canadian NICUs: Have We Improved over the Past 12 Years? » *The Clinical Journal of Pain* 27 (3): 225-32.
- Johnston, C. C., M. Campbell-Yeo, A. Fernandes, D. Inglis, D. Streiner, et R. Zee. 2014. « Skin-to-Skin Care for Procedural Pain in Neonates ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1: CD008435.
- Katsogridakis, Y. L., R. Seshadri, C. Sullivan, et M. L. Waltzman. 2008. « Veinlite Transillumination in the Pediatric Emergency Department: A Therapeutic Interventional Trial ». *Pediatric Emergency Care* 24 (2): 83-88.
- Koch, S. C., M. Fitzgerald, et G. J. Hathway. 2008. « Midazolam Potentiates Nociceptive Behavior, Sensitizes Cutaneous Reflexes, and Is Devoid of Sedative Action in Neonatal Rats ». *Anesthesiology* 108 (1): 122-29.
- Kyololo, OB. M., B. Stevens, D. Gastaldo, et P. Gisore. 2014. « Procedural Pain in Neonatal Units in Kenya ». *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 99 (6): F464-67.
- Lago, P., E. Garetti, G. Boccuzzo, D. Merazzi, A. Pirelli, L. Pieragostini, S. Piga, M. Cuttini, et G. Ancora. 2013. « Procedural Pain in Neonates: The State of the Art in the Implementation of National Guidelines in Italy ». *Paediatric Anaesthesia* 23 (5): 407-14.

- Lago, P., A. Guadagni, D. Merazzi, G. Ancora, C. V. Bellieni, et A. Cavazza. 2005. « Pain management in the neonatal intensive care unit: a national survey in Italy ». *Paediatric anaesthesia* 15 (11): 925-31.
- Larsson, B. A., L. Jylli, H. Lagercrantz, et G. L. Olsson. 1995. « Does a local anaesthetic cream (EMLA) alleviate pain from heel-lancing in neonates? » *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 39 (8): 1028-31.
- Lawson, JR. 1986. « Letter to the editor. Birth 13: 124–125 ». *Birth*, sect. 13.
- Lester, B. M., K. Hawes, B. Abar, M. Sullivan, R. Miller, R. Bigsby, A. Lupton, et al. 2014. « Single-Family Room Care and Neurobehavioral and Medical Outcomes in Preterm Infants ». *Pediatrics* 134 (4): 754-60.
- Liang, KY., et S. Zeger. 1986. « Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models », *Biometrika*, 73 (1): 13-22.
- McGrath, P. J., et A. M. Unruh. 2002. « The Social Context of Neonatal Pain ». *Clinics in Perinatology* 29 (3): 555-72.
- Meaney, M. J., J. Diorio, D. Francis, J. Widdowson, P. LaPlante, C. Caldji, S. Sharma, J. R. Seckl, et P. M. Plotsky. 1996. « Early Environmental Regulation of Forebrain Glucocorticoid Receptor Gene Expression: Implications for Adrenocortical Responses to Stress ». *Developmental Neuroscience* 18 (1-2): 49-72.
