



**HAL**  
open science

# Explorations cérébrale et comportementale des capacités de traitement des séquences de stimuli tactiles non-sociaux par les nouveau-nés prématurés

Victoria Dumont

## ► To cite this version:

Victoria Dumont. Explorations cérébrale et comportementale des capacités de traitement des séquences de stimuli tactiles non-sociaux par les nouveau-nés prématurés. Psychologie. Normandie Université, 2017. Français. NNT: 2017NORMC017 . tel-01699270

**HAL Id: tel-01699270**

**<https://theses.hal.science/tel-01699270>**

Submitted on 2 Feb 2018

**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.



Normandie Université

## THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat  
Spécialité : Psychologie

Préparée au sein de L'Université Caen Normandie

### Explorations cérébrale et comportementale des capacités de traitement des séquences de stimuli tactiles non-sociaux par les nouveau-nés prématurés

Présentée et soutenue par

Victoria DUMONT

Thèse soutenue publiquement le 20/11/2017  
devant le jury composé de

Mr Bernard GUILLOIS	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Caen Normandie	Codirecteur de thèse
Mme Chloé FARRER-PUJOL	Chargée de Recherche CNRS-HDR, Université de Toulouse	Examineur
Mr Olivier PASCALIS	Directeur de Recherche CNRS, Université de Grenoble	Rapporteur
Mme Joëlle PROVASI	Maître de Conférence-HDR, EPHE de Paris	Rapporteur
Mme Nadège ROCHE-LABARBE	Maître de Conférence-HDR, Université de Caen Normandie	Directeur de thèse
Mr Marc ZABALIA	Professeur des Universités, Université de Caen Normandie	Codirecteur de thèse

Thèse dirigée par Nadège ROCHE-LABARBE (COMETE-UMR-S 1075), Bernard GUILLOIS & Marc ZABALIA (LPCN EA 74 52)



# Remerciements

La fin de ces huit années d'études est enfin l'occasion pour moi de remercier l'ensemble des personnes qui ont contribué à mon parcours.

Je remercie chaleureusement ma directrice de thèse : le Dr. Nadège Roche-Labarbe, et mes co-directeurs : les Pr. Marc Zabalia et Bernard Guillois de m'avoir accompagnée avec une bienveillance certaine sur le chemin long et sinueux de la thèse. Merci d'avoir accepté de m'encadrer dès mes années de Master et de m'avoir chacun offert des conditions optimales de travail durant toutes ces années. Bernard, merci de nous avoir ouvert les portes de votre service de Néonatalogie et d'avoir toujours fait preuve d'un optimisme sans faille. Marc, merci d'avoir toujours été soutenant et disponible lorsque j'en avais besoin. Nadège, merci d'avoir cru en moi et de t'être engagée avec moi dans cette thèse (une première pour nous deux !). Ton extrême disponibilité, ton enthousiasme et ton humour ont énormément soutenu ce travail et je t'en remercie.

Je tiens également à remercier les Dr. Joëlle Provasi et Chloé Farrer-Pujol et le Pr. Olivier Pascalis de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Aux très jeunes enfants, qui malgré un début de vie parfois compliqué ont contribué à ces travaux de recherche et les ont rendus possibles, et à leurs parents qui ont accepté ma présence dans cet instant si particulier de leur vie : c'est avec un grand respect que je vous remercie.

Ma gratitude va également aux membres de l'équipe du service de Néonatalogie du CHU de Caen sans qui ces études n'auraient pu aboutir. Merci donc aux pédiatres, cadres de santé, infirmières, puéricultrices, aides-soignants, psychologues, internes, externes, assistantes de service hospitalier, de m'avoir si bien accueillie durant ces années et de m'avoir fait une place au sein de l'équipe. Merci au Dr. Cénéric Alexandre, vainqueur officiel du « plus grand nombre de signatures apposées sur des dossiers sources » d'héberger notre matériel dans son bureau et de partager ses beaux projets. Merci à Marie-Rose Troussier de m'avoir fait découvrir le métier de psychologue en Néonatalogie et de m'avoir tant appris.

Je souhaite également remercier les partenaires qui ont grandement collaboré sur les deux projets de recherche de cette thèse. Pour la 1<sup>ère</sup> étude, merci à Olivier Giuliani de s'être impliqué dans la construction de l'interface de stimulation Matlab, et à Jan Bulla et Nicolas Bessot, d'avoir réalisé l'analyse statistique en modèles mixtes des données. Pour la 2<sup>nd</sup> étude, merci à Daniel Zuba, d'avoir réalisé et programmé l'interface de stimulation et le recueil des données actimétriques, à Sylvain Lebargy, Julien Gasnier et Bruno Guillet, d'avoir réalisé les capteurs actimétriques miniatures, à Johnny Levene, d'avoir conçu le programme de reconnaissance de caractère des captures vidéos de surveillance cardio-respiratoire, et à Martina Giovannella et Turgut Durduran, d'avoir conçu les capteurs optiques de la DCS et de s'impliquer dans l'analyse des données cérébrales.

Mes prochains remerciements vont aux membres du Laboratoire de Psychologie Caen Normandie. Plus particulièrement, merci à Maryse Delaunay-El Allam pour nos nombreux échanges qui dépassaient bien souvent le cadre du travail, avec qui je vais boire le thé maintenant ? Merci à Marc Aguert d'avoir remis à niveau l'ingénue en statistique que j'étais... Merci à Denis Jacquet pour nos échanges informels sur le parvis de la MRSH.

Mes pensées vont également à mes compagnons de galère anciens et actuels : Jessica, Morgane, Cyril, Charline et Annie. On a partagé ensemble l'ascenseur émotionnel de la thèse (« J'ai soumis mon 1<sup>er</sup> article ! », « ah bah on n'a pas passé le board... », « j'en peux plus, tu t'en sors toi ? », « allez bientôt la fin ! »). Merci à vous, le chemin semble moins long quand il est partagé.

Ma reconnaissance va également à la Région Basse-Normandie qui a financé ce travail de thèse et à la Fondation de France pour le financement du matériel et des déplacements en congrès, à l'École Doctorale Homme Société Risque et Territoire pour son support notamment au travers de formations, et à la Maison de la Recherche en Sciences Humaines de m'avoir hébergée durant ces 3 années. Ma gratitude va également à Luc Skryzpeck, Viviane Cointrel et Annie Laurent pour leur soutien logistique et administratif.

Je remercie bien évidemment ma famille : Mam, Adrien, Diane, et Marianne de m'avoir toujours soutenue et encouragée même lorsque vous ne compreniez pas toujours ce que je faisais (non Maman je ne soigne pas des gens ;) ). Une pensée émue pour mon père, qui depuis petite m'a

appris que la liberté passait par la connaissance. Du haut de tes nuages, j'espère que tu es fier de moi Papa.

Merci également à mes amis les plus proches : Cha, Romain G, Jerem, Matt, Romain T. Même si nos soirées de « vieux » au vin ont remplacé nos folies de jeunesse, il était toujours bon de vous avoir à mes côtés et de me changer les idées. Merci d'être toujours présents peu importe les moments, il paraît que c'est ça la vraie amitié. Un merci plus particulier à Romain (pardon Dr. Goulay) d'avoir eu la patience et la gentillesse de lire et commenter ma thèse (oui je fais des phrases trop longues, je sais !).

Des remerciements également nécessaires pour mes sponsors officiels, qui ont contribué à l'aboutissement de cette thèse... les (trop) nombreuses tasses de café qui m'ont donné de l'énergie quotidiennement, le taboulé zapetti qui m'a nourrie chaque midi, mon Macbook qui n'a jamais eu l'idée de flancher durant les longues heures de rédaction, et Curly, bête poilue de son comté qui m'apportait ma dose de tendresse après chaque journée.

Enfin, merci à la personne qui partage ma vie. Tu as su accepter les contraintes que mon travail pouvait nous imposer malgré moi : adieu vacances et week-ends en période de recrutement (une naissance ça ne prévient pas !). Surtout, tu as eu l'art et la manière de me motiver et de me rebooster quand l'énergie me manquait. Tu as eu la patience d'écouter mes journées (pas toujours passionnantes, mais après tout tu es psychologue), l'intelligence de dédramatiser mes plaintes, les mots pour m'encourager. Merci de remplir ma vie d'humour et d'amour et de me montrer quotidiennement, depuis presque 3 ans, que c'est dans la relation la plus inattendue qu'on trouve le plus grand bonheur.

# Liste des publications et communications résultants du travail de thèse

---

## Publications

Dumont, V., Bulla, J., Bessot, N., Gonidec, J., Zabalia, M., Guillois, B. et Roche-Labarbe, N. (2017). The manual orienting response habituation to repeated tactile stimuli in preterm neonates: discrimination of stimulus locations and interstimulus intervals. *Developmental Psychobiology*, 59:590-602.

Dumont, V., Delaunay El-Allam, M., Guillois, B., Zabalia, M. et Roche-Labarbe, N. La perception tactile et ses implications dans la prise en charge néonatale. *Revue de Médecine Périnatale* (en révision).

## Chapitre d'ouvrage collectif

Dumont, V., Delaunay-El Allam, M., et Roche-Labarbe, N. Psychobiological foundations of early sensorimotor development and implications for neonatal care. In *International Handbook of Psychobiology*. P Murphy. Routledge PLC, Taylor & Francis Group Ltd, Oxford, UK (en cours d'édition, parution prévue en janvier 2018).

## Communications Orales

Dumont, V., Gonidec, J., Zabalia, M., Guillois, B. et Roche-Labarbe, N. (2015, décembre). Effet de l'expérience de la douleur sur la réponse comportementale à un stimulus proprioceptif familial chez le nouveau-né prématuré. Journées Françaises de Recherche en Néonatalogie, Paris, France.

Dumont, V., Gonidec, J., Zabalia, M., Guillois, B., et Roche-Labarbe, N. (2015, juin). Effet de l'expérience de la douleur sur la perception tactile chez le nouveau-né prématuré. 7<sup>ème</sup> journée de la recherche, Caen, France.

## Communications affichées

Dumont, V., Giovannella, M., Zuba, D., Lebargy, S., Durduran, T., Zabalia, M., Guillois, B. et Roche-Labarbe, N. (2017, juin). Preterm neonates perceive missing stimuli in a regular tactile sequence: A DCS study. *Annual meeting of the Organization for Human Brain Mapping, OHBM 2017*, Vancouver, Canada.

Dumont, V., Zuba, D., Lebargy, S., Giovannella, M., Durduran, T., Weigl, U., Zabalia, M., Guillois, B. et Roche-Labarbe, N. (2017, avril). Functional diffuse correlation spectroscopy to investigate the perception of missing stimuli in a regular tactile sequence by preterm neonates. *28<sup>th</sup> Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function, Brain 2017*, Berlin, Allemagne.

Dumont, V., Zuba, D., Lebargy, S., Giovannella, M., Zabalia, M., Guillois, B. et Roche-Labarbe, N. (2016, octobre). Perception of temporal regularity in tactile stimulation : a diffuse correlation spectroscopy study in preterm neonates. *The Society for functional Near Infrared Spectroscopy, 2016 Biennial Meeting*, Paris, France.

Dumont, V., Gonidec, J., Bulla, J., Bessot, N., Zabalia, M., Guillois, B. et Roche-Labarbe, N. (2016, septembre). Étude de la perception tactile et temporelle des nouveau-nés prématurés via les réponses d'orientation. *Journée Normande de Recherche Biomédicale*, Rouen, France.

Dumont, V., Gonidec, J., Zabalia, M., Guillois, B. et Roche-Labarbe, N. (2016, septembre). Orientation et habituation tactile : interaction entre le nouveau-né prématuré et son environnement. *57<sup>ème</sup> congrès annuel de la Société Française de Psychologie*, Paris, France.

# Liste des activités connexes au travail de thèse

---

## **Vulgarisation scientifique**

Conférence grand public dans le cadre du Festival Pint of Science (mai 2016) : « Quand bébé trinque », avec Romain Goulay (2016).

Participation à la Fête de la Science dans le cadre des Ateliers du chercheur (2014, 2015, 2016).

## **Enseignements**

### **2016-2017**

Cours Magistraux de L1 de Sciences de l'Éducation : "Psychologie du Développement, les Modèles Interactionnistes du Développement" (12h).

Travaux dirigés de L3 de Psychologie du Développement : "Introduction aux neurosciences développementales. Développement précoce" (42h).

Séminaire de M2 professionnel et recherche de Psychologie du Développement de l'Enfant et de l'Adolescent : "La recherche : parcours et intérêt" (2h).

### **2015-2016**

Travaux Dirigés de L1 de Psychologie du Développement : "Approches et principales méthodes d'études de la Psychologie du Développement" (24h).

Travaux Dirigés de L3 de Psychologie du Développement : "Introduction aux neurosciences développementales. Développement précoce" (36h).

Séminaire de M2 professionnel et recherche de Psychologie du Développement de l'Enfant et de l'Adolescent : "La recherche : parcours et intérêt" (2h).

## **Co-encadrement de travail d'étude et de recherche (TER)**

« La perception des régularités d'une séquence tactile chez les nouveau-nés prématuré », TER de Master 1 de Psychologie du Développement de l'Enfant et de l'Adolescent, co-encadré par Nadège Roche-Labarbe en 2016-2017.

« L'effet de l'expérience douloureuse sur la perception tactile chez le nouveau-né prématuré », TER de Master 1 de Psychologie du Développement de l'Enfant et de l'Adolescent, co-encadré par Nadège Roche-Labarbe, en 2014-2015.

## **Travail clinique**

Accueillante en Lieu d'Accueil Enfant-Parent (LAEP), « La souris verte », École des Parents et des Éducateurs (depuis mai 2016) (7h/mois).

# Résumé

---

Le cadre neuroconstructiviste du développement cognitif, en considérant la variabilité des contraintes qui agissent dès la conception et façonnent le développement, apparaît pertinent pour considérer l'influence des expériences sensorielles précoces sur le développement neurocomportemental des nouveau-nés prématurés. Ils évoluent dans un environnement particulier et ont une vulnérabilité aux troubles neurodéveloppementaux, auxquels des atypies du traitement tactile et temporel sont associées. L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier les compétences tactiles et temporelles des nouveaux nés prématurés, et d'évaluer l'effet de l'environnement précoce sur ces perceptions. La perception tactile passive et la cognition ont été étudiées auprès de 61 nouveau-nés prématurés (nés entre 32 et 34SA) à 35 semaines d'âge corrigé. Les réponses d'orientation manuelle lors de stimulations tactiles passives du membre supérieur ont été mesurées lors d'un paradigme d'habituation et de déshabituatation (changement de localisation ou pause dans la séquence de stimulation). Les prématurés montrent une réponse d'orientation manuelle aux stimuli, qui diminue lors de la répétition, indépendamment de son emplacement sur le bras. L'habituation est retardée chez les sujets nés le plus tôt, à un petit poids et ayant vécu davantage d'expériences douloureuses. Enfin, les prématurés perçoivent les changements de localisation du stimulus et l'intervalle interstimulus, ce qui suggère un développement prénatal des capacités de traitement temporel. Ces capacités de traitement temporel et leur utilisation pour générer une prédiction sensorielle ont été évaluées au cours d'une seconde étude. 19 nouveau-nés prématurés (nés entre 31 et 32 SA) ont été soumis à une séquence tactile (régulière ou irrégulière) aux âges corrigés de 33 et 35 SA. Les variations de flux sanguin cérébral ont été mesurées. Aux deux âges corrigés, les stimuli tactiles sont associés à une réponse hémodynamique au sein du cortex somatosensoriel. À 33 semaines d'âge gestationnel corrigé les omissions dans la séquence sont associées à une augmentation du flux sanguin cérébral, qui indique que les prématurés forment des prédictions sensorielles, indépendamment du groupe expérimental. Ce travail de thèse permet de mieux caractériser les capacités de traitement tactile et temporel des nouveau-nés prématurés, qui manquent d'investigations récentes et approfondies. De plus, il apporte des arguments rationnels qui pourraient permettre de proposer des thérapies sensorielles à ces patients, basées sur leurs capacités de perception.

**Mots clés :** Nouveau-nés prématurés, Environnement précoce, Perception tactile, Réponse d'orientation, Perception temporelle, Réponse hémodynamique.

# Abstract

---

The neuroconstructivist theoretical framework of cognitive development, taking into account the variability of the constraints that act from the conception to shape development, is relevant to consider the early influence of sensory experiences on the neurobehavioral development of preterm neonates. They evolve in a particular environment and are vulnerable to neurodevelopmental disorders, to which atypical tactile and temporal processing are associated. The aim of the thesis is to study tactile and temporal abilities in preterm newborns and to evaluate the effect of the early environment on these perceptions. We included 61 preterm neonates (born between 32 and 34 weeks of gestational age (wGA)). At 35 weeks of corrected gestational age, we measured orienting responses (forearm, hand, and fingers movements) during vibrotactile stimulation of their hand and forearm, during a habituation and dishabituation paradigm, the dishabituation being either a location change or a pause in the stimulation sequence. Preterm newborns displayed a manual orienting response to vibrotactile stimuli which significantly decreased when the stimulus was repeated, regardless of the stimulated location on the limb. Habituation was delayed in subjects born at a younger gestational age, smaller birth weight, and having experienced more painful care procedures. Preterm neonates perceived changes in stimulus location and interstimulus time interval, suggesting a prenatal development of temporal processing capacities. These temporal processing abilities and their use to generate sensory prediction are being evaluated in a second study. 19 premature neonates (born between 31 and 32wGA) were presented with a tactile sequence (regular or irregular) at 33 and 35 weeks of corrected GA. Variations in cerebral blood flow were measured. At both corrected GA, tactile stimuli are associated with a hemodynamic response in the primary somatosensory cortex. At 33 weeks of corrected GA, omissions in the sequence are associated with an increase in cerebral blood flow, which indicates that premature neonates form sensory predictions, regardless of their experimental group. This thesis work allows to better characterize the tactile and temporal processing abilities in premature neonates, which lack recent and thorough investigation. In addition, it provides rational arguments that could help to propose sensory therapies to these patients, based on their perceptual abilities.

**Keyword:** Preterm neonates, Early environment, Tactile perception, Orienting response, Temporal perception, Hemodynamic response.

# Sommaire

---

Liste des figures .....	I
Liste des tableaux .....	V
Liste des encadrés .....	VI
Introduction générale.....	1
<b>Chapitre I : Approche neuroconstructiviste du développement cognitif.....</b>	<b>4</b>
1. Contexte d'émergence du Neuroconstructivisme .....	4
1.1. Une approche motivée par les avancées de la recherche développementale .....	5
1.2. Facteurs théoriques de l'émergence du neuroconstructivisme .....	6
2. Principes fondamentaux du neuroconstructivisme.....	11
2.1. Contraintes et représentations mentales.....	12
2.1.1. Niveaux génétique (genes) et cellulaire (Encellment).....	12
2.1.2. Niveau cérébral (Embrainment) .....	12
2.1.3. Niveau corporel (Embodiment) .....	13
2.1.4. Niveau social (Ensocialment) .....	14
2.2. Temporalité des représentations et trajectoire développementale .....	15
3. Un cadre explicatif du développement typique et atypique.....	16
<b>Chapitre II : Le développement à l'épreuve de la prématurité .....</b>	<b>21</b>
1. Présentation de la prématurité.....	21
1.1. Définitions .....	21
1.2. La prématurité en chiffres .....	24
1.3. Né trop tôt, pourquoi ?.....	26
1.4. Implications socio-économiques .....	29
2. Un facteur de risque neurodéveloppemental .....	30
2.1. Profils sensoriels atypiques.....	32
2.2. Troubles neurodéveloppementaux et traitement sensoriel.....	37
2.3. Troubles neurodéveloppementaux et prématurité .....	38
<b>Chapitre III : L'environnement sensoriel du nouveau-né prématuré.....</b>	<b>42</b>
1. Une rupture développementale .....	42
1.1. Un développement sensoriel précoce.....	42
1.2. Un environnement physique hospitalier inapproprié.....	46
1.2.1. Sur-stimulations, sous-stimulations et dystimulations.....	46
1.2.2. Des soins quotidiens sources de stress et de douleur.....	48
1.3. Les programmes de soins de développement.....	51
1.3.1. Le programme NIDCAP (Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program).....	52
1.3.2. Les programmes d'interventions impliquant la composante tactile .....	56

<b>Chapitre IV : La perception tactile et temporelle .....</b>	<b>62</b>
1. Perception tactile .....	62
1.1. Système somatosensoriel : mécanorécepteurs et voies cérébrales.....	62
1.2. Développement de la sensibilité tactile .....	66
1.3. Les compétences tactiles néonatales .....	66
1.3.1. Compétences haptiques.....	66
1.3.2. Compétences tactiles passives.....	68
2. Perception temporelle .....	73
2.1. Aspects temporels de l'environnement : une sensibilité précoce.....	73
2.1.1. Sensibilité et synchronisation à la rythmicité périnatale.....	74
2.2. De la perception à l'apprentissage des régularités temporelles.....	76
2.3.1. Chez le nourrisson .....	76
2.3.2. Chez le nouveau-né .....	77
2.3. Un apprentissage non spécifique à la modalité auditive .....	78
2.4. De l'apprentissage des régularités à la prédiction sensorielle.....	80
2.4.1. Prédiction sensorielle unimodale.....	81
2.4.2. Prédiction sensorielle sur la base d'une perception intermodale .....	83
<b>Chapitre V : Contributions expérimentales.....</b>	<b>87</b>
1. Problématique et objectifs.....	87
2. Étude de la Perception tactile passive chez le nouveau-né prématuré (Étude 1).....	89
2.1. Introduction.....	89
2.2. Objectifs.....	90
2.3. Méthodologie .....	91
2.3.1. Participants.....	91
2.3.2. Protocole d'acquisition.....	93
2.3.3. Analyses statistiques .....	99
2.4. Résultats .....	101
2.4.1. Effet du groupe.....	101
2.4.2. Effet de la répétition du stimulus et des périodes expérimentales .....	102
2.4.3. Effet des facteurs cliniques .....	106
2.5. Interprétation des résultats et discussion .....	108
2.5.1. Réponses d'orientation manuelles et habituation .....	108
2.5.2. Effet des facteurs cliniques sur l'habituation .....	109
2.5.3. Discrimination spatiale.....	110
2.5.4. Perception temporelle .....	111
3. Étude de la capacité des nouveau-nés prématurés à former une prédiction sensorielle tactile (Étude 2) .....	114
3.1. Introduction.....	114
3.2. Objectifs.....	115
3.3. Méthodologie .....	116
3.3.1. Participants.....	117
3.3.2. Protocole d'acquisition.....	121
3.3.3. Traitement des données .....	129
3.4. Analyses statistiques et résultats.....	130
3.3.4. Activation du cortex somatosensoriel aux stimuli tactiles .....	130
3.3.5. Activation du cortex somatosensoriel aux 10 omissions.....	135
3.3.6. Amplitude des réponses cérébrales.....	141
3.4.5. Évolution des amplitudes des réponses cérébrales.....	143
3.4.6. Expériences douloureuses et amplitudes des réponses cérébrales.....	145

3.4.7. Paramètres physiologiques et états de vigilance .....	146
3.5. Interprétation des résultats et discussion .....	150
3.5.1. Activation du cortex somatosensoriel primaire lors des stimuli tactiles .....	150
3.5.2. Activation du cortex somatosensoriel primaire lors des omissions du stimulus tactile .....	152
3.5.3. Stades de vigilance et paramètres physiologiques.....	155
<b>Chapitre VI : Discussion générale .....</b>	<b>158</b>
<b>Références .....</b>	<b>165</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>188</b>

# Liste des figures

---

**Figure 1** : Schéma des interactions bidirectionnelles entre l'individu et son environnement selon l'approche neuroconstructiviste.