- Melzack, R., et P. D. Wall. 1965. « Pain Mechanisms: A New Theory ». *Science (New York, N.Y.)* 150 (3699): 971-79.
- Menon, G., K. J. S. Anand, et N. McIntosh. 1998. « Practical Approach to Analgesia and Sedation in the Neonatal Intensive Care Unit ». *Seminars in Perinatology* 22 (5): 417-24.
- Merlo, J., B. Chaix, H. Ohlsson, A. Beckman, K. Johnell, P. Hjerpe, L. Råstam, et K. Larsen. 2006. « A Brief Conceptual Tutorial of Multilevel Analysis in Social Epidemiology: Using Measures of Clustering in Multilevel Logistic Regression to Investigate Contextual Phenomena ». *Journal of Epidemiology and Community Health* 60 (4): 290-97.
- Milgrom, J., C. Newnham, P. J. Anderson, L. W. Doyle, A. W. Gemmill, K. Lee, R. W. Hunt, M. Bear, et T. Inder. 2010. « Early Sensitivity Training for Parents of Preterm Infants: Impact on the Developing Brain ». *Pediatric Research* 67 (3): 330-35.
- Mitchell, A., S. Brooks, et D. Roane. 2000. « The Premature Infant and Painful Procedures ». *Pain Management Nursing* 1 (2): 58-65.
- Mrzljak, L., H. B. Uylings, I. Kostovic, et C. G. Van Eden. 1988. « Prenatal Development of Neurons in the Human Prefrontal Cortex: I. A Qualitative Golgi Study ». *The Journal of Comparative Neurology* 271 (3): 355-86.
- Ng, E., A. Taddio, et A. Ohlsson. 2012. « Intravenous Midazolam Infusion for Sedation of Infants in the Neonatal Intensive Care Unit ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 6: CD002052.
- Ohlsson, A., et P. S. Shah. 2015. « Paracetamol (acetaminophen) for Prevention or Treatment of Pain in Newborns ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 6: CD011219.
- WHO, 2010. Guidelines on Drawing Blood: Best Practices in Phlebotomy. Available at: [http://www.who.int/injection\\_safety/sign/drawing\\_blood\\_best/en/](http://www.who.int/injection_safety/sign/drawing_blood_best/en/) (accessed 04.03.14).
- Owens, M. E., et E. H. Todt. 1984. « Pain in Infancy: Neonatal Reaction to a Heel Lance ». *Pain* 20 (1): 77-86.
- Pan, W. 2001. « Akaike's Information Criterion in Generalized Estimating Equations ». *Biometrics* 57 (1): 120-25.
- Perry, A. M., A. Chantal Caviness, et D. C. Hsu. 2011. « Efficacy of a near-Infrared Light Device in Pediatric Intravenous Cannulation: A Randomized Controlled Trial ». *Pediatric Emergency Care* 27 (1): 5-10.
- Pillai Riddell, R. R., N. M. Racine, H. G. Gennis, K. Turcotte, L. S. Uman, R. E. Horton, S. Ahola Kohut, J. Hillgrove Stuart, B. Stevens, et D. M. Lisi. 2015. « Non-Pharmacological Management of Infant and Young Child Procedural Pain ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 12: CD006275.

- Pokela, M. L., et M. Koivisto. 1994. « Physiological Changes, Plasma Beta-Endorphin and Cortisol Responses to Tracheal Intubation in Neonates ». *Acta Paediatrica* 83 (2): 151-56.
- Ranger, M., C. M. Y. Chau, A. Garg, T. S. Woodward, M. Faisal Beg, B. Bjornson, K. Poskitt, et al. 2013. « Neonatal Pain-Related Stress Predicts Cortical Thickness at Age 7 Years in Children Born Very Preterm ». *PLoS One* 8 (10): e76702.
- Ranger, M., et R. E. Grunau. 2014. « Early Repetitive Pain in Preterm Infants in Relation to the Developing Brain ». *Pain Management* 4 (1): 57-67.
- Ranger, M., A. R. Synnes, J. Vinall, et R. E. Grunau. 2014. « Internalizing Behaviours in School-Age Children Born Very Preterm Are Predicted by Neonatal Pain and Morphine Exposure ». *European Journal of Pain* 18 (6): 844-52.
- Rappaport, B. A., S. Suresh, S. Hertz, A. S. Evers, et B. A. Orser. 2015. « Anesthetic Neurotoxicity--Clinical Implications of Animal Models ». *The New England Journal of Medicine* 372 (9): 796-97.
- Roofthoof, D. W. E., S. H. P. Simons, K. J. S. Anand, D. Tibboel, et M. van Dijk. 2014. « Eight Years Later, Are We Still Hurting Newborn Infants? ». *Neonatology* 105 (3): 218-26.
- Saarenmaa, E., P. Huttunen, J. Leppäluoto, et V. Fellman. 1996. « Alfentanil as Procedural Pain Relief in Newborn Infants ». *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 75 (2): F103-7.
- Shah, P. S., C. Herbozo, L. Liz Aliwalas, et V. S. Shah. 2012. « Breastfeeding or Breast Milk for Procedural Pain in Neonates ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 12: CD004950.
- Shah, V. S., et A. Ohlsson. 2011. « Venepuncture versus Heel Lance for Blood Sampling in Term Neonates ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 10: CD001452.
- Shah, V. S., A. Taddio, et A. Ohlsson. 1998. « Randomised controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates ». *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 79 (3): F209-11.
- Simons, S. H. P., M. van Dijk, K. J. S. Anand, D. Roofthoof, R. A. van Lingen, et D. Tibboel. 2003. « Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates ». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 157 (11): 1058-64.
- Simons, S. H. P., M. van Dijk, R. A. van Lingen, D. Roofthoof, H. J. Duivenvoorden, N. Jongeneel, C. Bunkers, et al. 2003. « Routine Morphine Infusion in Preterm Newborns Who Received Ventilatory Support: A Randomized Controlled Trial ». *JAMA* 290 (18): 2419-27.
- Skogsdal, Y., M. Eriksson, et J. Schollin. 1997. « Analgesia in Newborns given Oral Glucose ». *Acta Paediatrica* 86 (2): 217-20.
- Slater, R., L. Cornelissen, L. Fabrizi, D. Patten, J. Yoxen, A. Worley, S. Boyd, J. Meek, et M. Fitzgerald. 2010. « Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial ». *Lancet* 376 (9748): 1225-32.
- Stevens, B., S. Gibbins, et L. S. Franck. 2000. « Treatment of Pain in the Neonatal Intensive Care Unit ». *Pediatric Clinics of North America* 47 (3): 633-50.
- Stevens, B., C. C. Johnston, L. Franck, P. Petryshen, A. Jack, et G. Foster. 1999. « The Efficacy of Developmentally Sensitive Interventions and Sucrose for Relieving Procedural Pain in Very Low Birth Weight Neonates ». *Nursing Research* 48 (1): 35-43.
- Stevens, B., C. C. Johnston, P. Petryshen, et A. Taddio. 1996. « Premature Infant Pain Profile: Development and Initial Validation ». *The Clinical Journal of Pain* 12 (1): 13-22.
- Stevens, B., C. C. Johnston, A. Taddio, S. Gibbins, et J. Yamada. 2010. « The Premature Infant Pain Profile: Evaluation 13 Years after Development ». *The Clinical Journal of Pain* 26 (9): 813-30.
- Stevens, B., P. McGrath, S. Gibbins, J. Beyene, L. Breau, C. Camfield, A. Finley, et al. 2003. « Procedural Pain in Newborns at Risk for Neurologic Impairment ». *Pain* 105 (1-2): 27-35.
- Stevens, B., J. Yamada, J. Beyene, S. Gibbins, P. Petryshen, J. Stinson, et J. Narciso. 2005. « Consistent Management of Repeated Procedural Pain with Sucrose in Preterm Neonates: Is It Effective and Safe for Repeated Use over Time? ». *The Clinical Journal of Pain* 21 (6): 543-48.