**Figure 2** : Influences bidirectionnelles agissant sur l'individu en développement selon l'épigénèse probabiliste de Gottlieb.

**Figure 3** : Schéma des contraintes multiples qui interagissent et influencent le développement de la construction de représentations mentales efficaces.

**Figure 4** : Équivalence des semaines d'aménorrhées (SA) en semaines de grossesse (SG) et mois de grossesse.

**Figure 5** : Taux estimés de naissances prématurées par pays en 2010.

**Figure 6** : Modèle de traitement sensoriel de Dunn.

**Figure 7** : Pourcentage de participants dans les gammes typique, différence probable, et différence établie du court questionnaire de profil sensoriel à l'âge de 4 ans ½ (A) et dans la gamme atypique au travers des sept domaines sensoriels (B).

**Figure 8** : Prévalence de troubles psychiatriques à l'âge de 11 ans au sein d'une cohorte basée sur 219 enfants nés extrêmes prématurés (<26 SA) (bleu) et 152 pairs nés à terme (rouge) de l'étude EPICure.

**Figure 9** : Prévalence de Trouble du Spectre Autistique (TSA) par âge gestationnel.

**Figure 10** : Principales étapes chronologiques du développement des systèmes sensoriels chez le fœtus et/ou le nouveau-né prématuré.

**Figure 11** : Comparaison de la chronologie du développement des différentes fonctions sensorielles durant la gestation et des expériences sensorielles perçues par un nouveau-né prématuré durant son hospitalisation en Néonatalogie.

**Figure 12** : Nouveau-né prématuré placé contre le torse de sa mère.

**Figure 13** : Schéma des types de mécanorécepteurs identifiés dans la peau glabre du doigt.

**Figure 14** : Disposition somatotopique du cortex somesthésique primaire de l'homme.

**Figure 15** : Modification de la sensibilité tactile chez les nouveau-nés prématurés exposés à des douleurs répétées.

**Figure 16** : Influence de l'environnement sonore sur les capacités de perception tactile haptique.

**Figure 17** : Réactivité cardiaque des fœtus de plus de 39 SA à la marche de la mère.

**Figure 18** : Schéma de la séquence de stimulations vibrotactiles proposée par Conway et Christiansen (2005).

**Figure 19** : Arbre représentatif du processus d'inclusion durant les 11,5 mois de recrutement

**Figure 20** : Modèle de vibreur utilisé.

**Figure 21** : Installation du filet de coton et des vibreurs.

**Figure 22** : Schéma de la procédure d'habituation à essais fixe et de déshabituatation, par groupe.

**Figure 23** : Capture d'écran d'une procédure de codage via le logiciel *The Observer XT*.

**Figure 24** : Évolution des trois variables dépendantes durant les trois périodes expérimentales pour les trois groupes réunis.

**Figure 25** : Évolution du score d'orientation durant les trois périodes expérimentales, par groupe.

**Figure 26** : Évolution du score d'orientation durant les trois périodes expérimentales, sans distinction de groupe.

**Figure 27** : Score d'orientation moyen durant les périodes Test et Contrôle, en fonction des groupes.

**Figure 28** : Score d'orientation moyen  $\pm$  l'intervalle de confiance à 95 % au début, au milieu et à la fin de la phase de Familiarisation, en fonction de l'âge gestationnel (en semaines) médian à la naissance

**Figure 29** : Schéma du processus d'inclusion durant les 8 mois de recrutement.

**Figure 30** : Vibreur installé sur la paume de la main et sécurisé par un filet de coton.

**Figure 31** : Schéma de la procédure expérimentale, par groupe.

**Figure 32** : Instrument DCS, Hemophotonics S.L., Barcelone, Espagne (gauche), et schéma du capteur DCS (droite).

**Figure 33** : Capteur DCS installé sur un sujet et maintenu sur le cortex somatosensoriel primaire controlatéral par un filet de coton.

**Figure 34** : Écran de l'outil DCS en cours d'acquisition.

**Figure 35** : Impression d'écran du logiciel de reconnaissance de caractère utilisé pour le recueil des paramètres physiologiques.

**Figure 36** : Installation expérimentale.

**Figure 37** : Réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile régulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 38** : Réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile régulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé (A) et à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé (B).

**Figure 39** : Réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile irrégulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 40** : Réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile irrégulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé (A) et à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé (B).

**Figure 41** : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 stimuli de pré-omission au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 42** : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 stimuli de pré-omission au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé (A) et à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé (B).

**Figure 43** : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 stimuli de pré-omission au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 44** : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 stimuli de pré-omission au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé (A) et à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé (B).

**Figure 45** : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 46** : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 47** : Réponse cérébrale moyenne lors de la dernière omission du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 48** : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 49** : Réponse cérébrale moyenne lors de la dernière omission du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 50** : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 51** : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 52** : Réponse cérébrale moyenne lors de la dernière omission du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 53** : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 54** : Réponse cérébrale moyenne lors de la dernière omission du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 55** : Amplitude des réponses cérébrales aux pré-omissions et aux omissions lors de la séquence de stimulation tactile régulière à 33 et 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 56** : Amplitude des réponses cérébrales aux pré-omissions et aux omissions lors de la séquence de stimulation tactile irrégulière à 33 et 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 57** : Évolution des amplitudes moyennes des réponses cérébrales par blocs de stimuli au cours de la séquence de stimulation tactile régulière à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 58** : Amplitudes des réponses cérébrales aux omissions au cours de la séquence tactile régulière en fonction du nombre d'évènements douloureux relevés dans les dossiers de soin à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 59** : Variabilité moyenne de la fréquence cardiaque (exprimée en variance) au cours de la séquence de stimulation tactile régulière (bleu) et irrégulière (orange) lors des mesures de 33 et 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

**Figure 60** : Proportion de temps (exprimée en pourcentage) passé dans le 1<sup>er</sup>, le 2<sup>nd</sup> et le 3<sup>ème</sup> état de vigilance de Prechtl (1974), lors de la stimulation tactile régulière (A) et irrégulière (B) en fonction de l'âge gestationnel corrigé.

**Figure 61** : Proportion de temps (exprimée en pourcentage) passé dans le 1<sup>er</sup>, le 2<sup>nd</sup> et le 3<sup>ème</sup> état de vigilance de Prechtl (1974), lors de la mesure de 33 semaines d'âge gestationnel corrigé (A) et de la mesure de 35 semaines d'âge corrigé (B) en fonction de la nature régulière ou irrégulière de la séquence tactile.

# Liste des tableaux

---

**Tableau 1** : Distinction des degrés de prématurité en fonction de l'âge gestationnel à la naissance, exprimé en semaines d'aménorrhées (SA) et en jours (j).

**Tableau 2** : Répartition des nouveau-nés selon l'âge gestationnel et la pluralité en 2014 (en %).

**Tableau 3** : L'évolution du taux de survie par tranche d'âge gestationnel de naissance au cours des deux études EPIPAGE, portant sur les naissances de 1997 et 2011.

**Tableau 4** : Répartition (%) des nouveau-nés selon l'âge gestationnel et la pluralité en France en 2014.

**Tableau 5** : Caractéristiques (moyenne (écart-type) rang) des participants nés prématurément.

**Tableau 6** : Les états comportements selon Prechtl (1974).

**Tableau 7** : Synthèse de la localisation des vibrations proposées aux 3 groupes de sujets lors du paradigme d'habituation et de déshabituatation.

**Tableau 8** : Coefficient  $r$  de corrélation de Bravais-Pearson entre les trois variables dépendantes (nombre de mouvement commençant après chaque stimulus, durée totale de mouvement après chaque stimulus, et latence d'apparition du premier mouvement après chaque stimulus).

**Tableau 9** : Différents numéros de modèles et leurs spécifications ainsi que les degrés de liberté (df), Critère d'Information d'Akaike (CIA), Critère d'Information Bayésien (CIB), et rapport de vraisemblance (LogLik) correspondants.

**Table 10** : Sélection du modèle.

**Table 11** : Paramètres du meilleur modèle adapté au score d'orientation.

**Tableau 12** : Coefficient de corrélation  $r$  de Bravais-Pearson entre le score d'orientation et les facteurs cliniques aux stimuli pivots.

**Tableau 13** : Caractéristiques (moyenne (écart-type) rang) des participants.

**Tableau 14** : Caractéristiques (moyenne (écart-type) rang) des participants mesurés 32 semaines d'AGc.

**Tableau 15** : Caractéristiques (moyenne (écart-type) rang) des participants mesurés à 33 semaines d'AGc.

**Tableau 16** : Caractéristiques (moyenne (écart-type) rang) des participants mesurés à 35 semaines d'AGc.

**Tableau 17** : Variabilité des paramètres physiologiques (moyenne (écart-type)) lors de la mesure de 33 semaines d'âge corrigé (A), et lors de la mesure de 35 semaines d'âge corrigé (B).

# Liste des encadrés

---

Encadré 1 : Résumé du chapitre I.....	20
Encadré 2 : Résumé du chapitre II.....	41
Encadré 3 : Résumé du chapitre III.....	61
Encadré 4 : Résumé du chapitre IV.....	86
Encadré 5 : Résumé de l'étude 1.....	113
Encadré 6 : Résumé de l'étude 2.....	157

# Introduction générale

---

Le développement de tout être humain est façonné et contraint par les interactions bidirectionnelles et continues entre l'individu et son environnement. Ces contraintes développementales cellulaires, cérébrales, comportementales et environnementales agissent dès le début de la vie. Elles sous-tendent les différences interindividuelles et orientent les trajectoires de développement qui doivent s'y adapter (Mareschal, 2007). Dans un contexte particulier telle que la prématurité, ces contraintes sont modifiées et peuvent altérer le développement. Un enfant né avant terme (*i.e.* avant 37 semaines d'aménorrhée) est en effet exposé à un environnement néonatal qui contraste fortement avec l'écologie utérine (Koenig-Zores & Kuhn, 2016). L'organisme du nouveau-né, en cours de structuration à tous les niveaux sensoriel, perceptif, intégratif et comportemental doit faire face à des stimulations sensorielles nouvelles et pour la plupart inadaptées à son niveau de maturation. Ces dernières agissent sur un cerveau particulièrement sensible aux afférences environnementales, du fait de la non-spécialisation initiale que propose la Théorie de la Spécialisation Interactive (M. H. Johnson, 2000). L'influence de cet environnement néonatal sur le développement cérébral est plus diffuse et ses effets sur la trajectoire développementale des nouveau-nés prématurés certainement plus important. Les comorbidités associées à la prématurité sont nombreuses et n'épargnent aucune sphère du développement (cérébral, moteur, cognitif, émotionnel, sensoriel) (Allen, 2008; Ancel et al., 2015 ; Bhutta, Cleves, Casey, Craddock, & Anand, 2002). La prévalence de profils sensoriels atypique et de troubles neurodéveloppementaux tels que le Trouble du Spectre Autistique ou le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité est accrue au sein de cette population. Des particularités du traitement de l'information tactile sont très fréquemment associées à ces pathologies (Bhutta et al., 2002; Leavey, Zwaigenbaum, Heavner, & Burstyn, 2013 ; Ryckman, Hilton, Rogers, & Pineda, 2017). La genèse de ces troubles est encore méconnue, mais la nature atypique et imprévisible de l'environnement sensoriel néonatal et son incidence sur le développement neurocomportemental des nouveau-nés prématurés sont fortement incriminés (Als et al., 2004). Des soins de développement sont donc mis en place dans les services de Néonatalogie depuis plusieurs années pour tenter de protéger au mieux le développement neurocomportemental de ces patients. Des interventions thérapeutiques spécifiques tels que le programme NIDCAP ou la méthode Kangourou sont également proposées.

Les bénéfices de ces méthodes se heurtent toutefois aux limites de nos connaissances sur les capacités perceptives de ces enfants. Les capacités de perception tactile sont particulièrement moins bien caractérisées et documentées que celles d'autres modalités au développement plus tardif (Streri, Hevia, Izard, & Coubart, 2013). Pourtant la prise en charge néonatale induit de nombreuses stimulations et manipulations tactiles passives, auxquelles les nouveau-nés prématurés ne peuvent se soustraire (Als et al., 2004). Il est donc nécessaire d'approfondir nos connaissances sur les compétences perceptives, notamment tactiles, de ces nouveau-nés prématurés, pour proposer d'une part des interventions thérapeutiques précoces adaptées à leurs capacités, et d'autre part évaluer si des déficits de traitement de l'information tactile et de ses aspects temporels existent dès la période néonatale. L'objectif de ce travail de thèse est donc de caractériser les capacités de perception tactile passive et temporelle des nouveau-nés prématurés, et d'explorer l'influence de leur environnement sensoriel précoce sur ces capacités.

Dans la partie théorique de ce travail de thèse, nous situerons notre approche du développement dans une perspective neuroconstructiviste (chapitre I). Après avoir expliqué le contexte d'émergence de cette perspective récente du développement cognitif, nous verrons en quoi elle offre une alternative aux visions modulaire et nativiste de l'esprit humain. Nous décrirons en particulier les principes fondamentaux de cette théorie, qui envisage les trajectoires de développement comme déterminées par les contraintes opérant à de nombreux niveaux sur la construction des représentations mentales. Nous présenterons ensuite la perspective neuroconstructiviste du développement cognitif comme un cadre explicatif pertinent du développement typique et atypique, et notamment des difficultés développementales rencontrées par les nouveau-nés prématurés. Dans le second chapitre, après avoir défini la prématurité, sa prévalence et son étiologie, nous présenterons les comorbidités fréquemment associées, qui font de la prématurité un facteur de risque développemental. Nous centrerons particulièrement notre propos sur les profils sensoriels atypiques et les troubles neurodéveloppementaux qui prévalent au sein de cette population. Nous présenterons par la suite l'environnement néonatal de ces nouveau-nés prématurés (chapitre III), qui est incriminé dans les difficultés développementales rencontrées par ces patients. Nous décrirons plus particulièrement la rupture développementale associée à ces naissances et l'environnement sensoriel des services de Néonatalogie. Puis nous présenterons les méthodes mises en œuvre pour protéger le développement neurocomportemental de ces patients, et les limites auxquelles

elles se heurtent. Enfin, nous ferons état de la littérature disponible sur les capacités de perception tactile et temporelle des nourrissons et des nouveau-nés à terme et prématurés (chapitre IV).

A l'issue de cette partie théorique, nous présenterons les contributions expérimentales de ce travail de thèse. Nous présenterons dans un premier temps la problématique et les objectifs du travail, puis les deux études réalisées (chapitre V). La première étude porte sur la perception tactile passive chez les nouveau-nés prématurés et la seconde étude sur la capacité des nouveau-nés prématurés à utiliser la régularité d'une séquence tactile pour générer une prédiction sensorielle. Enfin, nous discuterons dans le dernier chapitre l'ensemble des résultats de ces travaux de thèse et les perspectives qui en découlent.

# Chapitre I : Approche neuroconstructiviste du développement cognitif

---

Un des grands défis de la psychologie développementale est d'expliquer les mécanismes des changements cognitifs. Si une grande partie de ce champ de la psychologie s'est intéressée à l'exploration des capacités des enfants de différents âges, elle n'a pour autant porté que très peu d'attention aux mécanismes par lesquels ces capacités changeaient ou persistaient au cours du développement. En effet, l'explication des changements cognitifs nécessite une théorie qui puisse lier les capacités des nourrissons et des enfants, observées à différents âges, en une trajectoire développementale. Une telle théorie a émergé dans les années 1990 sous le nom de Neuroconstructivisme. Dans ce premier chapitre, nous aborderons son contexte d'émergence, puis nous présenterons les principes du neuroconstructivisme. Enfin, nous verrons en quoi il apparaît comme un cadre explicatif pertinent du développement typique et atypique.

## 1. Contexte d'émergence du Neuroconstructivisme

Théorie du développement cognitif relativement récente, le neuroconstructivisme tend à intégrer la conception Piagétienne du développement, selon laquelle le développement est le produit d'une élaboration progressive de la complexité des représentations mentales (schèmes) au travers des processus liés à l'expérience, avec les données émergentes de la neuroimagerie moderne dans le champ du développement de la cognition humaine (Thomas & Baughman, 2014). Le neuroconstructivisme se concentre sur la construction des représentations mentales dans le cerveau en développement. Le développement cognitif est alors expliqué comme émergeant d'une expérience, dépendante du développement des structures neuronales qui supportent les représentations mentales. Le développement neuronal apparaît dans un contexte d'interactions multiples avec des contraintes de plusieurs ordres, du niveau cellulaire individuel à l'environnement externe de l'enfant (Westermann et al., 2007). Le développement des fonctions cognitives peut être ainsi compris comme une trajectoire qui trouve son origine dans les contraintes de ses structures neuronales sous-jacentes, qui influencent à leur tour le développement de ces structures, selon un processus bidirectionnel (Figure 1).

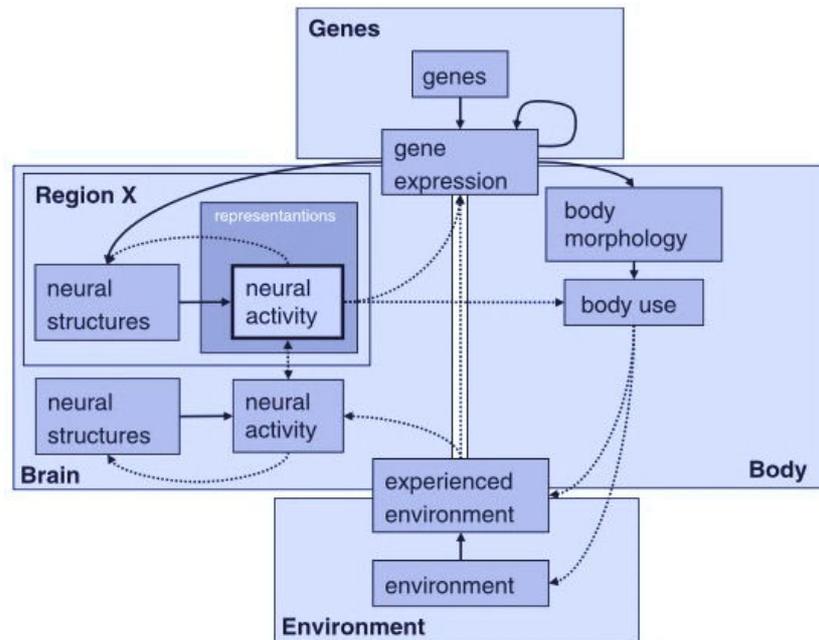


Figure 1 : Schéma des interactions bidirectionnelles entre l'individu et son environnement selon l'approche neuroconstructiviste.

Issu de Westermann et collaborateurs, 2007

### 1.1. Une approche motivée par les avancées de la recherche développementale

La genèse du neuroconstructivisme dans les années 1990 tient en partie des avancées de la recherche se basant sur de nouvelles méthodes d'études, et aux progrès réalisés dans l'observation comportementale du bébé depuis les années 1960, permettant de mieux appréhender les connaissances et les capacités des nourrissons (Thomas & Baughman, 2014). Ces progrès ont notamment été possibles grâce à la richesse des paradigmes développés, qui facilitent l'étude des capacités perceptives et cognitives des très jeunes enfants, dans nombre de domaines comportementaux (Aslin & Fiser, 2005). Les recherches sur les nouveau-nés à terme, utilisant généralement le paradigme d'habituation, ont donc permis de faire évoluer l'image du bébé, longtemps perçu comme une *tabula rasa*. Les nourrissons ne sont plus considérés comme des réceptacles passifs des stimuli, mais comme des processeurs actifs d'expériences sensorielles qu'ils sont capables de percevoir, discriminer, reconnaître et auxquels ils prêtent attention afin de les maintenir en mémoire (Aslin & Fiser, 2005).