- Stevens, B., J. Yamada, G. Y. Lee, et A. Ohlsson. 2013. « Sucrose for Analgesia in Newborn Infants Undergoing Painful Procedures ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1: CD001069.
- Stevens, B., J. Yamada, et A. Ohlsson. 2010. « Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures ». *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, n° 1: CD001069.
- Taddio, A., J. Katz, A. L. Ilersich, et G. Koren. 1997. « Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination ». *Lancet* 349 (9052): 599-603.
- Taddio, A., V. Shah, C. Gilbert-MacLeod, et J. Katz. 2002. « Conditioning and Hyperalgesia in Newborns Exposed to Repeated Heel Lances ». *JAMA* 288 (7): 857-61.
- Taddio, A., V. Shah, D. Stephens, E. Parvez, ME. Hogan, A. Kikuta, G. Koren, et J. Katz. 2011. « Effect of liposomal lidocaine and sucrose alone and in combination for venipuncture pain in newborns ». *Pediatrics* 127 (4): e940-47.
- Taddio, A., A. Yiu, R. W. Smith, J. Katz, C. McNair, et V. Shah. 2009. « Variability in clinical practice guidelines for sweetening agents in newborn infants undergoing painful procedures ». *The Clinical journal of pain* 25 (2): 153-55.
- Taylor, B. J., J. M. Robbins, J. I. Gold, T. R. Logsdon, T. M. Bird, et K. J. S. Anand. 2006. « Assessing Postoperative Pain in Neonates: A Multicenter Observational Study ». *Pediatrics* 118 (4): e992-1000.
- The International Neonatal Network 1993. « The CRIB (clinical Risk Index for Babies) Score: A Tool for Assessing Initial Neonatal Risk and Comparing Performance of Neonatal Intensive Care Units. ». *Lancet* 342 (8865): 193-98.
- Vanderhaegen, J., G. Naulaers, S. Van Huffel, C. Vanhole, et K. Allegaert. 2010. « Cerebral and Systemic Hemodynamic Effects of Intravenous Bolus Administration of Propofol in Neonates ». *Neonatology* 98 (1): 57-63.
- van Lingen, R. A., C. M. Quak, H. T. Deinum, F. van de Logt, J. van Eyck, A. Okken, et D. Tibboel. 2001. « Effects of Rectally Administered Paracetamol on Infants Delivered by Vacuum Extraction ». *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 94 (1): 73-78.
- Vinall, J., S. P. Miller, B. H. Bjornson, K. P. V. Fitzpatrick, K. J. Poskitt, R. Brant, A. R. Synnes, I. L. Cepeda, et R. E. Grunau. 2014. « Invasive Procedures in Preterm Children: Brain and Cognitive Development at School Age ». *Pediatrics* 133 (3): 412-21.
- Vinall, J., S. P. Miller, V. Chau, S. Brummelte, A. R. Synnes, et R. E. Grunau. 2012. « Neonatal Pain in Relation to Postnatal Growth in Infants Born Very Preterm ». *Pain* 153 (7): 1374-81.
- Vinall, J., S. P. Miller, A. R. Synnes, et R. E. Grunau. 2013. « Parent Behaviors Moderate the Relationship between Neonatal Pain and Internalizing Behaviors at 18 Months Corrected Age in Children Born Very Prematurely ». *Pain* 154 (9): 1831-39.
- Wedderburn, R. W. M. 1974. « Quasi-Likelihood Functions, Generalized Linear Models, and the Gauss—Newton Method ». *Biometrika* 61 (3): 439-47.
- Woo, H. C., L. Tolosa, D. El-Metwally, et R. M. Viscardi. 2014. « Glucose Monitoring in Neonates: Need for Accurate and Non-Invasive Methods ». *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 99 (2): F153-57.
- Yen, K., et M. H. Gorelick. 2013. « New Biomedical Devices That Use near-Infrared Technology to Assist with Phlebotomy and Vascular Access ». *Pediatric Emergency Care* 29 (3): 383-85; quiz 386-87.
- Zwicker, J. G., R. E. Grunau, E. Adams, V. Chau, R. Brant, K. J. Poskitt, A. Synnes, et S. P. Miller. 2013. « Score for Neonatal Acute Physiology-II and Neonatal Pain Predict Corticospinal Tract Development in Premature Newborns ». *Pediatric Neurology* 48 (2): 123-29.e1.