Parallèlement, les méthodes d'imagerie médicale de plus en plus sophistiquées, telles que l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), la magnétoencéphalographie (MEG), l'électroencéphalographie (EEG), ou encore la spectroscopie proche infrarouge (NIRS), ont augmenté la capacité d'étude du cerveau au niveau développemental et fonctionnel (Westermann et al., 2007). L'application de cette neuroimagerie aux enfants permet de

répondre aux questions latentes concernant la localisation des structures qui sous-tendent les capacités cognitives que les études comportementales cherchent à évaluer. En effet, l'évaluation de la cognition des enfants, particulièrement lorsqu'ils sont très jeunes, peut être un défi du fait de leur répertoire comportemental restreint et parfois ambigu. Mento et Bisiacchi (2012) soulignent la difficulté d'interprétation des réponses comportementales obtenues chez des nourrissons âgés de moins de 5 mois. Ils rappellent notamment le risque d'une interprétation subjective de ces réponses (telles que la fréquence respiratoire, ou l'orientation de la tête) qui ne tiennent pas toujours compte des contraintes d'un système perceptif et cognitif immatures. Par ailleurs l'approche comportementale seule ne fournit pas d'information sur les mécanismes neuronaux qui sous-tendent la cognition précoce qu'elle tente d'évaluer. De ce fait, la mise en relation entre le développement cérébral et la capacité cognitive émergente correspondante est limitée (Mento & Bisiacchi, 2012).

Outre les avancées dans la recherche développementale, les méthodologies basées sur la modélisation computationnelle et la robotique ont favorisé le développement et l'évaluation des hypothèses spécifiques sur les interactions entre le développement cognitif et le cerveau, et de ce fait, sur les mécanismes responsables des changements développementaux (Elman, 2005). Le terme de neuroconstructivisme était utilisé par plusieurs auteurs tels que Karmiloff-Smith et Quartz et Sejnowski dès la fin des années 1990 (Thomas & Baughman, 2014), mais le cadre théorique n'a été précisé que quelques années plus tard par Mareschal et ses collègues (Mareschal, 2007a; 2007b). Ces auteurs proposent une alternative aux approches nativistes et modulaires du développement, en fournissant notamment des arguments à l'encontre des théories développementales influencées par des patterns de « modularité » ou de spécialisation fonctionnelle qui sont observés à l'âge adulte (Thomas & Baughman, 2014).

## **1.2. Facteurs théoriques de l'émergence du neuroconstructivisme**

L'histoire de la psychologie du développement, et plus particulièrement des hypothèses explicatives du développement des fonctions cognitives, a longtemps été dominée par le modèle constructiviste Piagétien. La question du développement de l'intelligence de l'enfant a en effet invariablement été associée à Jean Piaget, qui fut parmi les premiers à attribuer aux bébés une intelligence et à en faire des sujets de recherche. Ce fut également un pionnier dans l'analyse et

la théorisation de l'intelligence au sein d'un cadre de développement (Rinaldi & Karmiloff-smith, 2017).

Biologiste de formation, Piaget considère l'intelligence comme un cas particulier d'adaptation biologique, avec le postulat sous-jacent qu'un organisme doit s'adapter à son environnement pour survivre, en se transformant et en trouvant des solutions aux problèmes qu'il rencontre. Selon sa perspective constructiviste, les structures cognitives sont construites par l'intériorisation et l'auto-organisation des actions par lesquelles l'enfant transforme son environnement. C'est en agissant sur son milieu qu'il construit ses premiers raisonnements (Piaget, 1936). Du fait de sa culture scientifique, Piaget décrit l'intelligence et son fonctionnement en des termes biologiques : assimilation, accommodation, adaptation. Il défend une continuité entre les processus d'adaptation de l'organisme à son milieu et les processus psychologiques. Les facteurs internes et externes du développement sont selon lui indissociables, et la connaissance émerge nécessairement de l'interaction entre le sujet et l'objet. S'il accorde à la maturation un rôle nécessaire, elle est selon lui insuffisante pour expliquer le développement de l'enfant. Les opportunités que l'environnement lui apporte, d'actualiser les potentialités que la maturation offre sont également indispensables. La base de sa théorie du développement intellectuel de l'enfant a donc été fondée sur deux concepts fondamentaux que sont les principes d'assimilation et d'accommodation qui doivent s'équilibrer pour parvenir à l'adaptation du sujet à son environnement.

Le principe d'assimilation consiste à interpréter les nouveaux événements à la lumière des schèmes (initialement d'actions, puis mentaux) déjà existants. Piaget définit le schème comme « la structure ou l'organisation des actions telles qu'elles se transfèrent ou se généralisent lors de la répétition de cette action en des circonstances semblables ou analogues » (Piaget & Inhelder, 1973). Un schème est donc une entité abstraite, analogue à un schéma mental, qui correspond à la structure d'une action. L'assimilation renvoie donc aux notions d'intégration et d'intériorisation d'un nouvel objet ou d'une nouvelle situation, avec la transformation progressive de cet objet ou de cette situation à assimiler. Pour Piaget, c'est par ce principe d'assimilation que l'enfant construit ses premiers schèmes qui sont la répétition de certains gestes qu'il intégrera (préhension, succion, etc.). L'exemple premier de ce processus est le passage de l'activité réflexe au schème d'action. Au travers de l'assimilation, l'enfant utilise l'environnement pour complexifier ses structures organisées de comportements ou de

représentations mentales (schèmes acquis), et enrichir ces structures par l'intégration successive de nouveaux éléments. L'assimilation à elle seule n'est toutefois pas suffisante pour que l'enfant puisse s'adapter à son environnement. Toute nouvelle situation ou nouvel objet n'est en effet pas toujours assimilable par le sujet. Pour que l'adaptation à l'environnement soit possible, l'assimilation doit nécessairement être accompagnée du second principe d'accommodation. Ce processus permet à l'enfant une modification de ses schèmes existants à la suite des nouvelles situations vécues ou des nouveaux objets rencontrés. L'accommodation vise alors à modifier un schème déjà disponible dans le répertoire de l'enfant pour maîtriser un nouvel objet ou une nouvelle situation.

Selon la théorie Piagétienne, ce double processus d'assimilation (déterminé par l'individu) et d'accommodation (déterminé par les objets) permet la bonne adaptation de l'enfant, qui est à la base de son activité intelligente. Néanmoins, l'environnement et le sujet sont deux entités non statiques et des sources de déséquilibres peuvent émerger. L'enfant doit alors complexifier ses schèmes et les réorganiser de sorte qu'ils répondent à ce déséquilibre incompatible avec l'adaptation : c'est le concept de l'équilibration. Ce concept est fondamental dans la théorie du développement de l'intelligence de Piaget. C'est en effet précisément par la quête constante d'adaptation que l'enfant poursuit sa recherche d'équilibre des structures cognitives pour répondre à ces phases de déséquilibres et de conflits. L'adaptation est inséparable de la fonction organisatrice : c'est en s'adaptant au monde que la pensée s'organise et c'est en s'organisant qu'elle structure le monde.

Piaget postule l'intelligence comme étant le fruit d'un processus dynamique de recherche d'équilibre entre l'environnement et l'individu en développement, dans lequel l'équilibration des structures cognitives est le problème central du développement (Piaget, 1975). L'intelligence se développe donc par paliers selon une succession de stades. Ces derniers correspondent chacun à un niveau d'organisation du fonctionnement mental, des moments d'équilibration au sein desquels se mettent en place la coordination et l'intériorisation des schèmes et actions, d'abord sensori-motrices, puis pré-opératoires, opératoires concrètes, et enfin opératoires formelles, chaque stade intégrant le précédent et le dépassant.

Si Piaget est le plus connu des théoriciens du développement de l'intelligence de l'enfant, il fut également l'un des plus critiqués. Sa méthode fut principalement mise en cause, du fait de

l'absence d'arguments statistiques à ses conclusions, fondées sur l'observation de très peu d'enfants, plus précisément les siens (Montangero, 2001). De vives critiques de sa théorie ont également été formulées concernant le processus développemental universel qu'il a décrit de l'enfant. Il ne permet pas la prise en compte des variations interindividuelles et néglige de ce fait l'influence de l'environnement sur le développement de l'enfant, particulièrement le rôle des interactions sociales (Case, 1992).

Le constructivisme Piagétien perdit également de son influence à la suite des critiques du courant néo-innéiste, développé dans la mouvance du cognitivisme (Lautrey, 2006). Pour exemple, les notions Piagésiennes de structure cognitive à finalité générale, et plus largement la conception d'un modèle général du développement, ont été rejetées par ce courant inspiré notamment de la théorie de l'innéité des structures linguistiques de Chomsky (Chomsky, 1965) ou encore des thèses de Fodor sur la modularité de l'esprit (Fodor, 1983). Ces thèses innéistes défendent la notion de structures cognitives préformées, en se basant notamment sur l'argument de la pauvreté du stimulus avancé par Chomsky. Selon lui, la structure d'un stimulus langagier est trop ambiguë pour qu'un enfant soit en mesure d'y trouver l'information pertinente sans que sa propre structure cognitive ne l'y ait prédisposé. Par ailleurs, la notion de modules spécifiques à chaque modalité sensorielle, préformés, qui traiteraient les informations afférentes pour les recoder de façon interprétables par le système central défendue par Fodor, a été étendue par les innéistes au système central lui-même (Lautrey, 2006). Il a donc été envisagé des modules spécifiques au traitement des informations relatives à des domaines tels que le numérique (Gelman, 1990) ou la physique (Spelke, 1991).

Les défenseurs de la modularité innée fondent en partie leurs arguments sur des cas cliniques adultes en neuropsychologie ou en génétique. Ils prennent l'exemple de certains patients qui subissent un traumatisme cérébral et présentent un modèle de déficiences relativement dissociées ; ou encore de patients atteints d'un trouble génétique qui peuvent présenter des profils cognitifs inégaux (scores typiques dans certains domaines et graves déficiences dans d'autres). Ils fondent également leur argumentation sur un parallèle entre l'image du couteau-suisse et l'évolution du cerveau humain : chaque module cérébral aurait été spécifié, ce qui expliquerait qu'il soit parfaitement adapté à une fonction spécifique et indépendante. Enfin, les nativistes se nourrissent des données issues du développement typique précoce. Ils se saisissent des compétences mises à jour chez les nourrissons dès les premiers mois de vie pour défendre l'hypothèse que les structures cognitives sous-tendant ces invariants

sont préformées (Karmiloff-smith, 2009b). En effet, ces nouvelles considérations innéistes coïncident temporellement avec les recherches menées sur les capacités cognitives des bébés, permises par les nouvelles méthodes expérimentales, mieux adaptées à leur répertoire comportemental tel que le paradigme d'habituation et de réaction à la nouveauté (Lécuyer, 2014). Ces recherches ont remis en cause le modèle Piagétien en révélant des compétences cognitives bien plus précoces qu'il ne le pensait, particulièrement l'étude menée par Baillargeon, Spelke et Wasserman (1985) qui a mis en évidence la permanence de l'objet chez les nourrissons dès 5 mois, alors que Piaget considérait cet invariant comme le produit de la construction des opérations sensori-motrices, et ne l'observait que vers 1 an.

C'est dans ce contexte qu'a émergé le neuroconstructivisme dont les pionniers, insatisfaits de la position dominante au sein des sciences cognitives des visions nativistes et modulaires de l'esprit humain, ont souhaité offrir une approche alternative, véritablement développementale des fonctions cognitives. Il soutient en effet au contraire l'épigénèse probabiliste (figure 2) et la modularité émergente (Thomas & Baughman, 2014). D'une part, l'existence d'interactions bidirectionnelles entre les gènes, les mécanismes cérébraux et l'environnement est défendue (Gottlieb, 2007). D'autre part, les spécialisations cognitives et cérébrales qui sont observées à l'âge adulte sont considérées comme le résultat d'une orientation computationnelle pertinente pour un domaine. De ce fait, ces spécialisations ne sont pas perçues comme des précurseurs du développement, mais comme l'expression d'un processus développemental dépendant de l'expérience (M. H. Johnson, 2000).

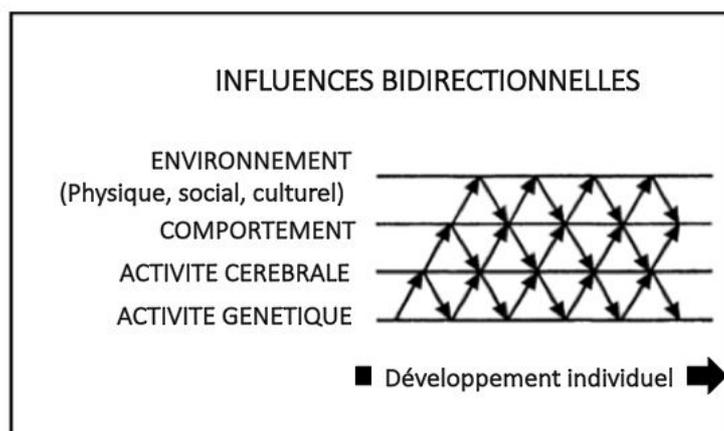


Figure 2 : Influences bidirectionnelles agissant sur l'individu en développement selon l'épigénèse probabiliste de Gottlieb.  
Adapté de Gottlieb, 2002

Les neuroconstructivistes, tels qu'Annette Karmiloff-Smith et ses collègues, fournissent des arguments à l'encontre des théories développementales influencées par des patterns de modularités observés chez les adultes (Dekker & Karmiloff-smith, 2011; Karmiloff-smith, 2009a ; 2009b). Ils s'accordent dans une certaine mesure sur le fait que le cerveau humain adulte comprendrait des modules fonctionnant de façon relativement autonome une fois qu'il est pleinement spécialisé. Toutefois, l'extension par les nativistes de ce type de pensée en termes de modules spécialement spécifiés, intacts ou compromis, aux enfants en développement (typique ou atypique) leur paraît totalement injustifiée (Karmiloff-smith, 2009b). D'une part les notions de systèmes cérébraux intacts *versus* impactés ont une connotation statique qui implique une détermination génétique (Dekker & Karmiloff-smith, 2011 ; Karmiloff-smith, 2009a). D'autre part, les processus dynamiques du développement sont ignorés dans une telle conception, alors que selon les neuroconstructivistes l'intelligence humaine n'est pas un état. Elle est la propriété émergente des interactions multidirectionnelles dynamiques entre les gènes, le cerveau, la cognition, le comportement et l'environnement, dans laquelle la temporalité joue un rôle critique (Karmiloff-smith, 2009b).

Le neuroconstructivisme tient compte des changements complexes et dynamiques qui surviennent au cours du développement, tout en expliquant la spécificité de domaine observée dans un cerveau adulte. Plutôt que d'envisager le développement d'un individu avec des modules pré-spécifiés, transmis par l'évolution au travers de l'ontogénèse, le neuroconstructivisme souligne l'importance des transformations progressives des processus génétiques, neuronaux, cognitifs et environnementaux, qui interagissent tout au long de la vie.

## **2. Principes fondamentaux du neuroconstructivisme**

Le neuroconstructivisme accorde une fonction centrale aux facteurs qui influencent l'émergence des représentations mentales au cours du développement pré et post-natal. Les représentations sont définies comme des patterns d'activations neuronales au sein du cerveau. C'est pourquoi selon cette approche la compréhension du développement cognitif passe nécessairement par la compréhension de la façon dont les substrats neuronaux, supportant ces représentations mentales, sont formés. Le neuroconstructivisme considère le développement de ces systèmes neuronaux comme fortement contraints par des facteurs intrinsèques et

extrinsèques propre à l'individu en développement. La trajectoire du développement cognitif apparaît alors au sein du contexte des contraintes qui opèrent sur le développement cérébral. Celles-ci sont de plusieurs ordres et de niveaux différents : des gènes et de la cellule individuelle à l'environnement physique et social de l'individu en développement.

## **2.1. Contraintes et représentations mentales**

### **2.1.1. Niveaux génétique (genes) et cellulaire (Encellment)**

Les contraintes qui opèrent au niveau des gènes sont définies dans le cadre de l'épigénèse probabiliste de Gottlieb (Gottlieb, 2007), qui souligne les interactions entre l'expérience et l'expression des gènes. L'activité des gènes n'est pas perçue comme la stricte mise en œuvre d'un programme, mais comme la résultante d'une activité régulée par l'environnement interne et externe. Le neuroconstructivisme considère également les contraintes qui agissent sur les représentations mentales au niveau cellulaire et seraient perceptibles même dans les premiers stades du développement fœtal. Le développement d'une cellule isolée est en effet influencé par les interactions moléculaires avec ses cellules voisines. Par la suite, l'activité neuronale (spontanée, ou dépendante d'une expérience sensorielle) influence de façon importante la formation des réseaux neuronaux, en étant à la fois responsable de l'élaboration progressive des modèles de connexion neuronales et de leur potentialisation ou de leur inhibition.

Une complexité progressive des représentations mentales est alors construite en adaptant les contraintes qui proviennent des structures neuronales à l'expérience de l'individu (modèles d'activation neuronale).

### **2.1.2. Niveau cérébral (Embrainment)**

A l'inverse des perspectives modulaires du développement, le développement cérébral, tant sur le plan anatomique que fonctionnel, est considéré par les neuroconstructivistes comme fortement contraint par le développement des régions du cerveau. Un rôle majeur est donné aux interactions entre régions cérébrales et avec l'environnement au cours du développement. Ce point de vue a donné lieu à un cadre théorique à part entière, formulé par Johnson dans les années 2000 : la Théorie de la Spécialisation Interactive (TSI) (M. H. Johnson, 2000 ; 2001). La TSI est conceptualisée autour de deux notions clés : la spécialisation et l'interactivité.

Selon la TSI, des changements dans les propriétés de réponse des différentes régions corticales se produisent au cours du développement à mesure de leurs interactions et de leurs rivalités (principe de compétition). Si initialement les régions corticales ont des fonctionnalités peu définies et larges, et sont potentiellement activées par une large gamme de stimuli, les interactions dépendantes de l'activité entre les régions vont restreindre leur fonction et leurs propriétés de réponses, limitant de ce fait leur activité. C'est en ce sens qu'est expliquée la spécialisation de certaines régions corticales au cours du développement : chaque réseau et population de neurones se spécialise progressivement dans une fonction, à mesure de ses interactions avec l'environnement, gagnant en efficacité et perdant en plasticité. Les propriétés de réponses d'une région corticale sont en partie déterminées par ses paramètres de connectivité aux autres régions et par leurs propres connectivités fonctionnelles. La TSI envisage donc l'émergence des nouvelles compétences comportementales durant l'enfance, non pas comme le début d'une activité dans une ou plusieurs régions corticales, mais comme associée aux changements d'activité de différents réseaux neuronaux.

De ces deux notions fondatrices de sa théorie, Johnson pose des hypothèses prédictives (M. H. Johnson, 2011). Les hypothèses en lien avec le concept de spécialisation prédisent la sélectivité croissante des patterns de réponses cérébrales au cours du développement (S1), la réduction de l'activité cérébrale liée à la spécialisation de ces propriétés de réponses (S2), une corrélation entre ces deux hypothèses (S3), ainsi qu'une corrélation négative entre la plasticité et la sélectivité (S4). Les hypothèses liées au concept d'interactivité prédisent quant à elles que les changements développementaux (cognitifs ou comportementaux) seront accompagnés de changements dans de multiples régions corticales (I1), que les notions de sélectivité et de spécialisation s'appliquent autant aux réseaux qu'aux régions corticales (I2), et enfin que la spécialisation des différentes régions sera façonnée par leur implication dans un ou plusieurs réseaux fonctionnels (I3).

### **2.1.3. Niveau corporel (Embodiment)**

Le neuroconstructivisme considère également le corps comme une contrainte à part entière dans la mesure où l'esprit émerge du cerveau qui existe dans un corps. Tout d'abord, le corps agit comme un filtre vis-à-vis des informations qui proviennent de l'environnement, les facteurs

d'activation neuronale étant fonction des entrées sensorielles. De ce fait, le fonctionnement même des organes sensoriels contraint fortement la construction des représentations dans le cerveau qui sont sous-tendues par les activations neuronales. Le corps n'est toutefois pas uniquement perçu comme un filtre par les partisans du neuroconstructivisme, puisqu'il constitue également un moyen de manipuler l'environnement et de générer de nouvelles entrées et expériences sensorielles, qui vont à leur tour engendrer une modification des réseaux neuronaux et la construction de représentations plus complexes. Ce processus développemental de pro-activité est un aspect central de la perspective neuroconstructiviste du développement cognitif, qui rejoint en ce point l'approche constructiviste de Piaget. L'enfant apprend en manipulant et en sélectionnant les expériences de son environnement. Le neuroconstructivisme dépasse cependant l'approche Piagétienne puisqu'il considère également l'augmentation des interactions entre l'environnement et l'individu, permise par l'augmentation des connaissances de l'enfant qui manipule son environnement.

#### **2.1.4. Niveau social (Ensocialment)**

L'environnement social dans lequel l'enfant évolue contraint l'émergence des représentations mentales en modulant les types et la nature des expériences que l'enfant éprouve (Thomas & Baughman, 2014). Si les interactions au début de la vie sont limitées à l'écologie familiale, l'enfant au cours de son développement complexifie ses expériences au travers d'interactions avec d'autres milieux (école, loisirs, etc.). Les neuroconstructivistes considèrent donc le rôle des processus interactionnels entre l'individu et ses caractéristiques, et l'environnement social évolutif sur le développement des représentations mentales.

Il apparaît donc dans ce cadre neuroconstructiviste que les contraintes qui agissent sur le développement des patterns d'activations neuronales, donc des représentations mentales, sont diverses et de plusieurs niveaux. Une telle conception du développement cognitif donne une place centrale à l'étude du développement et du fonctionnement cérébral pour expliquer les changements cognitifs et pourrait être assimilée à du réductionnisme. Les neuroconstructivistes se préservent d'une telle assimilation en mettant en relation les différents niveaux d'observation de façon cohérente et explicative. Chacun de ces niveaux de contrainte n'est pas à considérer isolément mais en interaction dynamique. Chacun interfère à sa façon

dans la construction des représentations mentales. Le développement neuronal lui-même dépend de l'activité neuronale provoquée par l'expérience, qui peut conduire à des changements dans l'expression des gènes. Les changements dépendant de l'expérience ne se produisent pas uniquement dans la formation des réseaux au sein d'une région, mais également dans les réseaux entre les régions. Enfin, les auteurs soulignent que les interactions avec l'environnement social ont des effets tant sur le développement neuronal que sur l'expression des gènes. Dans ce cadre du développement cognitif, ce sont donc l'ensemble des contraintes qui créent un réseau interactif, construisent les structures neuronales, et forment la base des représentations mentales.

## **2.2. Temporalité des représentations et trajectoire développementale**

A partir de ces contraintes qui opèrent sur le développement des structures cérébrales, Mareschal et ses collègues proposent des principes qui caractérisent l'émergence des représentations (Mareschal, 2007a; Sirois & Mareschal, 2002), comme la dépendance contextuelle, à tous les niveaux d'analyse. La mise en forme des structures neuronales qui donnent lieu aux représentations mentales dépend fortement du contexte (physiologique, cérébral, environnemental, social, *etc.*) dans lequel ces structures se développent. De plus, des mécanismes de compétition, de coopération, et de chronotopie interviendraient dans les processus qui façonnent les représentations mentales (Figure 3). La compétition entraîne la spécialisation des composants d'un système sur différents aspects du processus et permet la constitution de représentations minimales stables. La coopération engendre l'intégration de composants distincts, qui permettent de réutiliser des connaissances existantes, et permet une efficacité globale en coordonnant des fonctions qui bien que spécifiques, sont reliées entre-elles (Thomas & Baughman, 2014). La chronotopie renvoie à la dynamique temporelle dans laquelle le principe de dépendance contextuelle contraint l'émergence des représentations : des événements se produisent à un moment donné et dans un contexte temporalisé (par exemple l'expression des gènes).

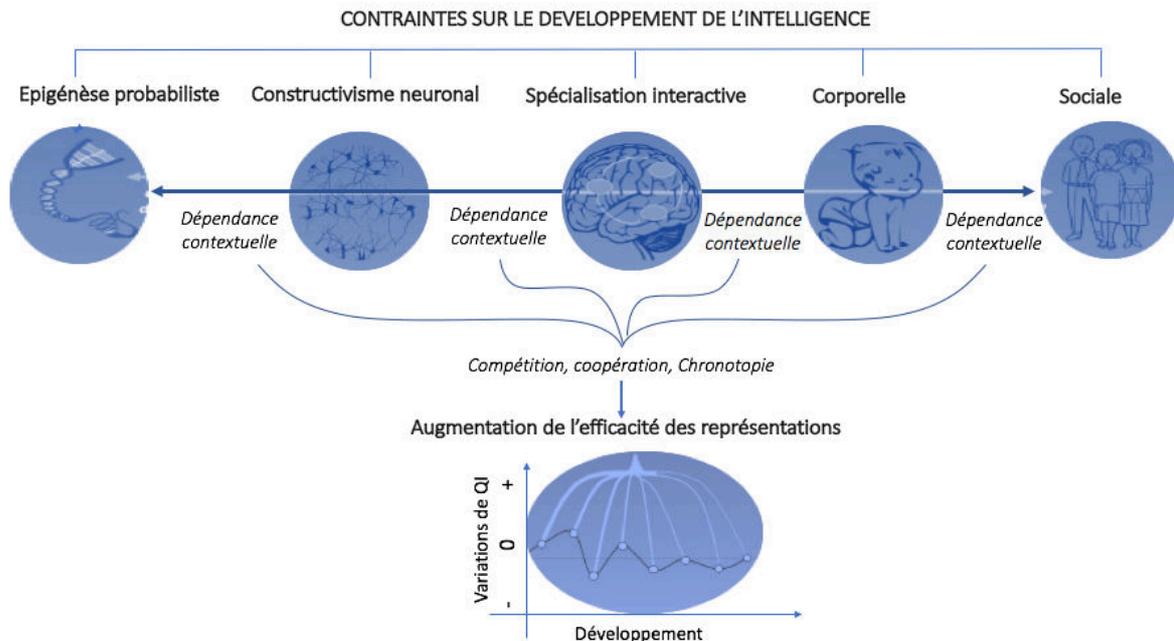


Figure 3 : Schéma des contraintes multiples qui interagissent et influencent le développement de la construction de représentations mentales efficaces.

Adapté de Rinaldi & Karmiloff-smith, 2017

Selon la perspective neuroconstructiviste, ces mécanismes produisent une trajectoire développementale qui est déterminée tout au long de son déroulement par les exigences immédiates de l'environnement et non par une convergence basée sur les objectifs d'un état adulte à atteindre. De cette conception de la trajectoire développementale découle un dernier concept essentiel à cette théorie : les représentations partielles. C'est à dire que toute nouvelle représentation doit uniquement être suffisamment puissante pour améliorer les performances dans le contexte développemental actuel. Le cerveau ne construit pas des représentations centrales, parfaitement détaillées et singulières de l'environnement mais des représentations partielles fragmentées et réparties au travers d'un large éventail de régions cérébrales.

### 3. Un cadre explicatif du développement typique et atypique

Les trajectoires de développement sont donc déterminées par les contraintes qui opèrent à de nombreux niveaux sur la construction des représentations mentales, dès la conception. Cette perspective offre une vision unifiée et intégrative du développement typique et atypique puisque la variabilité des contraintes considérées peut aboutir à une modification des trajectoires développementales. Le neuroconstructivisme apparaît alors comme un cadre pertinent pour

l'explication des différences individuelles et le développement normal ou atypique (Thomas & Baughman, 2014).

Dès 1998, Karmiloff-Smith propose que les troubles du développement pourraient (et devraient) être compris au travers des contraintes altérées qui orientent le développement en dehors de sa trajectoire typique (Karmiloff, 1998). En s'appuyant sur ses travaux sur le Syndrome de Williams<sup>1</sup>, Karmiloff-Smith contribue à repenser les troubles du développement en remettant en cause les descriptions traditionnelles de ces pathologies calquées sur des modèles neuropsychologiques adultes, décrits en termes de dissociations phénotypiques. Plutôt que d'envisager qu'une personne atteinte d'un trouble génétique a un cerveau composé de modules intacts et d'autres préservés, Karmiloff-Smith et ses collègues envisagent qu'un développement cérébral atypique, depuis l'embryogénèse puis lors du développement post-natal, peut aboutir à des déficiences diffuses dans l'ensemble du cerveau et non dans une zone précise et délimitée (Karmiloff-smith & Thomas, 2005). Pour exemple, si le syndrome de Williams a été décrit en termes de fonctions affectées (telles que les compétences spatiales et numériques) et de fonctions préservées (l'interaction sociale et le traitement des visages), un réexamen de ces fonctions apparemment épargnées montre des différences subtiles mais réelles avec les sujets témoins (Karmiloff-smith & Thomas, 2005) .

Cette perspective neuroconstructiviste modifie de façon considérable la façon dont le développement atypique est considéré. Plutôt que de chercher à identifier un module qui serait endommagé, les tenants de cette théorie soulignent l'importance de chercher des effets plus subtils au sein des différentes fonctions aux performances apparemment préservées mais dont le fonctionnement sous-jacent peut être atypique. Les neuroconstructivistes encouragent les chercheurs à questionner la notion selon laquelle une compétence préservée dans un développement atypique est nécessairement permise par les mêmes processus qui mettent en œuvre cette compétence dans un développement typique. En effet, considérer des contraintes multiples du niveau génétique à environnemental sur le développement cognitif implique qu'un comportement « typique », préservé dans un trouble du développement, puisse être sous-tendu

---

<sup>1</sup> Le syndrome de Williams est une maladie génétique associant une dysmorphie du visage, une cardiopathie (dans 70% des cas), un retard mental (quotient intellectuel entre 55 et 60), et un comportement très spécifique. Il est dû à une micro-délétion au niveau du chromosome 7.

par des réseaux cérébraux atypiques (Karmiloff, 1998). Les neuroconstructivistes étendent d'ailleurs la notion de plasticité cérébrale, souvent réservée à la réponse du système face aux dommages cérébraux, au développement typique et atypique dès le début de la gestation d'un individu (Karmiloff-smith, 2009a).

Les troubles du développement peuvent donc être envisagés d'une part comme un objectif d'application par les neurosciences développementales, mais également comme un modèle de développement et le moyen d'illustrer la façon dont les contraintes opèrent à tous les niveaux (génétique, neuronal, comportemental, social), pour façonner une trajectoire. L'étude des troubles du développement est de ce fait déterminante pour reconnaître et mettre à jour la nature et les mécanismes d'action de ces contraintes.

Les psychologues devraient être particulièrement sensibles à cette vision neuroconstructiviste du développement pathologique, et considérer plus fortement les influences environnementales sur le développement, puisque ce sont sur ces influences qu'ils s'appuient et travaillent pour favoriser l'adaptation des enfants qu'ils prennent en charge. L'approche neuroconstructiviste partage d'ailleurs des fondements similaires à l'approche développementale des phénomènes psychopathologiques (dont les fondements ont été présentés par Cicchetti, 1984), qui considère que les processus qui médiatisent le développement sont communs à toutes les formes de trajectoires. Les études du développement normal et troublé peuvent de ce fait s'enrichir mutuellement et être appréhendées dans des cadres théoriques partagés. Le cadre neuroconstructiviste permet cette liaison, puisqu'il considère le développement (atypique ou typique) comme une adaptation à de multiples contraintes en interaction dès la période prénatale. Les contraintes environnementales en particulier, agissent très fortement sur le développement dès cette période, en opérant sur un cerveau dont la plasticité est maximale du fait de la non-spécialisation initiale que met en avant la TSI (M. H. Johnson, 2000). Les études en neurosciences développementales qui attestent de cette influence sont désormais nombreuses. L'environnement prénatal peut influencer positivement le développement (par exemple, il est possible d'observer à la naissance un traitement privilégié des informations auditives perçues in utero (Partanen et al., 2013)). Il peut également l'altérer, par exemple, le stress maternel pendant la gestation augmente les volumes des structures amygdaliennes, qui sont corrélés avec des troubles affectifs pendant l'enfance (Buss et al., 2012) ; ou encore, l'exposition in utero à des pesticides altère le développement

structurel cérébral, et les niveaux de quotient intellectuel (Rauh et al., 2012). La qualité des facteurs précoces durant les périodes prénatale et néonatale a donc un rôle majeur dans le développement puisqu'elles ont une influence plus diffuse sur le cerveau. Leurs effets sur la trajectoire développementale pourraient donc être plus importants, et la qualité des facteurs environnementaux doit recevoir un intérêt et une vigilance accrus.

A la lumière de ce cadre neuroconstructiviste, il apparaît que l'étude du développement perceptif et cognitif précoce pourrait fournir des informations cruciales pour la compréhension des trajectoires développementales, notamment atypiques. La grande susceptibilité du cerveau en période périnatale, associée à des facteurs de risques nombreux, en fait une période très pertinente pour étudier l'influence de l'environnement sur le développement neurocomportemental. Un événement fréquent et risqué de cette période est la naissance prématurée. La prématurée induit en effet une discontinuité transnatale qui modifie les contraintes qui opèrent sur le développement, et peut altérer la trajectoire développementale. Les enfants nés prématurés ont une plus grande vulnérabilité aux troubles neurodéveloppementaux (Bhutta et al., 2002 ; S. Johnson & Marlow, 2011 ; Leavey, Zwaigenbaum, Heavner, & Burstyn, 2013). L'influence précoce de leur environnement sensoriel et le stress qui y est associé, sont principalement mis en cause dans le développement de ces troubles. Le neuroconstructivisme nous semble donc être un cadre de compréhension pertinent de ces difficultés, mais également pour conceptualiser les remédiations qui peuvent être proposée dès le début de leur vie, en considérant l'ensemble des contraintes qui façonnent le développement. Il permet en effet de donner l'importance nécessaire aux expériences sensorielles. Celles qui influencent négativement le développement de ces nouveau-nés prématurés, en agissant sur leur système nerveux encore immature, font l'objet de nombreuses études. Toutefois, si l'impact négatif de l'environnement néonatal doit nécessairement être considéré, il faut également exploiter la plasticité initiale du cerveau de ces nouveau-nés pour leur proposer dès la période néonatale des remédiations, notamment sensorielles, dont les bénéfices sur le développement neurocomportemental pourraient être optimisés par cette plasticité (D'Agata et al., 2017). La prématurité semble une issue importante pour considérer des interventions précoces, basées sur leurs capacités perceptives et cognitives, dont les enjeux sont de santé publique.

**Encadré 1, résumé du Chapitre I**

L'histoire de la psychologie du développement a été marquée par des bouleversements dans la façon d'appréhender et de théoriser le développement cognitif. Si la conception constructiviste Piagétienne a longtemps dominé, ses hypothèses explicatives de la construction des fonctions cognitives furent également vivement critiquées. Les innéistes ont contribué au déclin de sa théorie, en mettant en doute à la fois sa méthode et sa conception d'un modèle général du développement. Avec l'emploi de nouvelles méthodes expérimentales qui ont mis en avant des compétences cognitives bien plus précoces que Piaget ne le pensait, les innéistes ont défendu la notion de structures cognitives préformées.

Parallèlement à ces nouvelles méthodes expérimentales et visions du développement cognitif, d'importants progrès dans les outils d'imagerie ont permis d'étudier davantage le développement du cerveau et son fonctionnement. C'est dans ce contexte qu'a émergé le neuroconstructivisme dans les années 1990, qui, insatisfait de la position dominante des visions nativistes et modulaires de la cognition, a proposé une approche alternative et développementale des fonctions cognitives. Le neuroconstructivisme postule que les trajectoires de développement sont déterminées par les contraintes qui opèrent à de nombreux niveaux (génétique, neuronal, comportemental, social) sur la construction des représentations mentales reposant sur les patterns d'activations neuronales). La compréhension du développement cognitif implique donc nécessairement la compréhension des substrats neuronaux qui soutiennent ces représentations mentales. Le développement de ces systèmes neuronaux est fortement contraint par des facteurs intrinsèques et extrinsèques dès la conception de l'individu.

Cette perspective neuroconstructiviste du développement cognitif, qui prend en compte la variabilité des contraintes qui peuvent modifier une trajectoire développementale, permet une vision unifiée et intégrative du développement typique et atypique. Elle envisage les troubles du développement comme une illustration de la façon dont les contraintes opèrent à tous les niveaux, même très précocement, pour façonner le développement cognitif. Ainsi, ce cadre théorique apparaît pertinent pour comprendre l'influence des expériences sensorielles précoces sur le développement neurocomportemental de populations qui évoluent dans un environnement particulier, tels que les nouveau-nés prématurés. Par ailleurs, ces nouveau-nés prématurés paraissent un modèle unique pour étudier l'effet de différents facteurs sur le tout début des trajectoires développementales telles que conceptualisées par le neuroconstructivisme.

# Chapitre II : Le développement à l'épreuve de la prématurité

---

La prématurité est un facteur de risque développemental à part entière. Depuis plusieurs décennies, elle mobilise des professionnels médicaux et paramédicaux, afin de prendre en charge ces nouveau-nés dont la gestation s'est arrêtée trop tôt. Cette situation développementale atypique mobilise également un nombre important de chercheurs et de cliniciens qui tentent d'identifier les causes de ces naissances prématurées et leurs conséquences sur le développement. Dans ce second chapitre, nous définirons la prématurité, son incidence mondiale et nationale, ainsi que les causes de ces naissances survenues avant terme. Nous expliciterons dans un second temps le risque développemental que constituent ces naissances en abordant les comorbidités associées à la prématurité. Nous centrerons plus particulièrement nos propos sur les profils sensoriels atypiques et les troubles neurodéveloppementaux qui, bien que fréquemment rapportés chez les anciens prématurés, sont moins souvent détaillés lorsque les conséquences à long terme de la prématurité sont abordées.

## 1. Présentation de la prématurité

### 1.1. Définitions

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prématurité caractérise toute naissance qui survient à moins de 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues (*i.e.* avant le début du 9<sup>ème</sup> mois de grossesse), définies par le premier jour des dernières règles. Les semaines d'aménorrhée caractérisent la durée de gestation in-utero et permettent de déterminer l'âge gestationnel d'un enfant. Ce dernier peut également être exprimé en termes de semaines de grossesse, comptabilisées à partir du début de la gestation - lors la fécondation de l'ovule - qui se produit environ 14 jours après le premier jour des dernières règles. Toutefois, la dernière période de menstruation étant plus facilement identifiable que la fécondation, les praticiens expriment l'âge gestationnel en semaines d'aménorrhée qui correspond à l'âge depuis la

conception, auquel s'ajoutent les deux semaines de pré-conception (pour une équivalence des semaines de grossesse et des semaines d'aménorrhée, voir la figure 4).

#### 1er trimestre de grossesse

<b>Semaine d'aménorrhée – SA</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
Semaine de grossesse – SG	-	-	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Mois de grossesse	-	-	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3

#### 2ème trimestre de grossesse

<b>Semaine d'aménorrhée – SA</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>
Semaine de grossesse – SG	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Mois de grossesse	4	4	4	4	5	5	5	5	5	6	6	6	6

#### 3ème trimestre de grossesse

<b>Semaine d'aménorrhée – SA</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>41</b>
Semaine de grossesse – SG	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Mois de grossesse	7	7	7	7	8	8	8	8	9	9	9	9	9

**Figure 4 : Équivalence des semaines d'aménorrhée (SA) en semaines de grossesse (SG) et mois de grossesse**

Selon la terminologie employée pour aborder la durée de gestation, un décalage de deux semaines est observé en faveur de l'expression en semaine d'aménorrhée qui prend en compte la préconception.

Pour aborder la prématurité, nous parlerons en termes d'âge gestationnel, exprimé en SA ; d'âge chronologique et d'âge gestationnel corrigé. L'âge chronologique (AC), exprimé en jours, correspond à l'âge réel ou post-natal du nouveau-né à un instant t. Calculé à partir du jour de l'accouchement, il permet de rendre compte de l'expérience de vie extra-utérine du bébé. L'âge gestationnel corrigé (AGc), exprimé en SA, est quant à lui une mesure d'âge incontournable au cours de l'hospitalisation d'un nouveau-né prématuré. Il correspond à l'addition de l'âge gestationnel à la naissance et de l'âge chronologique et permet d'avoir des repères développementaux communs pour tous les nouveau-nés prématurés, qui prennent en compte le développement biologique et cérébral de ces patients. Une fois l'âge du terme atteint, l'âge corrigé se substitue à l'âge gestationnel corrigé. Il est calculé en fonction de la date théorique de naissance (41 SA) duquel sont soustraites les semaines de prématurité, et est utilisé jusqu'aux 2 ans de l'enfant né prématuré.

On distingue quatre groupes de prématurité, échelonnés en fonction de l'âge gestationnel à la naissance (de 22 SA à 37 SA), et donc du degré de sévérité de la prématurité (tableau 1).

		Âge gestationnel (SA + Jours)
	Naissance avortée	< 22 SA
Prématurité	Prématurité extrême	22 SA à 27 SA + 6 j
	Prématurité sévère	28 SA à 31 SA+ 6 j
	Prématurité modérée	32 SA à 33 SA +6 j
	Prématurité tardive	34 SA à 36 SA + 6j
	Naissance à terme	37 SA à 41 SA

Tableau 1 : Distinction des degrés de prématurité en fonction de l'âge gestationnel à la naissance, exprimé en semaines d'aménorrhée (SA) et en jours (j).

La borne inférieure de la prématurité est établie en fonction de la limite de viabilité issue des recommandations de l'OMS. Jusqu'en 1975, cette limite était de 1000g et/ou 28 semaines d'âge gestationnel. Après cette date, la limite de viabilité a été abaissée. Est désormais considérée comme naissance vivante toute « expulsion ou l'extraction complète du corps de la mère d'un produit de conception pesant au moins 500 g (ou un âge gestationnel de 22 semaines) qui, après cette séparation, respire ou manifeste tout autre signe de vie, tel que battement de cœur, pulsation du cordon ombilical ou contraction effective d'un muscle soumis à l'action de la volonté [...] » (OMS, 1977). À ce sujet, le collège national des gynécologues et obstétriciens soulignait en 2000 que cette limite inférieure concerne davantage la vitalité (présence de signes de vie à la naissance) que la viabilité (présence de conditions anatomiques et physiologiques indispensables à une certaine durée de vie et de moyens thérapeutiques susceptibles de s'y substituer le temps de leur maturation). En tous les cas, toute naissance qui survient avant le terme de 22 SA ou implique un poids de naissance inférieur à 500 grammes est considérée comme avortée.