## Annexes

**Annexe 1** : Schéma des mécanismes physiologiques de la douleur

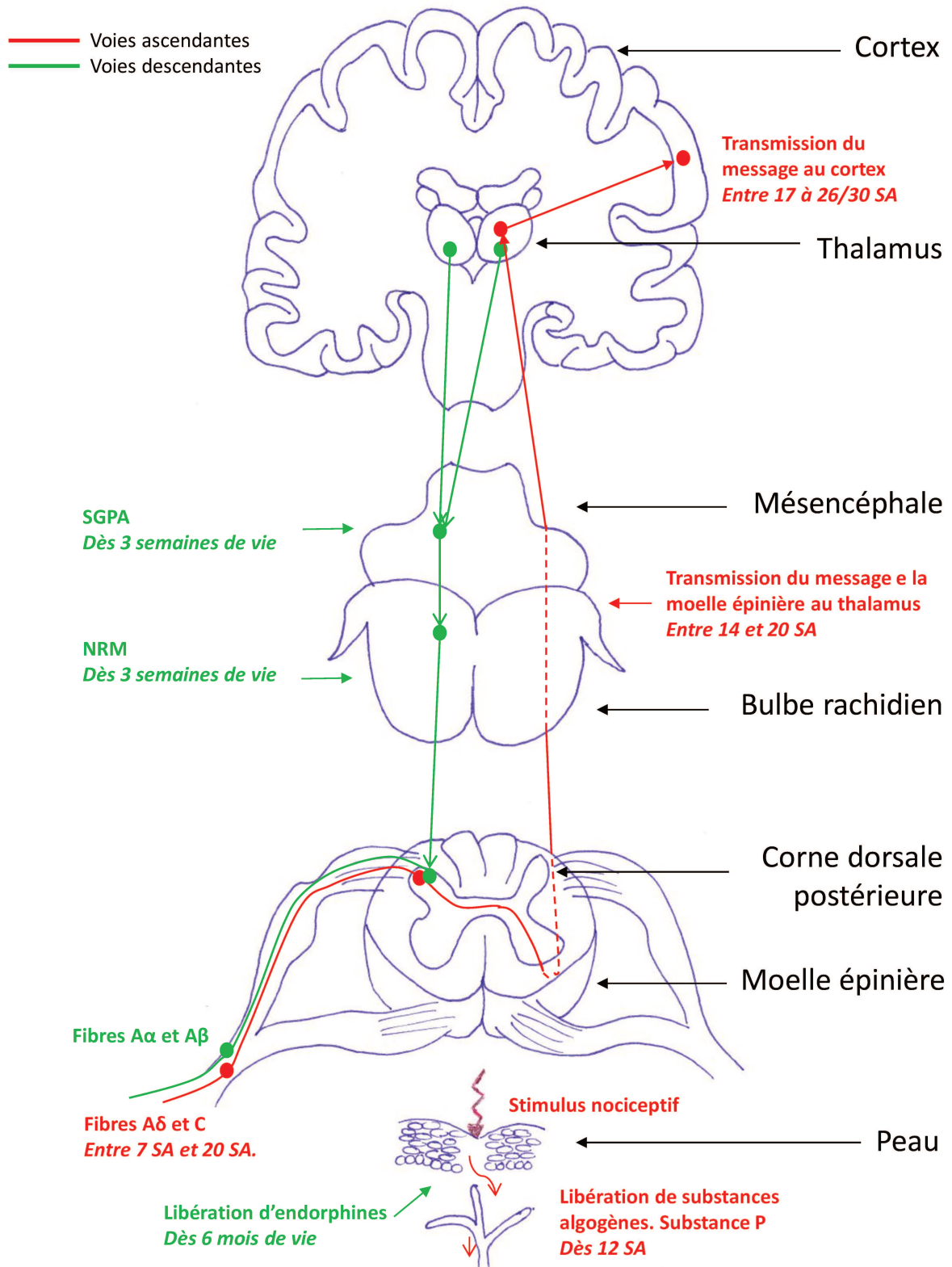
**Annexe 2** : Échelle DAN

**Annexe 3** : Tableau récapitulatif des études épidémiologiques des effractions cutanées en réanimation néonatale

**Annexe 4** : Score CRIB

**Annexe 5** : Score Apgar

## Annexe 1 : Schéma des mécanismes physiologiques de la douleur



## Annexe 2 : Échelle DAN

RÉPONSES FACIALES	Score
• Calme	0
• Pleurniche avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux	1
• Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : Contraction des paupières, froncement des sourcils, ou accentuation du sillon naso-labial	
Légers, intermittents avec retour au calme*	2
Modérés**	3
Très marqués, permanents***	4
MOUVEMENTS DES MEMBRES	
• Calmes ou mouvements doux	0
• Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : pédalage, écartement des orteils, membres inférieurs raides et surélevés, agitation des bras, réaction de retrait.	
Légers, intermittents avec retour au calme*	1
Modérés**	2
Très marqués, permanents***	3
EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR	
• Absence de plainte	0
• Gémit brièvement. Pour l'enfant intubé, semble inquiet.	1
• Cris intermittents. Pour l'enfant intubé, mimique de cris intermittents.	2
• Cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant intubé, mimique de cris constant.	3
* présent pendant moins de 1/3 de la période d'observation ;	
** présent pendant 1/3 à 2/3 de la période d'observation ;	
*** présent pendant plus de 2/3 de la période d'observation	

Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M: [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants]. *Arch Pediatr* 1997, 4(7):623-628.