Les groupes de prématurité, quant à eux, sont fondés sur les risques associés au degré de prématurité tels que le taux de mortalité, la morbidité néonatale et les séquelles ultérieures. Ces risques sont corrélés aux quatre groupes et inversement proportionnels à l'âge gestationnel de naissance. La prématurité extrême concerne 5% de ces naissances avant terme, la prématurité sévère et moyenne concernent elles, respectivement 15 et 20 % des naissances, tandis que la prématurité tardive concerne 60% des naissances prématurées {Goldenberg:2008gr}. S'il existe un lien évident entre le poids de naissance et le niveau de prématurité, un nouveau-né qui présente un petit poids de naissance (considéré comme tel pour

un poids < 2500g), n'est pas forcément né prématurément. Ceci est particulièrement vrai pour les pays en voie de développement où la proportion d'enfant nés à terme et dont le poids est inférieur à 2500g est plus élevée en raison de la plus grande prévalence de malnutrition. De la même façon que pour les degrés de prématurité, les petits poids de naissances peuvent être sous-divisés en trois catégories allant des petits poids de naissance (<2500g), aux extrêmes petits poids de naissance (<1000g), en passant par les très petits poids de naissance (<1500g).

## 1.2. La prématurité en chiffres

L'incidence croissante de la prématurité l'a poussée au premier plan des préoccupations médicales néonatales. Véritable enjeu de santé publique, elle est la première cause de décès chez les nouveau-nés (*i.e.* dans les 4 premières semaines de vie), et constitue désormais la seconde cause de mortalité chez les enfants âgés de moins de 5 ans après la pneumonie (L. Liu et al., 2012). L'OMS dans son dernier rapport de 2012 (*Born too soon*), qui s'appuie sur les travaux épidémiologiques de Blencowe et collaborateurs, (2012) rapporte qu'en 2010, 15 millions d'enfants sont nés prématurément, soit 11,1% des naissances vivantes dans le monde. Le rapport de l'OMS permet d'avoir une vision d'ensemble de l'incidence mondiale de la prématurité, mais il permet également de souligner les fortes variations du nombre de naissances prématurées en fonction des pays (Figure 5). Au sein des 184 pays pour lesquels des données épidémiologiques sont disponibles, le taux varie de 5% (dans plusieurs pays européens) à 18% (dans certains pays d'Afrique) (OMS, 2012).

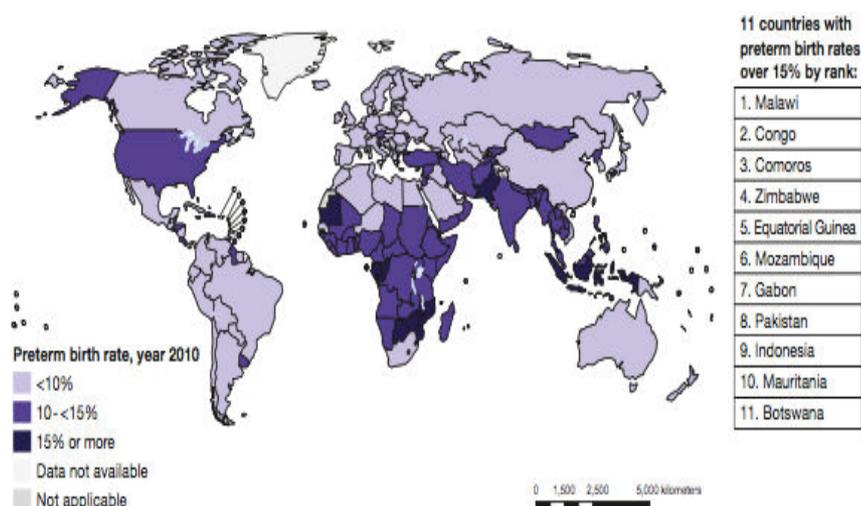


Figure 5 : Taux estimés de naissances prématurées par pays en 2010.  
Issus du rapport de l'OMS de 2012

Plus de 60%, soit près de 9 millions, des naissances prématurées par an dans le monde proviennent de pays d'Asie du Sud et d'Afrique Subsaharienne, où 52% des accouchements vivants mondiaux surviennent. La situation économique peut en partie expliquer les disparités observées dans les taux de naissance avant terme, mais les pays développés sont eux aussi fortement touchés par la prématurité. Aux Etats-Unis, 12% des naissances vivantes surviennent avant le terme, ce qui les place au 6<sup>ème</sup> rang des pays avec le plus grand nombre de naissances prématurées. L'origine ethnique semble également influencer la prévalence de naissances avant terme puisqu'aux États-Unis et au Royaume-Uni, les femmes afro-américaines et afro-caribéennes sont exposées à un risque plus important d'accouchement avant terme (entre 16 et 18% chez ces femmes, contre 5 à 9% pour les femmes caucasiennes) (Fiscella, 1996 ; Goldenberg et al., 1996).

Dans les régions où les données sont fiables, la prématurité ne cesse d'augmenter. Le taux mondial s'est en effet élevé d'environ 14% depuis 1990. Sur les 65 pays dont les tendances temporelles ont pu être estimées par Blencowe et collaborateurs (2012), seuls la Croatie, l'Équateur et l'Estonie ont vu leur taux de naissances prématurées diminuer entre 1990 et 2010. La France n'est pas épargnée puisque le nombre de naissances prématurées a augmenté de plus de 20% au cours des 20 dernières années : 45 000 bébés étaient touchés par la prématurité en 1995, 65 000 par an le sont désormais. Le dernier rapport de 2017 de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) indique qu'en 2014, selon les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI), 7,3% des enfants sont nés à moins de 37 semaines de gestation en France. La répartition par âge gestationnel demeure relativement stable entre 2011 et 2014. Les taux de naissance prématurés les plus importants se situent aux âges gestationnels les plus proches du terme (Tableau 2).

	2011	2012	2013	2014
< 28 SA	0,4	0,3	0,3	0,3
28 à 31 SA	0,7	0,7	0,7	0,7
32 SA	0,4	0,4	0,4	0,4
33 SA	0,5	0,6	0,5	0,5
34 SA	0,9	0,9	0,9	0,9
35 SA	1,5	1,5	1,5	1,5
36 SA	2,8	2,9	2,9	2,9
37 SA	6,4	6,6	6,5	6,5
38 SA	15,5	16,0	15,7	15,6
39 SA	26,6	27,1	26,6	26,8
40 SA	26,6	26,2	26,2	26,2
41 SA	16,9	15,9	16,8	16,8
≥ 42 SA	0,9	1,0	0,9	0,9
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

Tableau 2 : Répartition des nouveau-nés selon leur âge gestationnel (en %) en France de 2011 à 2014.  
Issu du rapport 2017 de la DRESS

De grandes disparités sont également observables au sein même des régions et départements français puisque le taux de prématurité varie du simple au double entre certaines régions de Métropole et d'Outre-Mer, et affecte par exemple 6,2 % des naissances du Pays de la Loire contre 13% en Guyane. En Basse-Normandie, sur les 15 298 naissances vivantes comptabilisées en 2015, 7,4 % sont survenues avant 37 semaines de gestation.

### 1.3. Né trop tôt, pourquoi ?

Les explications avancées concernant cette augmentation massive de la prématurité sont d'ordre sociétal et médical. L'âge maternel ne cesse d'augmenter depuis les années 1980 (Khoshnood & Bouvier-Colle, 2008), ce qui peut en partie être expliqué par l'évolution sociétale des dernières décennies. L'accès aux longues études pour les femmes est démocratisé, et elles attendent d'avoir une stabilité professionnelle avant de procréer. Le nombre de femmes travaillant pendant leur grossesse est d'ailleurs également en augmentation. Or l'âge maternel (inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans) peut jouer un rôle dans la survenue d'un accouchement prématuré (Ancel, 2000).

Parallèlement aux évolutions sociétales, les dernières années ont permis des avancées médicales considérables, permettant une augmentation du recours à la procréation médicalement assistée (PMA). Lors de PMA, le risque de naissance prématurée est accru du fait des gestations souvent multiples (Wisborg, Ingerslev, & Henriksen, 2010). De plus, si le taux de survie augmente nécessairement à mesure qu'augmente l'âge gestationnel à la naissance, allant

de 0% à 22 SA à 99 % à 34 SA (Larroque, Delobel, Arnaud, & Marchand, 2008), la réanimation de nouveau-nés de plus en plus jeunes associée à ces progrès médicaux a conduit à une augmentation de 25% du nombre de grands prématurés qui survivent (Ancel, 2009). Les enquêtes nationales menées à partir des années 1990 sur des échantillons représentatifs et de grande taille d'enfants prématurés permettent d'évaluer cette évolution de la survie (*i.e.* sortie vivante du service de Néonatalogie) de ces nouveau-nés. L'étude EIPAGE 2 (étude Epidémiologique sur les Petits Ages GEstationnels) menée dans 25 régions de France en 2011, incluant 6 871 naissances, parmi lesquelles 2 140 naissances extrêmement prématurées (22-26 SA) et 3 374 grands prématurés (27-31 SA), indique que 52% des extrêmes prématurés étaient nés vivants (Ancel et al., 2015). La comparaison de ces données épidémiologiques avec celles de la première étude EIPAGE (Larroque et al., 2004) montre que le taux de survie de ces enfants a augmenté au cours de ces 15 dernières années en France (tableau 4).

AG de Naissance Etude	22- 24 SA	25-26 SA	27-28 SA	29-31 SA
EIPAGE 1	15 %	53 %	75 %	93 %
EIPAGE 2	17 %	69 %	86 %	96 %

**Tableau 3 : L'évolution du taux de survie par tranche d'âge gestationnel de naissance au cours des deux études EIPAGE, portant sur les naissances de 1997 et 2011.**

Les âges gestationnels sont exprimés en SA, les taux de survie sont exprimés en pourcentage (%).

L'étude de suivi de cohorte menée au Royaume-Uni (EPICure 2) montre également une amélioration significative du taux de survie des enfants nés extrêmes prématurés par rapport à la première étude datant de 1995 (EPICure 1) passant de 40% à 53% (Costeloe et al., 2012).

Si les évolutions sociétales et médicales peuvent expliquer l'augmentation du nombre de naissances prématurées, deux femmes sur trois n'auront jamais connaissance de la cause de la naissance prématurée de leur(s) enfant(s). Ceci est lié en partie à la multitude de facteurs, souvent intriqués, qui peuvent aboutir à un accouchement prématuré. Ils peuvent être maternels, socio-économiques, foetaux ou encore obstétricaux (pour une revue complète, voir Goldenberg et al, 2008). Les gestations multiples par exemple - qui ne représentent que 2 à 3% des nouveau-nés - présentent un risque important d'accouchement prématuré et entraînent 15

à 20% de toutes les naissances prématurées. Si près de 60% des jumeaux naissent avant terme, presque toutes les gestations multiples plus élevées entraînent un accouchement prématuré (Romero et al., 2006). En France, elles constituent à elles seules 51.4% des naissances prématurées, contre 5,7% des naissances uniques (tableau 4).

Type de naissance	Taux de prématurité selon l'âge gestationnel		
	22 à 36 SA	37 SA ou plus	Total
Naissance unique	5,7	94,3	100,0
Naissance multiple	51,4	48,6	100,0
Total	7,3	92,7	100,0

Tableau 4 : Répartition (%) des nouveau-nés selon l'âge gestationnel et la pluralité en France en 2014.

Répartition concernant l'ensemble des naissances vivantes sur la France entière. Issu du rapport 2017 de la DRESS

Mercer et collaborateurs (1999), indiquent par ailleurs que les femmes qui accouchent prématurément ont un risque de 2 à 5 fois plus élevé au cours de leur prochaine grossesse d'accoucher avant le terme. Ce risque étant inversement lié à l'âge gestationnel de la précédente naissance prématurée (Mercer et al., 1999). D'autres nombreux facteurs médicaux et obstétricaux peuvent entraîner une naissance prématurée. De façon non exhaustive, nous pouvons citer les saignements vaginaux, causés par le décollement placentaire ou un placenta prævia<sup>2</sup>, les volumes extrêmes de liquide amniotique (hydramnios), ou encore des troubles médicaux maternels tels que le diabète ou l'hypertension. Chez le fœtus, des malformations congénitales ou chromosomiques, ou encore une infection peuvent également écourter sa gestation et le faire naître avant terme.

Les facteurs socio-économiques jouent également un rôle dans la survenue d'un accouchement prématuré. Le niveau de stress élevé auquel peuvent être soumises les mères, que ce dernier soit psychologique ou social (conditions de vie difficile, difficultés matérielles, etc.), double le risque d'accoucher prématurément (Copper et al., 1996 ; Goldenberg, Culhane, Iams, & Romero, 2008). Concernant les comportements maternels, la consommation de drogues, qu'elles soient licites (alcool, tabac), ou illicites (substances psycho-actives), interagit avec les facteurs précédemment cités et augmente le risque de survenue d'un accouchement

<sup>2</sup> Anomalie d'insertion du placenta, situé trop bas dans l'utérus

prématuré (Badlissi, Guillemette, & Fadin, 2001 ; Cayol, Corcos, Clervoy, & Sperenza, 2000 ; Toutain et al., 2010).

Il convient enfin de distinguer les accouchements prématurés en fonction leur nature provoquée ou spontanée. Goldenberg et collaborateurs (2008) proposent une distinction des types d'accouchements en fonction des précurseurs obstétricaux qui conduisent à une naissance prématurée. L'accouchement peut être provoqué par décision du corps médical pour des indications maternelles (par exemple, hémorragies, pré-éclampsie) ou fœtales (par exemple, retard de Croissance intra-utérin (RCIU), souffrance fœtale), soit par césarienne, soit par le déclenchement d'un accouchement par voie basse. Dans ce contexte, la prématurité est induite, ce qui représente 30 à 35% des naissances prématurées. Les naissances qui résultent d'une mise en travail spontané ou d'une rupture prématurée des membranes (que l'accouchement ait lieu par voie basse ou par césarienne) sont désignées comme des naissances prématurées spontanées. Elles représentent respectivement 40 à 45 % et 25 à 30 % de la prématurité totale.

#### **1.4. Implications socio-économiques**

Que la naissance prématurée soit spontanée ou liée à une décision médicale, elle nécessite une prise en charge importante, avec une hospitalisation dans des services de soins hautement spécialisés, qui peut aller de plusieurs jours ou quelques semaines (pour les prématurés nés à un âge gestationnel plus important), à plusieurs mois pour les extrêmes prématurés. En plus de la contribution importante à la mortalité évoquée plus haut, les naissances prématurées représentent 75 % de la morbidité néonatale et augmentent significativement le risque de conséquences à long terme sur le développement neurocomportemental de ces enfants.

La prise en charge précoce de ces enfants implique un coût économique élevé en termes de soins intensifs néonataux qui varie nécessairement en fonction du degré de prématurité du patient. Gilbert et collaborateurs, estiment le coût moyen d'hospitalisation d'un nouveau-né de 25 semaines de gestation à 202 700 \$ , contre 29 800 \$ pour un patient né à 31 SA, et 2 600 \$ pour un prématuré tardif de 36 semaines (Gilbert, Nesbitt, & Danielsen, 2003). En France, le Vice-Président de la commission des affaires économiques estime que le coût total de la prématurité était de 1,5 milliards d'euros en 2014, sans la prise en compte des soins à long terme, également très coûteux. En effet, à cette prise en charge néonatale peuvent s'ajouter des

soins de santé et des besoins éducatifs. Une étude conduite au Royaume-Uni montre que les coûts cumulés des admissions hospitalières au cours des dix premières années de la vie sont deux fois plus élevés pour les enfants nés prématurés que pour leurs pairs nés à terme (Petrou, 2005).

Le coût social est lui incalculable. De nombreuses familles connaissent la perte soudaine d'un bébé prématuré, ou un séjour éprouvant à l'hôpital auprès de leur nouveau-né dans un environnement très médicalisé. La naissance prématurée est donc souvent source de traumatisme pour les parents qui se retrouvent confrontés à une réalité qui contraste avec le fantasme qu'ils avaient de leur enfant durant la grossesse. L'hospitalisation est une épreuve à la fois pour ce nouveau-né arrivé trop tôt et ses parents désarmés face à un univers hospitalier qui semble les priver, ou tout du moins les éloigner de leur parentalité. Chacun doit donc se rencontrer, s'approprier et trouver sa place au sein de ce service médicalisé. Passé le traumatisme initial de la naissance prématurée, ces parents et leur(s) enfant(s) devront apprendre à composer avec la prématurité puisque dans 4 cas sur 10, elle aura des répercussions quotidiennes à court et long terme.

## **2. Un facteur de risque neurodéveloppemental**

Les suivis de cohorte permettent de mieux appréhender les conséquences à long terme de la naissance prématurée. Ces suivis fonctionnent généralement sur un principe de comparaison de la fréquence des troubles chez les enfants nés prématurément et leurs pairs nés à terme. La première étude EPIPAGE indiquait que 40 % enfants nés grands prématurés présentaient un trouble moteur (paralysie cérébrale), un retard intellectuel ou une déficience sensorielle, soit quatre fois plus que les enfants nés à terme (Larroque et al., 2008). L'étude EPIPAGE 2 montre, en comparaison avec les données de la première étude, que la proportion d'enfants qui survit sans morbidité sévère a augmenté de 14% pour les prématurés nés entre la 25<sup>ème</sup> et la 29<sup>ème</sup> semaine et de 6% pour les enfants nés entre 30 et 31 SA (Ancel et al., 2015). Toutefois, force est de constater que le développement de ces enfants nés prématurés est encore bien souvent affecté par la situation développementale atypique créée par sa naissance. Une grande partie des enfants nés avant 30 SA présentent des altérations structurelles cérébrales (réductions des volumes de matières grise et blanche) lorsqu'ils atteignent l'âge du terme (Woodward, Anderson, Austin, Howard, & Inder, 2006). La sévérité de ces altérations structurelles est liée à

l'âge gestationnel de naissance, et prédictive des troubles neurodéveloppementaux fréquemment développés par ces enfants (Inder, Warfield, Wang, Huppi, & Volpe, 2005 ; Woodward et al., 2006). Les conséquences des naissances prématurées plus modérées et tardives qui surviennent entre 32 et 36 SA, pourraient être minimisées, mais il est important de ne pas les sous-estimer. D'une part, ces naissances constituent une part importante des naissances prématurées et sont en grande partie responsables de l'élévation du taux de prématurité (Ancel, 2009). D'autre part, bien que les paralysies cérébrales aient régulièrement baissé au sein de cette tranche d'âge gestationnel depuis les années 1980, elle présente tout de même un risque de séquelles cognitives et de difficultés scolaires important : à 8 ans, 5% des anciens prématurés sont dans des classes spécialisées ou institutionnalisés, contre 1% de leurs pairs nés à terme (Larroque et al., 2008).

La naissance prématurée constitue donc une situation à haut risque développemental. Les troubles associés à la prématurité sont nombreux et touchent diverses sphères du développement (cérébral, moteur, cognitif, émotionnel, sensoriel). Un enfant né avant terme peut présenter une pathologie neurologique associée à sa prématurité (leucomalacie péri-ventriculaire, hémorragies intra-ventriculaires (Saliba, 2015)), des altérations structurelles cérébrales (Woodward et al., 2006), des troubles cognitifs (quotient intellectuel diminué, difficultés d'apprentissage et d'attention, atteintes langagières, etc., pour une revue voir Arpino et al., 2010) ou encore des troubles moteurs ou neuro-moteurs (paralysie cérébrale, troubles d'acquisition de la coordination (Sayeur, 2011)). Notons que ces troubles ne sont pas nécessairement isolés et que des comorbidités existent fréquemment. Le risque de développer un profil sensoriel atypique, principalement dans les modalités visuelle, auditive et tactile est par ailleurs accru au sein de cette population. Un nombre d'études croissant montrent également que les nouveau-nés prématurés ou de très petits poids de naissance ont 3 à 4 fois plus de risques de développer un Trouble du Spectre Autistique (S. Johnson & Marlow, 2011; Leavey, Zwaigenbaum, Heavner, & Burstyn, 2013) ou un Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (Aeby et al., 2015; Galéra & Bouvard, 2014) au cours de leur développement.

## 2.1. Profils sensoriels atypiques

De nombreuses revues sont dédiées aux difficultés cognitives, attentionnelles, comportementales et neurologiques qui sont fréquemment associées à une naissance prématurée (Arpi & Ferrari, 2013 ; Arpino et al., 2010 ; Bhutta et al., 2002 ; Sansavini, Guarini, & Caselli, 2013). Toutefois, les études explorant les différences de traitement sensoriel chez ces sujets sont plus rares (Crozier et al., 2016).

La notion de traitement sensoriel désigne à la façon dont le système nerveux détecte, régule, interprète et répond à l'information sensorielle. Elle apparaît centrale dans les processus cognitifs tels que la mémoire, la perception, l'attention ou encore la planification de l'action (Ahn, Miller, Milberger, & McIntosh, 2004). L'évaluation du traitement sensoriel se fait généralement au travers du questionnaire d'évaluation du profil sensoriel – nourrisson/jeune enfant (Infant/ Toddler Sensory Profile, ITSP) élaboré par Winnie Dunn (2002), qui se fonde sur son modèle théorique du traitement sensoriel (Model of sensory processing, Dunn, 1997). Ce dernier postule que chaque individu a un seuil sensoriel unique pour percevoir et répondre à l'information sensorielle. Ce seuil influencerait nos choix personnels, et se refléterait au quotidien dans nos humeurs, notre tempérament, ainsi que dans la façon dont nous structurons et participons à notre vie (Dunn, 2007). Le modèle du traitement sensoriel considère à la fois le seuil neurologique de l'individu ou sa tendance à répondre aux stimuli sensoriels, et les stratégies de réponses comportementales ou d'autorégulations vis-à-vis du seuil neurologique actuel (figure 6). Un seuil neurologique est considéré comme l'instant où il y a suffisamment d'entrées sensorielles pour provoquer l'activation du système biochimique correspondant (Eeles, Anderson, Brown, Lee, Boyd, Spittle, & Doyle, 2013a). Dunn suggère que ces seuils neurologiques sont sur un continuum allant d'un « seuil neurologique bas », qui fait référence à des situations où très peu d'entrées sensorielles sont nécessaires pour faire réagir le système, à un « seuil neurologique élevé » qui désigne des situations où une plus grande quantité de stimuli est nécessaire avant qu'une réponse ne soit enregistrée.

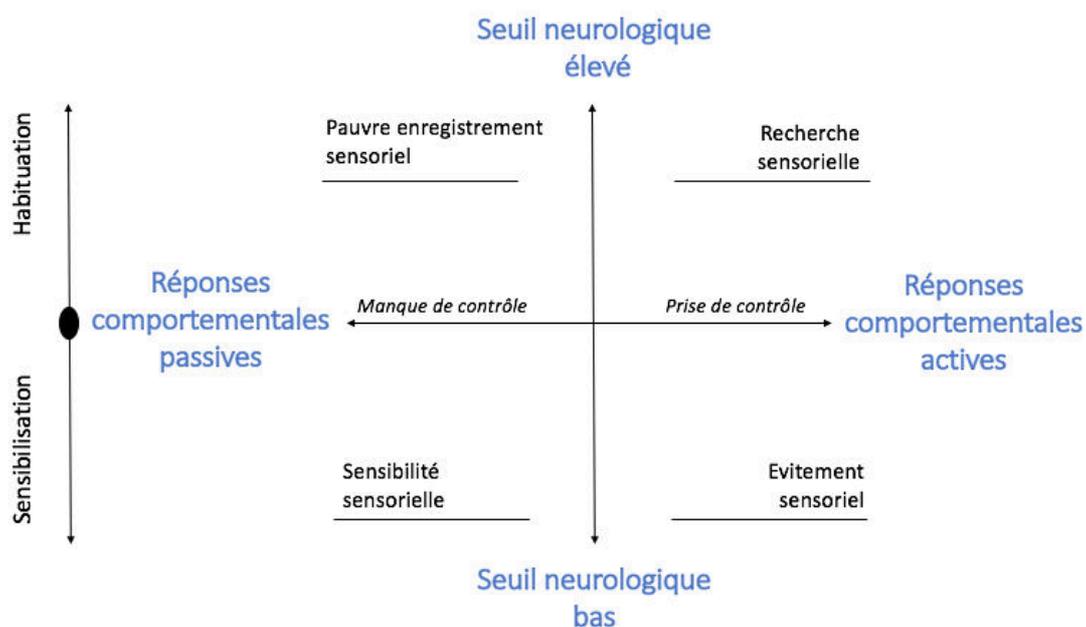


Figure 6 : Modèle de traitement sensoriel de Dunn.  
Adapté de Dunn, 1997

Dans ce modèle, les comportements d'autorégulation sont classés comme étant soit passifs, soit actifs. Les comportements actifs sont interprétés comme des tentatives du nourrisson pour contrer son seuil neurologique : en évitant ou en recherchant des afférences sensorielles, tandis que leurs comportements passifs reflètent un comportement du nourrisson conforme à son seuil neurologique.

L'ITSP évalue les réactions comportementales du nourrisson ou du jeune enfant (de 0 à 36 mois) en réponse aux stimuli sensoriels. Il est complété par le parent ou le tuteur de l'enfant et comporte de 36 (pour les nourrissons âgés de moins de 7 mois), à 48 items (pour les plus âgés). Les questions concernent la manière habituelle selon laquelle l'enfant réagit aux informations sensorielles et la fréquence de ces comportements définie sur une échelle de Lickert allant de 0 à 5 (0= presque jamais ; 5= presque toujours). Les questions sont regroupées en 6 sections :

- Le traitement des informations sensorielles en général ;
- Le traitement des informations auditives ;
- Le traitement des informations visuelles ;
- Le traitement des informations tactiles ;
- Le traitement des informations vestibulaires ;
- Le traitement des informations orales (pour les enfants de 7 à 36 mois uniquement).

Les réponses aux questions permettent une interprétation en lien avec le modèle de traitement sensoriel de Dunn, à travers quatre profils de modulation sensorielle, nommés quadrants. Ces derniers sont en lien avec leur seuil neurologique et leurs réponses comportementales et émotionnelles. Selon les profils établis, on parlera de pauvre enregistrement sensoriel (*Low Registration*) lorsqu'il y a une interaction entre un seuil neurologique élevé et une stratégie d'autorégulation passive, de recherche sensorielle (*Sensation Seeking*) lors d'une interaction entre un seuil neurologique élevé et une stratégie d'autorégulation active, de sensibilité sensorielle (*Sensory Sensitivity*) dans le cas d'un faible seuil neurologique et d'une stratégie d'autorégulation passive, ou enfin d'évitement sensoriel (*Sensation Avoiding*) lors d'une interaction entre un seuil neurologique faible et une stratégie d'autorégulation active. Chaque sujet obtient un score pour chacun des profils. Les enfants qui ont des scores bruts inférieurs dans un profil sont classés comme montrant davantage ce quadrant sensoriel ou davantage de comportements représentant cette section de traitement sensoriel (Eeles, Anderson, Brown, Lee, Boyd, Spittle, & Doyle, 2013a). Notons qu'une version standard pour les enfants âgés de 3 à 10 ans existe aussi.

Sur la base de cet outil, Eeles et collaborateurs (2013a) ont évalué les différences de profils sensoriels d'une cohorte de 253 anciens grands prématurés (<30 SA) et de 65 pairs contrôles nés à terme. À l'âge de 2 ans, les enfants nés grands prématurés ont des scores standards plus bas et donc des modèles plus forts dans les quatre quadrants de profil sensoriel que les enfants contrôles. Plus particulièrement, les auteurs observent davantage de profil d'évitement sensoriel ou de sensibilité sensorielle chez les sujets nés grands prématurés. Les auteurs ont associé ces différences de profils sensoriels au genre masculin, à la durée d'hospitalisation et à des anomalies de la substance blanche (évaluées par Imagerie par Résonance Magnétique, IRM). Ces différences de traitement sensoriel semblent perdurer au moins jusqu'à l'âge de 8 ans puisque Wickremasinghe et collaborateurs, trouvent des résultats similaires au cours de leur suivi longitudinal d'une cohorte de 107 anciens grands prématurés. 39% des enfants nés avant 32 SA d'âge gestationnel montrent un profil sensoriel global atypique (considéré comme tel lorsque le score du quadrant ou de la section dépasse de 2 écart-types la moyenne attendue, basée sur le groupe de validation du profil sensoriel). Les sections sensorielles qui semblent être les plus impactées concernent les traitements auditifs, tactiles et vestibulaires (Wickremasinghe, Rogers, Johnson, Shen, Barkovich & Marco, 2013).

Dans la mesure où l'atypie des patterns sensoriels trouvée au sein de cette population d'anciens grands prématurés pourrait être associée à des problèmes développementaux observés chez ces patients, une étude s'est intéressée à la relation entre les profils sensoriels de ces enfants et les répercussions développementales (Eeles, Anderson, Brown, Lee, Boyd, Spittle, Doyle, 2013b). L'ITSP a été utilisé pour recueillir les informations sur le traitement sensoriel à 2 ans d'âge corrigé d'une large population d'enfants nés avant 30 SA. Des observateurs indépendants ont ensuite évalué leur développement neurologique à partir des indices de développement mental (IDM) et de développement psychomoteur (IDP) des échelles de Bayley de développement de l'enfant. Les résultats indiquent la nécessité d'une évaluation précoce des modèles et des capacités de traitement sensoriel dans le suivi routinier de ces enfants dans la mesure où les profils sensoriels rapportés par les parents sont corrélés avec les évaluations indépendantes du développement de ces enfants à 2 ans. Les patterns de traitement sensoriel des enfants nés grands prématurés pourraient contribuer à réduire leurs performances cognitives, langagières et motrices, en comparaison avec leurs pairs nés à terme.

Il est nécessaire que ces différences de traitement sensoriel au sein des populations issues de services de Néonatalogie soient davantage étudiées et caractérisées. De récentes revues de littérature soutiennent en effet la prévalence accrue de difficultés de modulation sensorielle chez les enfants anciens prématurés (Bröring, Oostrom, Lafeber, Jansma, & Oosterlaan, 2017 ; Crozier et al., 2016). 46 % d'entre eux présentent des patterns de traitement sensoriel atypique lorsqu'ils sont évalués à 4 ans (Crozier, et al., 2016) (Figure 7), et ce taux s'élève à 50% lorsqu'ils sont évalués à 6 ans (Ryckman et al., 2017). Un score APGAR<sup>3</sup> bas à la naissance, une longue hospitalisation en unité de réanimation néonatale et des anomalies de cérébrales des matières blanche et grise seraient prédictifs de ces patterns atypiques (Bröring, Oostrom, Lafeber, Jansma, & Oosterlaan, 2017; Crozier et al., 2016) .

---

<sup>3</sup> Le score APGAR, développé en 1952 par une médecin américaine Virginia Apgar est une évaluation de la vitalité d'un nouveau-né à sa naissance. Il consiste en une notation globale attribuée au nouveau-né suite à l'évaluation de 5 éléments : le rythme cardiaque, la respiration, le tonus, la couleur de la peau et la réactivité. Chacun de ces éléments est noté à 0, 1 ou 2 points, selon les conditions observées. Le résultat maximal est de 10 (meilleure condition de santé possible), tandis qu'un score inférieur à 7 réfère à une détresse. Ce score est généralement évalué à 1, 3, 5 et 10 minutes de vie.

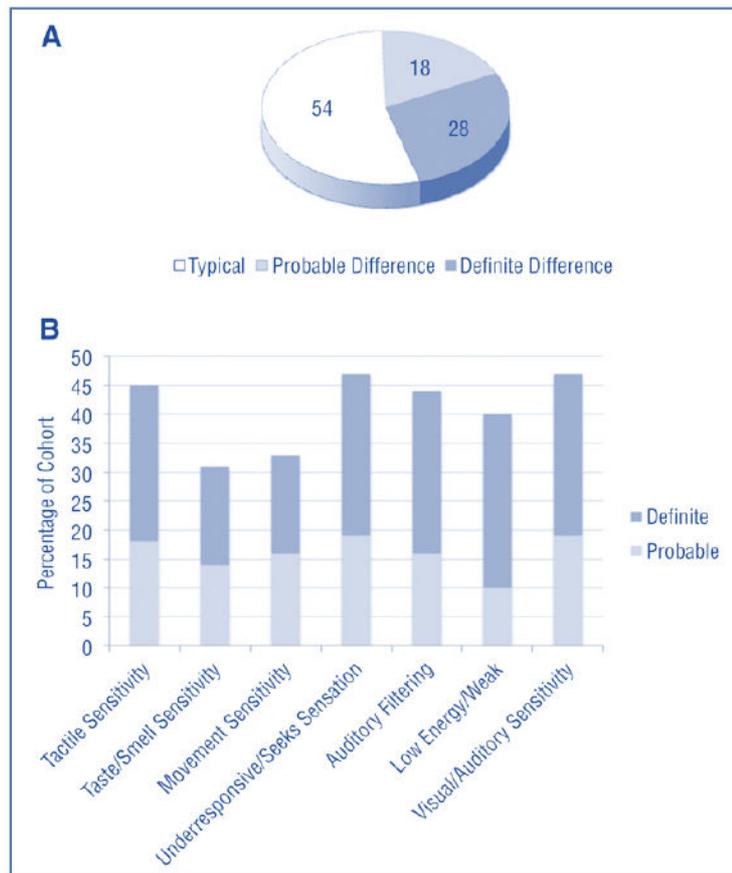


Figure 7 : Pourcentage de participants dans les gammes (typique, différence probable, et différence définie) du court questionnaire de profil sensoriel à l'âge de 4 ans ½ (A) et dans la gamme atypique au travers des sept domaines sensoriels (B).

*Issue de Crozier et collaborateurs, 2016*

Ces différences de traitements sensoriels entre enfants nés prématurés et nés à terme ne sont pas surprenantes si l'on considère que leur hospitalisation en réanimation néonatale survient au cours d'une période de développement cérébral très rapide et que leurs systèmes sensoriels sont exposés à des stimuli sensoriels en conflit avec leurs attentes sensorielles (White-Traut, Nelson, Burns, & Cunningham, 1994). Une interaction est d'ailleurs observée entre l'âge gestationnel à la naissance et la stabilité de la sur-sensibilité tactile identifiée chez les anciens prématurés, de telle sorte que plus un enfant est né tôt, plus les symptômes tactiles précoces sont prédictifs des symptômes tactiles ultérieurs (Bröring, Oostrom, Lafeber, Jansma, & Oosterlaan, 2017).

## 2.2. Troubles neurodéveloppementaux et traitement sensoriel

La question du rôle de ces expériences sensorielles précoces sur le traitement sensoriel des enfants nés prématurés est d'autant plus à considérer et à évaluer que ces difficultés pourraient avoir un rôle majeur dans la compréhension des séquelles comportementales et neurocognitives fréquemment rapportées chez ces enfants (Bröring, Oostrom, Lafeber, Jansma, & Oosterlaan, 2017). Des patterns de traitements sensoriels atypiques sont associés à des troubles neurodéveloppementaux, tels que le Trouble du Spectre Autistique (TSA) ou le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) (Bröring, Oostrom, Lafeber, Jansma, & Oosterlaan, 2017), dont la prévalence est accrue chez les enfants nés prématurés (pour une revue voir Johnson & Marlow, 2011) (Figure 8). L'ITSP évoqué plus haut, et plus particulièrement la sous-échelle de recherche sensorielle, a récemment été identifié comme un outil améliorant la précision du dépistage de TSA chez les enfants nés prématurés (Beranova et al., 2017).

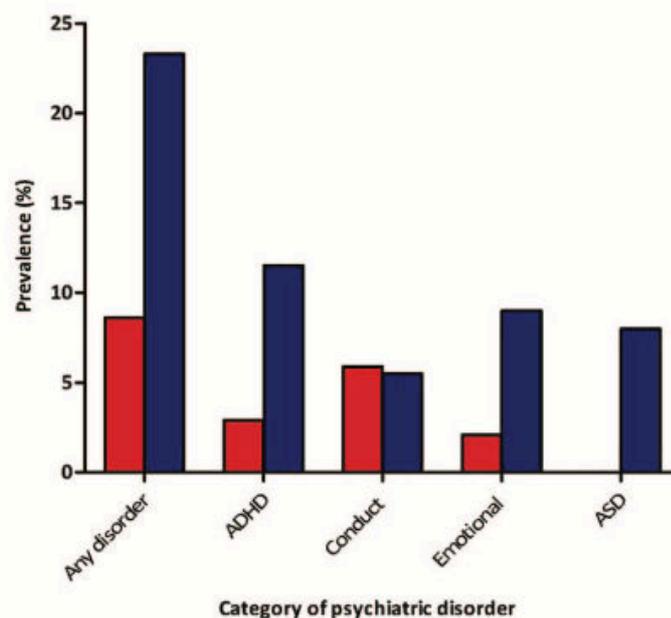


Figure 8 : Prévalence de troubles psychiatriques à l'âge de 11 ans au sein d'une cohorte basée sur 219 enfants nés extrêmes prématurés (<26 SA) (bleu) et 152 pairs nés à terme (rouge) de l'étude EPICure. Issue de Johnson & Marlow, 2011.

Des anomalies du traitement tactile peuvent être associées à des déficits en matière de communication, de capacités motrices et d'aptitudes sociales. Chez les enfants qui présentent une infirmité motrice cérébrale, il est fréquemment observé des altérations de la perception

tactile, notamment des capacités de discrimination tactile (définie comme l'interprétation des aspects temporels et spatiaux du toucher (Case-smith, 1991), qui semblent prendre une part importante dans le développement des troubles moteurs de ces patients (pour une revue voir Clayton, Fleming, & Copley, 2003). Par ailleurs, les enfants porteurs de TSA ou de TDAH témoignent régulièrement d'une défense tactile. Ce terme désigne des réponses comportementales négatives (hyperréactivité) ou d'évitement, qui sont observables lors de certains stimuli tactiles, que la plupart des gens considèrent comme non-nocifs (Case-smith, 1991). Des réponses de retrait protectrices peuvent alors être observées lors de stimuli tactiles bénins dans un contexte social (par exemple, l'évitement d'une accolade, d'un contact physique) ou dans un contexte non-social (par exemple, lors de l'effleurement d'une texture granuleuse). Chez les enfants atteints de TSA ou TDAH, la défense tactile n'est pas toujours liée à une différence de seuil perceptif, mais plutôt à une différence de traitement de l'information tactile qui serait, du moins en partie, modulée par les afférences affectives (Cascio, 2010). Cette défense tactile pourrait être interprétée comme un renforcement de leur capacité de perception tactile, ce qui se traduirait par une augmentation de leurs performances dans les mesures psychophysiques du seuil sensoriel de base. Ces tests de seuil perceptif dépendent de paradigmes de stimulus-réponse systématiques pour déterminer la plus petite quantité de signal (telle que la plus petite amplitude d'une vibration, ou la plus petite différence de température) qui est perceptible de façon fiable par l'individu. Cependant, Parush et collaborateurs (1997) ont testé une population d'enfants atteints de TDAH qui présentait une attitude de défense tactile et ont constaté que leurs seuils perceptifs tactiles étaient normaux, ce qui suggère que la défense tactile résulte d'une altération plutôt cognitive ou affective que sensorielle. Güçlü et collaborateurs (2009) au cours d'une étude sur la sensibilité tactile chez des enfants atteints de TSA, notent par ailleurs des corrélations significatives entre les items tactiles et affectifs des questionnaires parentaux. Ceci suggère également que les anomalies du traitement tactile peuvent résulter de mécanismes cognitifs et émotionnels, plutôt que de différences dans la réponse physiologique du système somatosensoriel.

### **2.3. Troubles neurodéveloppementaux et prématurité**

Les premières publications proposant la naissance prématurée comme un facteur de risque de développer un TSA datent des années 1995 à 2000 (Halsey, Collin, & Anderson, 1993 ;

N. S. Wood, Marlow, Costeloe, Gibson, & Wilkinson, 2000). Sa prévalence est estimée à 1,78 % chez les enfants nés avant 37 SA, contre environ 1% dans la population typique (Kuzniewicz et al., 2014). La nature de ces études peut différer (rétrospective ou prospective), mais elles indiquent toutes un risque accru de développer un TSA chez les anciens prématurés (OussRyngaert, Alvarez & Boissel, 2012), qui serait majoré par le degré de prématurité (Kuzniewicz et al., 2014 ; Leavey, et al., 2013) (Figure 9). Le risque de survenue de TSA est 7,3 fois plus important chez les anciens prématurés nés entre 28 et 30 SA que chez leurs pairs nés à terme (Moster, Lie, & Markestad, 2009), et de 3 fois (Kuzniewicz et al., 2014) à 10 fois (Moster et al. 2009) plus important chez les anciens prématurés nés le plus tôt (avant 27 SA). Cependant, Kuzniewicz et collaborateurs (2014), soulignent la nécessité de ne pas minimiser le risque relatif de TSA chez les enfants prématurés nés le plus tardivement (de 34 à 36 SA), qui serait 1,3 fois plus important que chez les enfants nés à terme.

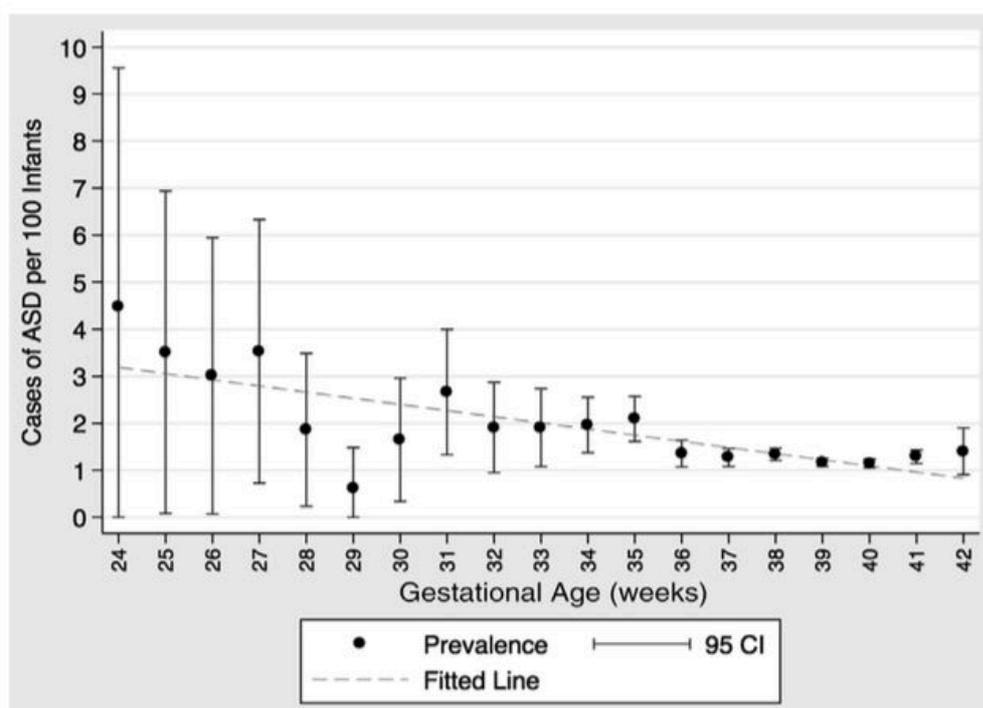


Figure 9 : Prévalence de Trouble du Spectre Autistique (TSA) par âge gestationnel.  
Issue de Kuzniewicz et collaborateurs, 2014

Le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité est le trouble prévalent et le plus fréquemment étudié des troubles touchant les enfants nés prématurés (Johnson & Marlow, 2011). Sa prévalence chez les enfants nés avant terme varie en fonction des études de 9 à 11% chez les grands prématurés ou petits poids de naissance, à 17 à 20% chez les extrêmes prématurés ou extrêmes petits poids de naissance (Johnson & Marlow, 2011). Les enfants de 10-

11 ans, nés avant 29 semaines de gestation, auraient 2 à 4 fois plus de problèmes d'attention que leurs pairs nés à termes (Farooqi, Hägglöf, Sedin, Gothefors, & Serenius, 2007 ; Stjernqvist & Svenningsen, 1999). L'étude prospective EPIPAGE estime qu'à 5 ans, les enfants ont une prévalence de TDAH deux fois supérieure à celle des enfants nés à terme (Larroque et al., 2008). La naissance prématurée constitue donc également un risque de développer un Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité, qui est de façon similaire au TSA, majoré par le degré de prématurité (Lindstrom, Lindström, Lindblad, Lindblad, Hjern, & Hjern, 2011).