### Annexe 3 : Tableau récapitulatif des études épidémiologiques sur les effractions cutanées en réanimation néonatale

Études	Pays	Type d'étude	Nombre d'unités	Nombre de nouveau-nés	Durée du recueil de données	Mesures principales	Nombre total de gestes douloureux	Nombre de gestes douloureux par jour ou par nouveau-né	Les 3 gestes douloureux les plus fréquents
<b>Barker and Rutter, 1995</b>	UK	Étude prospective	1	54	Durée totale d'hospitalisation	Tous gestes invasifs	3283	60,8/nouveau-né	Ponction au talon (n=1849 ; 56%) Aspiration endotrachéale (n=854 ; 26%) Ponction veineuse/Cathéter veineux (n=361 ; 11%)
<b>Johnston et al., 1997</b>	Canada	Étude transversale	14	239	7 premiers jours	Tous les gestes et actes chirurgicaux Tous les analgésiques	2134	2/jour	Ponction au talon (n=1298 ; 61%) Cathéter veineux (n=451 ; 21%) Ponction veineuse (n=179 ; 8%)
<b>Simons et al., 2003</b>	Pays-Bas	Étude prospective	1	151	14 premiers jours	Tous gestes douloureux Tous les analgésiques Estimation de l'intensité de la douleur des gestes par les soignants	19674	14,3/jour	Aspiration (63,6%) Ponction au talon (7,1%) Cathéter veineux (3,8%)
<b>Stevens et al., 2003</b>	Canada	Étude rétrospective	2	194	7 premiers jours	Tous gestes douloureux Tous les analgésiques et sédatifs Relation entre les gestes douloureux et l'analgésie donnée aux <b>nouveau-nés avec risque de troubles neurologiques</b>	<i>Non décrit</i>	<i>Non décrit</i>	Aspiration Ponction au talon Cathéter veineux
<b>Taylor et al., 2006</b>	USA	Étude rétrospective et transversale	10	250	72 heures après un acte chirurgical	Tous gestes douloureux <b>en postopératoire</b> Tous les analgésiques en postopératoire	4208	14,2/ nouveau-né pour les nouveau-nés ayant subi un acte chirurgical mineur et 18,2/nouveau-né	Aspiration endotrachéale (n=1770 ; 42%) Ponction au talon (n=1392 ; 33%) Ponction au doigt

								pour ceux ayant subi un acte chirurgical majeur	(n=259 ; 6%)
<b>Carbajal et al., 2008</b>	France	Étude prospective	14	430	14 premiers jours	Tous gestes douloureux et/ou stressants Tous les analgésiques	42413	10/jour	Aspirations (n=22152 ; 52,2%) Ponction au talon (n=8396 ; 19,8%) Retrait d'adhésifs (n=5376 ; 12,7%)
<b>Harrison et al., 2009</b>	Australie	Étude prospective	1	55	28 premiers jours ou plus	Gestes douloureux mineurs Analgésiques	3605	65/nouveau-né	Ponction au talon (71%) Ponction veineuse avec sans pose de cathéter (14%)
<b>Cignacco et al., 2009</b>	Suisse	Étude rétrospective	2	120	14 premiers jours	Gestes douloureux (liste de 27) chez les <b>prématurés ventilés</b> Nombre d'évaluation de la douleur Analgésiques	38626	22,9/jour/ nouveau-né	Aspiration (n=3263 ; 8,5%) Ponctions au talon (n=2007 ; 5,2%) Ponction veineuse seule (n=1998 ; 5,2%) et avec pose de cathéter veineux (n=777 ; 2%)
<b>Stevens et al., 2010</b>	Canada	Étude prospective	3	114	10 jours (12heures/jour)	Indicateurs physiques et comportementaux lors des gestes douloureux chez les <b>nouveau-nés avec risque de troubles neurologiques</b> Analgésiques	254	<i>Non adapté au schéma de l'étude</i>	Ponction au talon (n=43 ; 16,9%) Aspiration (n=28 ; 11,0%) Ponction veineuses avec pose de cathéter (n=27 ; 10,6%)
<b>Johnston et al., 2011</b>	Canada	Étude prospective	14	582	7 jours	Tous gestes invasifs Analgésiques	3508	5,8/semaine	Ponction au talon (n=2214) Ponction veineuse avec pose de cathéter (n=466) Ponction veineuse (n=400)
<b>Chen et al., 2012</b>	Chine	Étude prospective	1	108	Durée totale d'hospitalisation	Tous gestes douloureux Évaluation de la douleur des	10633	5 à 6/jour	Aspiration (n=3380) Ponction veineuse