Les progrès considérables de la médecine néonatale ont certes permis de diminuer la mortalité infantile, mais les co-morbidités associées à la naissance prématurée demeurent une préoccupation majeure. Les troubles qui peuvent toucher les enfants nés prématurés sont nombreux et concernent des domaines multiples du développement, et 4 nouveau-nés prématurés sur 10 auront une trajectoire développementale atypique. Les causes des difficultés que connaissent ces enfants au cours du développement sont multiples et les facteurs nombreux. Les facteurs d'ordre médical semblent relativement bien connus (désordres de l'homéostasie liés aux troubles respiratoires, hémodynamiques et infectieux (Koenig-Zores & Kuhn, 2016), mais les facteurs environnementaux sont également incriminés et doivent être mieux documentés. Le nouveau-né prématuré au cours de son hospitalisation doit faire face à un environnement très différent du milieu intra-utérin, où les stimulations sensorielles sont souvent inadaptées à ses capacités. Ces stimulations surviennent au cours d'une période de développement cérébral très intense et peuvent affecter le développement structurel et fonctionnel du cerveau (Als et al., 2004). Face à ces préoccupations, des stratégies regroupées sous le terme de « soins de développement » cherchent à protéger et soutenir le développement de ces enfants nés trop tôt en adaptant l'environnement hospitalier, notamment sensoriel, à leurs compétences et à leurs attentes sensorielles.

**Encadré 2, résumé du Chapitre II**

La prématurité, définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme toute naissance survenant avant 37 semaines de gestation, concerne 11,1% des naissances mondiale. Son incidence croissante, avec une augmentation de près de 14% depuis les années 1990, suscite de nombreuses préoccupations pour les cliniciens qui prennent en charge ces nouveau-nés.

Des progrès médicaux majeurs ont eu lieu lors de ces dernières décennies, qui concourent en partie à l'augmentation du taux de prématurité, du fait des nouvelles méthodes de prises en charges néonatales permettant de maintenir en vie davantage de ces patients nés trop tôt, mais les conséquences d'une telle naissance peuvent encore être dramatiques. La prématurité demeure la première cause de décès chez les nouveau-nés, et la deuxième cause de mortalité infantile chez les enfants de moins de 5 ans. Lorsque les nouveau-nés survivent, leur état de santé nécessite une hospitalisation de plusieurs semaines voire plusieurs mois, et mobilise un nombre important d'acteurs médicaux pour les prendre en charge quotidiennement. Elle est bien souvent un traumatisme important pour les parents.

Les études qui portent sur le devenir de ces enfants et les conséquences de leur naissance prématurée à long terme sont nombreuses et aboutissent toutes à la même conclusion alarmante : la prématurité constitue un risque développemental majeur. Les domaines pouvant être impactés chez ces enfants sont nombreux (cérébral, moteur, cognitif, émotionnel, sensoriel) et les niveaux de gravité variés. Les conséquences de l'extrême prématurité et la grande prématurité suscitent le plus d'inquiétudes, mais les conséquences d'une prématurité plus modérée ou tardive ne doivent pas être minimisées, bien que le risque développemental diminue à mesure que l'âge gestationnel augmente.

Véritable enjeu de santé publique, la prématurité présente plusieurs défis. La prévention de la prématurité associée à la recherche des facteurs de risques de sa survenue (maternels, socio-économiques, fœtaux, obstétricaux) en constitue un. L'identification des facteurs mis en cause dans les difficultés développementale liées à la prématurité et la mise en place de mesures de protection suite à l'incrimination de l'environnement précoce en est un autre à part entière. Des stratégies sont mises en place dans le but de protéger et soutenir le développement de ces enfants nés prématurés.

# Chapitre III : L'environnement sensoriel du nouveau-né prématuré

---

L'enfant né prématuré est par définition un être inadapté aux contraintes vitales du moment et est en cours de structuration rapide à tous les niveaux du fonctionnement : sensoriel, perceptif, intégratif et comportemental. Dès lors, l'hospitalisation dans un service de Néonatalogie est indispensable pour apporter au nouveau-né les aides nécessaires à sa survie et à son développement (assistances respiratoire, nutritionnelle, thermique, circulatoire). Dans ce chapitre, nous reviendrons sur la rupture développementale que constitue une naissance prématurée puis nous décrirons les caractéristiques principales de l'environnement précoce de ces patients nés trop tôt, souvent source de dystimulations. Enfin, nous définirons une avancée majeure dans la prise en charge néonatale depuis les années 1990 : les soins de développement. Nous verrons comment ces stratégies environnementales et comportementales initialement développées et pensées pour les nouveau-nés en souffrance, sont désormais appliquées dans la perspective d'améliorer leur qualité de vie.

## 1. Une rupture développementale

### 1.1. Un développement sensoriel précoce

Durant la gestation, le fœtus se développe dans le milieu intra-utérin, où sa croissance est permise par la protection du liquide amniotique et de l'utérus vis-à-vis de l'environnement extérieure à la mère (Roegiers, Alderson, & Van Durme, 2013). Les 40 semaines de gestation permettent un développement séquentiel des systèmes sensoriels, des organes et du cerveau. Le développement des différentes modalités selon un ordre établi et invariant pour tous les vertébrés est connue sous le terme d'hétérochronie sensorielle développementale (Gottlieb, 1971). Le développement progressif et spécifique de chaque modalité, associé à cette hétérochronie, débute très tôt au cours de la gestation dès 7-8 SA (figure 10) (Lecanuet & Schaal, 1996).

Les sens tactiles (toucher et nociception), vestibulaires et chimiques (gustation et olfaction) sont les premiers systèmes sensoriels à se développer et permettent à l'organisme en développement de prendre connaissance de son environnement (Segond, 2008). Ils sont ensuite suivis de l'audition puis de la vision (pour une revue complète voir Lecanuet, Granier-Deferre, & Schaal, 2004).

Systèmes sensoriels	Présence des structures anatomiques périphériques		Premières réponses physiologiques et/ou comportementales observées	Premières réponses corticales observées
	Premiers éléments	Forme complète*		
<b>Somesthésique (tact)</b>				
Zone péri-orale	9 sem			24 sem
Faciale, palmo-plantaire	11 sem	20 sem	14 sem sur tout le corps	(PE somesthésiques)
Corps complet	15-17 sem			
<b>Nociception</b>	7 sem	20 sem	16-20 sem. (16 sem. hémodynamique/ 18 sem. hormonale)	25 sem (NIRS)
<b>Vestibulaire</b>	5 sem	14 sem	24-25 sem (réflexe de Moro)	-
<b>Gustation</b>				
Papilles gustatives	10 sem	18-20 sem	26-30 sem	-
<b>Olfaction</b>				
Syst. Olfactif principal	7 sem	11 sem	28 sem (plus tôt ?)	32 sem (non exploré avant)
Syst. Trigéminal	4 sem	14 sem	27-28 sem	(NIRS cortex orbito-frontal)
<b>Audition</b>				
Cochlée	10 sem	22 sem	23-25 sem	24- 25 sem (PEA tronc cérébral) 26 – 27 sem (PE auditifs corticaux)
<b>Vision</b>				
Rétine neuro-sensorielle	10 sem	24-26 sem	25 sem	24-25 sem (PE Visuels corticaux)

NIRS : Near Infra-Red Spectroscopy. PE : Potentiels Evoqués ; sem : semaines de gestation

\* : indique que les principaux éléments sont anatomiquement présents même si leur maturation anatomique et/ou fonctionnelle n'est pas achevée.

Figure 10 : Principales étapes chronologiques du développement des systèmes sensoriels chez le fœtus et/ou le nouveau-né prématuré.

Issue de Kuhn et collaborateurs, 2011

Selon Turkewitz & Kenny (1982), l'hétérochronie développementale permet de limiter la quantité d'information à traiter, et est essentielle pour réguler la neurogénèse. Elle agit comme un médiateur temporel pour l'introduction de nouvelles informations sensorielles au fœtus. En d'autres termes, elle permet le développement fonctionnel initial de chaque modalité sans stimulations compétitives provenant des systèmes sensoriels dont le développement est plus tardif.

L'environnement utérin participe de façon active au développement morphologique et fonctionnel de ces modalités sensorielles (Lecanuet, Granier-Deferre, & Schaal, 2004). Au sein de ce cocon, le fœtus est soumis constamment à des sensations tactiles, *via* les contacts et frottements de son corps contre la paroi amniotique, ou par ses actions sur son corps et le cordon

ombilical (Schaal, Goubet, & Delaunay-El Allam, 2011). Le liquide amniotique permet au fœtus d'être en état d'apesanteur (Bullinger, 2011). Les déplacements maternels, qu'ils soient actifs (marche, changements posturaux) ou passifs (ascenseur, accélérations dans les véhicules), les contractions de l'utérus ou encore ses propres mouvements, exposent le fœtus à de nombreuses stimulations tactiles, kinesthésiques et vestibulaires (Provasi, Anderson, & Barbu-Roth, 2014 ; Schaal et al., 2011). Ces stimulations sollicitent la sensation de mouvement situés dans l'oreille interne (Martel & Milette, 2006). Les systèmes gustatif et olfactif sont également stimulés durant la gestation, le fœtus étant exposé à la large gamme de substances portées par le fluide amniotique (Schaal et al., 1995). Les saveurs de ce liquide évoluent en fonction des variations physiologiques de la gestation, de l'alimentation maternelle, et des mictions fœtales (Schaal et al., 2011). Le fœtus se constitue ainsi un répertoire des saveurs dès la période prénatale au travers de ses comportements de déglutition/régurgitation et de ses essais respiratoires (Martel & Milette, 2006 ; Schaal et al., 2011). Le développement du système auditif bénéficie également de ce milieu intra-utérin. Dès le début de la gestation, le fœtus est bercé par un bruit de fond lié aux bruits cardiaques, respiratoires et digestifs de sa mère (Walker, Grimwade, & Wood, 1971). Bien qu'ils soient filtrés, le fœtus perçoit également des sons extérieurs (voix de la mère, du père, bruits de l'environnement), principalement de basses fréquences dont l'intensité moyenne varie entre 40 et 60 décibels (dB) (Lecanuet & Schaal, 1996). Le système visuel est quant à lui bien moins sollicité, les stimulations visuelles in utero étant beaucoup plus restreintes du fait de la pénombre inhérente à cette écologie fœtale (Kuhn, Zores, Astruc, Dufour, & Casper, 2011 ; Martel & Milette, 2006). L'ensemble de ces stimulations prénatales, lorsqu'elles sont associées à une gestation menée jusqu'à son terme, permet une maturation adéquate des modalités sensorielles et une continuité transnatale à la naissance, préparant le nouveau-né à interagir avec la nouveauté du monde aérien (Lecanuet et al., 2004).

La naissance prématurée, en stoppant brutalement le développement du fœtus, perturbe cette hétérochronie sensorielle. En étant privé d'un milieu écologique et protecteur et soumis à un milieu hospitalier hautement technique, les systèmes sensoriels du nouveau-né prématuré sont exposés simultanément à de nouveaux stimuli, très différents de l'environnement utérin (Kuhn et al., 2011). Les nouveau-nés prématurés encore contraints par leurs caractéristiques fœtales, découvrent ainsi des expériences sensorielles nouvelles, la plupart du temps inadéquates, qui compromettent leur régulation homéostatique (White-Traut et al.,

1994). De plus, une entrée sensorielle précoce, à un moment où le développement du système sensoriel correspondant n'est pas pleinement achevé, peut interférer avec le développement comportemental et perceptif du nouveau-né (Lickliter, 2000). La prématurité accroît donc le risque de discontinuité multi-sensorielle transnatale, les services de néonatalogie associant privations sensorielles, sur-stimulations, stimulations nocives, inconfortables ou inappropriées (Feldman, 2002 ; Koenig-Zores & Kuhn, 2016 ; Martel & Milette, 2006).

Le but premier des services de Néonatalogie est de satisfaire dès la naissance les besoins physiologiques (respiratoire, nutritionnel, thermique, circulatoire) de ces nouveau-nés prématurés (Bullinger & Goubet, 1999). Cette prise en charge précoce contraste toutefois avec l'environnement utérin, et induit des stimulations sensorielles qui rendent la transition entre la vie prénatale et néonatale particulièrement délicate. Plus la gestation s'est arrêtée précocement, plus l'impact de cette transition entre la vie intra et extra utérine est grand (Martel & Milette, 2006). Ces différences vis-à-vis de l'écologie utérine sont majeures. Les nouveau-nés doivent tout d'abord faire face à une caractéristique nouvelle : la gravité imposée par l'environnement aérien. Ces contraintes de la pesanteur les obligent à rester coucher dans une couveuse, qui, si elle essaie de reproduire artificiellement l'environnement intra-utérin, ne permet pas l'absence de gravité que permettait le liquide amniotique (Delion & Vasseur, 2011).

Par ailleurs, les expériences sensorielles associées à l'environnement hospitalier ne respectent pas l'hétérochronie sensorielle permise par une gestation menée jusqu'à son terme. Lors d'une naissance prématurée les stimulations sensorielles sont inappropriées, que ce soit en nature, fréquence, en intensité ou en quantité, au degré de maturation des systèmes sensoriels des nouveaux nés prématurés. Des modalités sensorielles au développement plus tardif, donc plus immatures, telles que l'audition ou la vision, sont par exemple fortement sollicitées durant l'hospitalisation (figure 11).

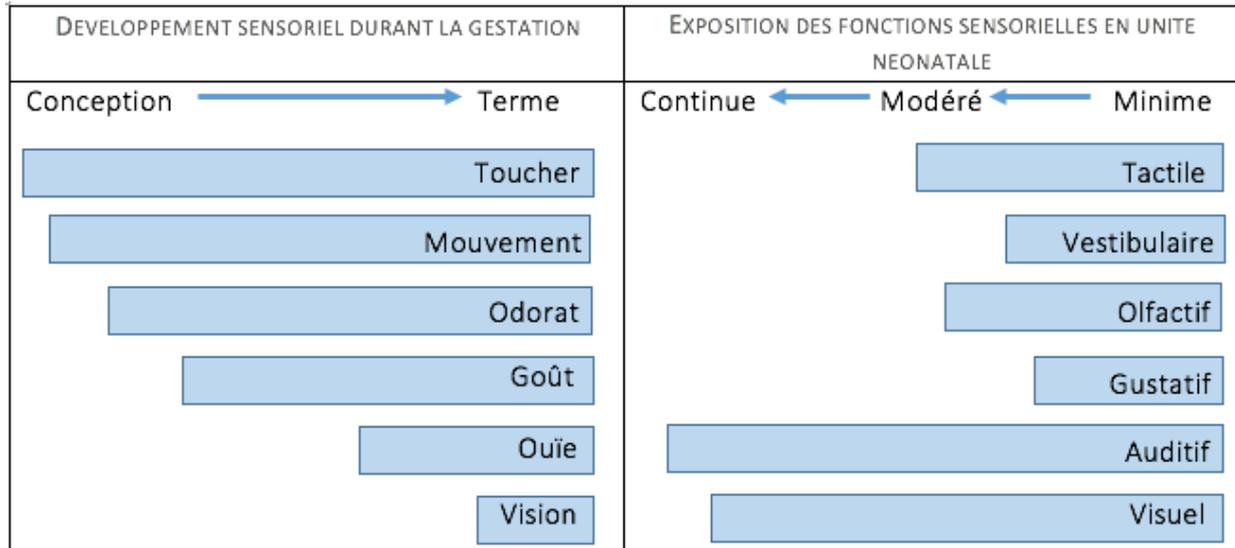


Figure 11 : Comparaison de la chronologie du développement des différentes fonctions sensorielles durant la gestation et des expériences sensorielles perçues par un nouveau-né prématuré durant son hospitalisation en Néonatalogie.

*Adapté et traduit de White-Traut et collaborateurs, 1994 par Martel et Milette, 2006.*

Cet environnement hospitalier post-natal dans lequel les nouveau-nés prématurés sont pris en charge, apparaît donc être – pour reprendre le terme de Koenig-Zores et Kuhn (2016) – inhospitalier.

## 1.2. Un environnement physique hospitalier inapproprié

### 1.2.1. Sur-stimulations, sous-stimulations et dystimulations

Dans la plupart des services de Néonatalogie les sources de stimulations auditives sont nombreuses et variées et dépassent largement les recommandations de l'American Academy of Pediatrics (AAP), qui préconise de maintenir un niveau d'intensité sonore inférieur à 45dB en milieu hospitalier (AAP,1997). Pour exemple, certaines couveuses peuvent produire environ 60dB (Martel & Milette, 2006). L'environnement sonore est en grande partie lié aux matériels de soins (couveuse, alarmes des pousse-seringues de l'alimentation ou de la perfusion, etc.), à la surveillance des nouveau-nés (alarme des moniteurs de surveillance cardio-respiratoire), et à l'activité humaine (équipe soignante, famille) (Kuhn et al., 2011), auxquels s'additionnent des bruits de fond fréquents (sonneries de téléphone, déplacement de chaises, fermeture de porte, etc.) (Chen et al., 2009). A cet environnement sonore, dont le niveau varie de 55 à 75 dB, et peut atteindre des pics de 100dB, s'ajoute le caractère chaotique, imprévisible de ces stimulations

auditives (Koenig-Zores & Kuhn, 2016). Ces sur-stimulations sont délétères pour le développement de l'enfant prématuré et génèrent un stress important, voire de la douleur dans les cas de niveau sonore élevé (Martel & Milette, 2006). Elles peuvent entraîner des perturbations du sommeil, impacter l'équilibre physiologique du nouveau-né (tachycardie, diminution de la fréquence respiratoire et désaturation systémique et cérébrale) (Koenig-Zores & Kuhn, 2016), voire même des pertes d'audition (Graven, 2000). Les services de Néonatalogie les plus récents sont heureusement moins bruyants (Williams, van Drongelen, & Lasky, 2007). La structure nouvelle des services, qui privilégie des chambres individuelles ou doubles et des espaces clos, en plus de favoriser l'intimité familiale et la relation de l'enfant à ses parents, permet de limiter la propagation sonore accentuée par les espaces ouverts (Chen et al., 2009). Les nouveaux agencements des unités néonatales ne sont cependant pas suffisant pour limiter les sources de sur-stimulations auditives. Les efforts de discrétion des soignants, et l'évolution du matériel tel que les alarmes déportées contribuent également à l'amélioration de l'environnement sonore.

La sur-stimulation visuelle est également très fréquente dans les services de Néonatalogie, où l'ambiance lumineuse provient majoritairement des éclairages artificiels continus et intenses, au dépend de la lumière naturelle (Koenig-Zores & Kuhn, 2016). In utero la vision était peu sollicitée puisque le niveau d'intensité lumineuse atteignait en moyenne 50 lux (l'équivalent d'une rue moyennement éclairée la nuit), mais à son arrivée en Néonatalogie le nouveau-né prématuré perçoit des intensités lumineuses bien supérieures, qui varient de 236 à 1485 lux (Martel & Milette, 2006). Ces stimulations lumineuses surpassent largement les recommandations de l'AAP qui préconise des équipements lumineux ajustables, dont l'intensité peut varier de 10 et 600 lux. Bien que des précautions soient prises dans les services (*e.g.* lunette de protection lors des séances de photothérapie, emploi de couvre-couveuse), cette luminosité constante rend difficile le respect des alternances de cycles jour/nuit. Ils sont pourtant indispensables à l'organisation des temps de sommeil des nouveau-nés qui est nécessaire au développement de leur système nerveux central (pour une revue voir Mirmiran & Ariagno, 2000). Une vigilance accrue doit donc être portée au respect de ces rythmes dans les unités de néonatalogie. Il est évident que la lumière artificielle ne peut être abolie dans de tels services, et qu'une intensité lumineuse importante peut être nécessaire à la réalisation d'un geste technique

ou lors d'une séance de photothérapie. Il faut cependant, lorsque c'est possible, optimiser l'intensité lumineuse et continuer de travailler au respect des cycles circadiens.