						gestes par vidéo (NFCS) Analgésiques			avec pose de cathéter (n=2184) Ponction au talon (n=404)
<b>Britto et al., 2014</b>	Inde (Sud)	Étude prospective	1	101	14 premiers jours	Tous gestes douloureux Estimation de l'intensité de la douleur des gestes par les soignants	6832	8/nouveau-né	Ponction au talon (n=1908 ; 30%) Retrait d'adhésif (n=1902 ; 29%) Injection intraveineuse (n=1050 ; 16%)
<b>Roofthoof et al., 2014</b>	Pays-Bas	Étude prospective	1	175	14 premiers jours	Tous gestes douloureux Analgésiques	21076	11,4/jour/ nouveau-né	Aspiration (60,3%) Ponction au talon (10,7%)
<b>Jeong et al., 2014</b>	Corée du sud	Étude prospective	2	145	14 premiers jours	Gestes douloureux (liste de 27)	15313	7,54/jour/ nouveau-né	Aspiration (n=8840) Ponction au talon (n=2038)
<b>Kyololo et al., 2014</b>	Kenya	Étude rétrospective transversale	7	95	1 jour	Tous gestes douloureux Analgésiques Évaluation de la douleur (transmissions écrites)	404	4,25/jour	Ponction veineuse avec pose de cathéter (n=105 ; 27%) Intramusculaire (n=86 ; 22%) Ponction veineuse (n=27 ; 7%)

## Annexe 4 : Score CRIB

Critères	Score
<b>Poids de naissance (en grammes)</b>	
> 1350	0
851-1350	1
701-850	4
≤ 700	7
<b>Age gestationnel (semaines d'aménorrhée)</b>	
> 24	0
≤ 24	1
<b>Malformations congénitales *</b>	
Aucune	0
Sans risque aigu pour la survie	1
Risque aigu pour la survie	3
<b>Excès de base maximum durant les premières 12 heures (mmol/l)**</b>	
> - 7,0	0
- 7,0 a -9,9	1
- 10,0 a 14,9	2
≤ -15,0	3
<b>FiO2 minimum approprié durant les premières 12 heures</b>	
≤ 0,40	0
0,41 a 0,60	2
0,61 a 0,90	3
0,91 a 1,00	4
<b>FiO2 maximum approprié durant les premières 12 heures</b>	
< 0,40	0
0,41 a 0,80	1
0,81 a 0,90	3
0,91 a 1,00	5

\* En excluant les malformations inévitablement létales

The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet* 1993, 342(8865):193-198.

## Annexe 5 : Score Apgar

Cotation	0	1	2
<b>Coloration de la peau</b>	Cyanose ou pâleur	Corps rose et extrémités cyanosées	Corps complètement rose
<b>Fréquence cardiaque</b>	Inférieure à 80 par minute	Entre 80 et 100 par minute	Au-dessus de 100 par minute
<b>Réactivité</b>	Pas de réponse	Grimaces	Pleurs ou cris
<b>Tonus musculaire</b>	Faible	Flexion d'un ou de deux membres	Membres bien fléchis
<b>Mouvements respiratoires</b>	Absents	Cri faible et respiration irrégulière	Cri vigoureux respirations régulières

APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953 Jul-Aug;32(4):260-7