L'environnement hospitalier peut encore paraître inadapté à bien des égards. De façon non-exhaustive, nous pouvons citer l'exposition du nouveau-né prématuré à une gamme importantes d'odeurs artificielles (compresses ou pansements imbibés de produits de stérilisation, solution hydroalcoolique, *etc.*). Au cours de leur premier mois de vie, ils sont exposés en moyenne à environ 1500 odeurs dites « nosocomiales », dont les deux tiers sont irritantes ou potentiellement irritantes (Koenig-Zores & Kuhn, 2016). De plus, la bouche et le nez des nouveau-nés prématurés sont très souvent sollicités lors des aspirations buccales et nasales (Koenig-Zores & Kuhn, 2016) et les expériences gustatives positives sont rares du fait de l'alimentation par sonde gastrique (Marlier, Gaugler, Astruc, & Messer, 2007). Les nouveau-nés sont par ailleurs placés dans une situation dystimulante : les différentes informations sensorielles qui leurs parviennent ne sont pas perçues de façon coordonnée. L'isolement social imposé par la couveuse limite l'intégration sensorielle des sources de stimulations (Bullinger, 2011). Les sensations somesthésiques et kinesthésiques « maternantes » tels que peau à peau, le portage ou la mise au sein sont également limitées lorsque le nouveau-né est en couveuse ou qu'un risque infectieux est présent, ajoutant à la séparation parentale initiale. Ces expériences tactiles positives et rassurantes pour l'enfant (et les parents) sont remplacées par les nombreux actes de soins nécessaires à leur prise en charge, qui sont, si ce n'est douloureux, du moins inconfortables (Schaal, Goubet, & Delaunay-El Allam, 2011).

### **1.2.2. Des soins quotidiens sources de stress et de douleur**

Les nouveau-nés prématurés sont soumis quotidiennement à des soins indispensables à leur survie et leur santé. Bien qu'ils soient nécessaires, ils conduisent à une stimulation massive de la modalité tactile, vecteur de ces gestes techniques et médicaux. Les enfants sont manipulés pour des changements de positions, de couche ou encore la pesée. Ces manipulations ne sont pas toujours structurées temporellement, en pouvant intervenir notamment lors d'une phase de sommeil du nouveau-né. A ces soins de routine s'ajoute un grand nombre de procédures invasives (pose de voie veineuse périphérique, ponction veineuse, intubation, test de glycémie, *etc.*) qui provoquent des douleurs aiguës (Barker & Rutter, 1995). Ces simulations tactiles sont pour la plupart imprévisibles pour les nouveau-nés, du fait de l'urgence de la réalisation de

certaines de ces procédures pour leur prise en charge médicale. Simons et collaborateurs (2003) indiquent qu'un nouveau-né prématuré hospitalisé en réanimation néonatale subit en moyenne 14 procédures douloureuses par jour, et certains en subissent jusqu'à 62 (Carbajal et al., 2008). Les cliniciens impliqués dans l'étude estiment que la plupart des procédures effectuées sont douloureuses pour les nouveau-nés mais que seulement un patient sur trois reçoit un traitement analgésique approprié. Pourtant, si la perception de la douleur a été pendant longtemps négligée, elle est désormais reconnue et doit être prise en charge, d'autant plus que la fréquence de ces événements douloureux ne diminue pas significativement au cours de l'hospitalisation (Carbajal et al., 2008).

Ces procédures invasives répétées peuvent produire des allodynies (Fitzgerald & Lima, 2001 ; Whitfield & Grunau 2000) définies par L'Association Internationale d'Etude de la Douleur comme « *une douleur due à un stimulus qui ne devrait pas normalement causer de douleur* ». Les soins de routines non invasifs qui nécessitent des manipulations (pesée, change de couche) peuvent alors induire à leur tour de la douleur (Catelin, Tordjman, Morin, Oger & Sizun 2005 ; Porter, Wolf & Miller, 1998 ; Sizun, Ansquer, Brown, Tordjman & Morin, 2002). En effet, les expériences douloureuses répétées durant cette période de développement neurologique intense peuvent conduire à des changements structurels et physiologiques dans le système nerveux et amener à des modifications dans les seuils de perception de la douleur chez ces sujets (Mitchell & Boss, 2002 ; Lidow, 2002).

Des procédures invasives répétées, associées aux soins de routines, contribuent également à d'importantes modifications dans les systèmes de stress (Grunau, Holsti & Perters, 2006) et possiblement dans d'autres systèmes sensoriels (Berardi, Pizzorusso, Maffei, 2000). La douleur est en effet toujours associée à une charge allostatique, bien que la plupart des conditions stressantes rencontrées par le nouveau-né en réanimation néonatale ne soient pas associées à la douleur (séparation parentale, manipulation impersonnelle, lumière, bruits excessifs, etc.). Le concept d'allostasie désigne les effets cumulatifs d'une exposition répétée au stress. A long terme, des exigences élevées vis-à-vis des systèmes tels que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), le système immunitaire et le système nerveux autonome, qui doivent s'adapter en permanence aux variations et exigences environnementales, peuvent avoir des effets défavorables sur le corps. Chez l'enfant prématuré, la surcharge allostatique peut se produire lorsque ces systèmes de réponses au stress ne s'activent pas de façon adéquate ou encore lorsqu'ils sont surexploités par l'exposition à de multiples facteurs de stress (Grunau et

al., 2006). De ce fait, une douleur néonatale répétée pourrait ne pas affecter uniquement la réactivité comportementale et cardiaque à la douleur mais également modifier l'axe HPA. L'étude de Grunau et collaborateurs (2005), examine ces questions de relations entre l'exposition précoce aux douleurs procédurales et l'utilisation de morphine sur l'axe HPA. Le système de codification faciale néonatal (NFCS) et la prise en compte de la réactivité cardiaque et comportementale, ajoutés à une mesure du cortisol plasmatique lors d'une prise de sang, montrent qu'une exposition au stress, associée à une extrême immaturité physiologique altère l'axe HPA et la réactivité comportementale des nouveau-nés prématurés. Ils sont par ailleurs plus sensibles à la douleur (mesurée en termes d'amplitude du potentiel évoqué<sup>4</sup> électroencéphalographique) à l'âge équivalent du terme. Slater et collaborateurs (2010) ont en effet montré que les enfants nés avant terme (entre 24 et 32 SA), ayant connu au moins 40 jours de soins intensifs, ont une réponse neuronale accrue aux stimuli nocifs (une ponction au talon) par rapport aux nouveau-nés à terme et en bonne santé au même âge corrigé. Cette réponse se distingue clairement des courts potentiels évoqués par une stimulation tactile non nocive. Les auteurs précisent que les potentiels évoqués générés par le stimulus tactile non nocif ne dépendent pas de l'âge de l'enfant à la naissance et que la différence d'amplitude en termes de potentiels évoqués n'est pas généralisable à tout traitement sensoriel mais reflète bien un changement spécifique dans la façon dont les enfants traitent des stimuli nocifs.

Un stress néonatal prolongé et répété ajouté à une exposition précoce à la douleur chez les enfants nés prématurément engendre donc des effets néfastes immédiats et à long terme. Mitchell et collaborateurs (2002) soulignent qu'en plus d'une sensibilisation à la douleur et des changements structurels et physiologiques dans le système nerveux, la douleur procédurale précoce et répétée amène à une instabilité physiologique, des problèmes alimentaires et des troubles du sommeil. Les difficultés de régulation du stress liées à la douleur sont retrouvées jusqu'à l'adolescence avec une perception altérée de la douleur, mais également des syndromes de douleur chronique et des plaintes somatiques (Hermann, Hohmeister, Demirakça, Zohsel & Flor, 2006 ; Hohmeister, Demirakça, Zohsel, Flor & Hermann, 2009 ; Hohmeister, Kroll, Wollgarten-Hadamek, Zohsel, Demirakça, Flor & Hermann, 2010). Une utilisation judicieuse des

---

<sup>4</sup> Un potentiel évoqué (PE, ou ERP pour l'anglais Event-Related Potential) désigne la modification de l'activité électrique du système nerveux en réponse à une stimulation extérieure qu'elle soit sensorielle, cognitive, motrice, etc. L'enregistrement des potentiels évoqués renseigne sur le fonctionnement de la voie stimulée.

traitements analgésiques pourrait pourtant améliorer ces effets sur la réactivité à la douleur à plus long terme (Grunau, Oberlander, Whitfield, Fitzgerald & Lee, 2001).

Dans la mesure où ces nouveau-nés ne sont pas capables de se soustraire à ces stimulations, il a été proposé qu'une partie des conséquences négatives de la naissance prématurée puisse être attribuée aux expériences sensorielles stressantes précoces (Als et al., 2004).

### **1.3. Les programmes de soins de développement**

Face aux difficultés neurodéveloppementales fréquemment rencontrées par les anciens prématurés et suite à la prise de conscience de l'influence de l'environnement sur leur développement, des stratégies environnementales et comportementales ont été développées dans les services de Néonatalogie. Ces stratégies sont regroupées sous le terme de soins de développement. Ils ont pour objectif de protéger et de favoriser le développement neurocomportemental des nouveau-nés prématurés ou malades (Franck & Lawhon, 1998). L'hypothèse principale est que si des stimulations sensorielles inadaptées sont délétères pour le développement de l'enfant, alors la diminution des stimulations agressives et la proposition de stimulations sensorielles adaptées et respectueuses de leur niveau de développement cérébral et sensoriel devraient protéger ces patients. Les soins de développement tentent donc de favoriser au quotidien le bien-être et le développement des nouveau-nés prématurés, en limitant autant que possible les sources de stress, en intégrant à part entière les parents dans la prise en charge de leur enfant, et en améliorant leur environnement. Les stratégies environnementales impliquent notamment une réduction des stimuli nocifs, une diminution globale du niveau lumineux et la création d'un cycle jour nuit, une diminution des manipulations et du bruit lié au matériel et au personnel, un regroupement des soins et une limitation des procédures douloureuses diagnostiques ou thérapeutiques à celles qui influent réellement sur l'état de santé.

Les programmes d'interventions se sont développés motivés par cette volonté que les nouveau-nés prématurés ne souffrent plus de l'environnement hospitalier dans lequel ils doivent évoluer, mais que tout soit au contraire mis en œuvre pour qu'ils aillent mieux. S'ils sont tous élaborés avec même objectif, leurs hypothèses théoriques peuvent toutefois différer (Feldman, 2002).

Nous proposons de revenir plus en détails sur certains d'entre eux : le programme NIDCAP, et deux programmes de soins impliquant la modalité tactile : la thérapie par le massage et les soins Kangourou.

### **1.3.1. Le programme NIDCAP (Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program)**

Le Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP, « Programme néonatal individualisé d'évaluation et de soins du développement ») a été développé par Heidelise Als en 1986. Il est le plus connu de ces programmes de soins destinés aux nouveau-nés vulnérables. Consciente de l'inadéquation sensorielle des services de Néonatalogie, Als a développé une approche de la prise en charge du nouveau-né prématuré qui se fonde sur sa théorie synactive du développement (Als, 1986). Ce programme novateur de soins individualisés pose le statut du bébé comme auteur principal de son développement et sa mère comme son co-régulateur. Le fonctionnement du nouveau-né est considéré comme un modèle intra-organisme qui s'articule autour de cinq sous-systèmes : le système moteur (qui concerne la répartition tonique du bébé), le système végétatif (qui permet la régulation de la respiration, du rythme cardiaque et du système d'équilibre sympathique), le système veille-sommeil (qui concerne la capacité du bébé à se protéger lui-même des événements stressants qui peuvent perturber le système de sommeil), le système attention et le système d'auto-régulation de ces systèmes. Ces sous-systèmes sont en étroite interaction les uns avec les autres et sont soumis à l'influence de l'environnement (Muller, Castaing, Denizot & Caillaux, 2014).

Selon cette théorie, toute stimulation inadaptée (en quantité ou qualité) ou désorganisée entraîne une réaction de défense ou de retrait de la part du bébé. Ces réactions peuvent apparaître sur le plan végétatif : apnée, bradycardie, bâillements, *etc.* ; ou encore sur le plan moteur : hypertonie ou hypotonie, conduites d'agitations motrices incessantes, extensions des membres, doigts, *etc.* Sur le plan des états de vigilance, ces réactions sont marquées par des cris, de l'excitabilité, de l'irritabilité. Enfin, du point de vue attentionnel, il apparaît une difficulté à établir un contact continu avec un adulte. Au contraire, lorsque les stimulations proposées par l'environnement sont adaptées, elles engendrent des réactions positives (régularité de l'activité respiratoire par exemple). Les bébés ont une activité motrice harmonieuse, sont disponibles pour établir un contact tactile avec un tiers et affichent une attitude de détente et de calme. Selon Als, proposer des stimulations organisées et structurées qui respectent l'état du bébé lui

permet de jouer avec ses systèmes d'accroche et de retrait et permet une stabilisation des cinq systèmes, nécessaire à son développement. En revanche, si cette bascule est rompue, l'enfant est figé dans son activité, d'où l'importance d'adapter les soins et stimulations à ses possibilités psychiques et motrices.

Le programme NIDCAP est centré sur la famille et propose des outils et des principes concrets pour présenter des stimulations adaptées aux nouveau-nés hospitalisés dans les services de Néonatalogie. Il fonde en effet son intervention sur l'hypothèse que les nouveau-nés prématurés sont surchargés d'afférences sensorielles désorganisées qu'ils ne sont pas en mesure d'intégrer correctement. En s'appuyant sur les travaux de Brazelton, Als propose une échelle pour enfants nés prématurés : l'Assessment of Preterm Infants Behavior (APIB). L'APIB se concentre sur l'évaluation de l'interaction mutuelle des sous-systèmes de l'organisme de l'enfant en interaction simultanée avec son environnement (Als, Butler, Kosta & McAnulty, 2005).

Cette échelle d'observation qui prend en compte les paramètres physiologiques et comportementaux est réalisée avant, pendant et après une procédure de soin. C'est à partir de ces observations que sont définies les stimulations adaptées mais également le seuil de désorganisation des sous-systèmes et les stratégies développées par l'enfant pour maintenir une autorégulation globale. L'APIB met aussi en évidence les compétences et les vulnérabilités de l'enfant au stade actuel de son développement, le niveau d'adaptation de l'environnement, des soignants et des parents, aux besoins actuels de l'enfant. Des recommandations qui visent à soutenir l'enfant dans son propre développement et répondre à ses besoins sont ensuite suggérées et discutées avec l'équipe soignante et les parents à partir de ces observations régulièrement actualisées. Elles concernent 4 domaines principaux. D'une part, la modification de l'environnement et l'intégration des parents aux soins de leur enfant. Les parents deviennent des partenaires et non plus de simples visiteurs, les signes comportementaux de leur bébé leurs sont expliqués, et ils sont encouragés à participer activement aux soins. De plus, l'intimité familiale et la personnalisation de l'environnement immédiat de l'enfant sont facilitées. D'autre part, ces recommandations concernent l'installation et la manipulation de l'enfant ainsi que la coordination globale des soins médicaux et paramédicaux. Le regroupement des soins tente de pallier l'imprévisibilité des stimulations, notamment tactile, que les nouveau-nés reçoivent. Il est nécessaire pour préserver l'organisation du sommeil en respectant les périodes de récupération et en utilisant à l'inverse les périodes d'éveil pour encourager l'interaction avec l'entourage au cours d'échanges vocaux et tactiles structurés et organisés.

A ce jour, plusieurs études randomisées et contrôlées sur l'impact du NIDCAP sur les enfants prématurés de petits poids de naissance ont été publiées. L'étude de Als et collaborateurs (Als et al., 2003) portant sur plus de 90 nouveau-nés prématurés de faibles poids de naissance rapporte un impact positif du programme NIDCAP sur la durée de nutrition parentérale, le nombre d'apnées, les doses et les durées de sédation ainsi que sur la durée moyenne et le coût de l'hospitalisation. La méta-analyse de Jacobs et collaborateurs (2002) met en évidence son impact positif du programme sur la réduction des durées de ventilation assistée et d'oxygénodépendance. Les auteurs précisent cependant que les preuves demeurent insuffisantes pour soutenir le fait que NIDCAP améliore les résultats médicaux et le développement neurologique des nouveau-nés prématurés. Symington et Pinelli (2006) confirment une réduction de la durée du soutien ventilatoire ainsi qu'une réduction du taux de dysplasies broncho-pulmonaires modérées et sévères parmi les enfants pris en charge selon le programme NIDCAP, et rapportent également une réduction de l'incidence des entérocolites ulcéro-nécrosantes. Ils indiquent toutefois que ces résultats proviennent d'études simples avec de petits échantillons pour lesquels il y avait un biais méthodologique puisque les évaluations n'étaient pas réalisées en aveugle. Par ailleurs, Symington et Pinelli (2006) rapportent qu'il y a un grand nombre de résultats pour lesquels des effets nuls ou contradictoires sont trouvés. Les essais simples qui montrent un effet significatif basés sur de petits échantillons ne sont souvent pas répliqués par d'autres petits essais.

Concernant les effets du programme NIDCAP sur la structure et le fonctionnement cérébral, les données disponibles mettent en évidence une amélioration de la distribution tissulaire et de la maturation de la substance blanche prédominant au niveau des régions frontales et des capsules internes en faveur du groupe NIDCAP. Ces effets structuraux et fonctionnels sont positivement corrélés avec les différences électrophysiologiques et comportementales identifiées dans la même étude à 9 mois d'âge corrigé (Als et al., 2004). La qualité de l'expérience avant terme influencerait donc de manière significative le fonctionnement du cerveau mais également sa structure. Ceci soutient l'hypothèse qu'une approche individualisée de soins en unité de réanimation néonatale est efficace pour soutenir le développement neurologique des enfants nés prématurés. Il est à noter néanmoins que la méta-analyse de Jacobs et collaborateurs (2002), incluant 11 études primaires et 7 études secondaires (N=627 nouveau-nés), n'a apporté aucune preuve que le programme NIDCAP améliorerait le développement neurologique ou les résultats médicaux à court et long terme de ces enfants.

S'agissant du développement cognitif et mental, Kleberg et collaborateurs (2000) mettent en évidence un impact positif du NIDCAP sur la cognition des enfants nés prématurés à un an mais ces résultats n'ont pas été répliqués concernant le développement moteur de ces sujets. Ils indiquent également que l'odds ratio<sup>5</sup> pour une survie avec un index de développement mental normal est en faveur du groupe NIDCAP. D'un point de vue neuro-moteur, Kleberg et ses collègues observent un impact positif du programme NIDCAP à l'âge corrigé de 3 ans sur les capacités de communication verbale, les interactions physiques et visuelles entre l'enfant et ses parents et les troubles du comportement. Plus récemment, McAnulty et collaborateurs (2010) ont avancé que les bénéfices de la méthode NIDCAP étaient au moins observables jusqu'à l'âge de 8 ans : sur le plan moteur, langagier, cognitif. Bien que les mécanismes exacts qui sous-tendent l'efficacité de ce programme restent à découvrir, cette étude montre l'efficacité à long terme de l'intervention. Les résultats démontrent que la prise en charge des enfants nés prématurés selon NIDCAP améliore la santé, le développement du cerveau, et la compétence fonctionnelle. Enfin, Als et collaborateurs (2003) mettent en avant une réduction de l'index du stress parental, les mères ayant une meilleure image d'elles-mêmes et de leur enfant, du fait de leur plus grande implication dans les soins. Les mères interrogées affirment mieux comprendre les besoins de leur bébé que les mères prises en charge selon un système conventionnel et se sentent davantage soutenues par le personnel dans leur rôle de mère (Kleberg, Hellstrom-Westas & Wildstrom, 2007). Les différences entre les populations prises en charge selon la méthode NIDCAP ou dans un système conventionnel apparaissent également en termes de qualité d'attachement : les bébés bénéficiant du NIDCAP montrent davantage de profil d'attachement de type secure comparativement aux autres bébés. Les différences entre les méthodes de prise en charge retentissent également sur la qualité de l'interaction parents-enfant : plus riche en contacts physiques et en échange par le regard.

De nombreux effets prometteurs du programme sont donc rapportés, mais les preuves scientifiques sur les effets du NIDCAP sont limitées en raison notamment des résultats contradictoires ou nulle également rapportés. Ces effets contradictoires du programme NIDCAP résident notamment dans les difficultés de son évaluation. De multiples interventions sont

---

<sup>5</sup>L'Odds Ratio (ou rapport des cotes) correspond à une mesure statistique qui permet d'évaluer la dépendance entre différentes variables qualitatives aléatoires. Elle est fréquemment utilisée dans le domaine épidémiologique pour mesurer l'effet d'un ou plusieurs facteurs sur la santé d'une population.

incluses dans la plupart des études sur les bénéfices du NIDCAP, rendant la détermination de l'effet unique de ce programme difficile à appréhender (Symington & Pinelli, 2006). Par ailleurs, l'intervention devrait être fondée sur l'observation du bébé et de ses relations avec ses partenaires de soins (soignants, parents). Il peut donc être difficile de mesurer précisément ses effets. Il était important de souligner ces résultats divergents sur les bénéfices du programme, mais il convient de rappeler qu'aucun effet délétère n'a été rapporté. Le NIDCAP semble donc être bénéfique pour les nouveau-nés prématurés, en agissant comme un facteur de protection. Des bases scientifiques pour évaluer les effets de cette méthode seraient toutefois considérablement renforcées par une étude plus complète, avec un suivi prolongé et une orientation sur des variables précises et capitales.

### 1.3.2. Les programmes d'interventions impliquant la composante tactile

L'utilisation du contact tactile tel que le peau à peau et les massages chez les nouveau-nés prématurés se fonde principalement sur les recherches menées sur les effets d'une séparation maternelle, par Harry Frederick Harlow auprès des macaques rhésus (1958) et sur les théories de l'attachement de John Bowlby (1969), ayant mis en avant l'importance du contact mère-bébé pour le développement de ce dernier.

#### La méthode « Kangourou »

La méthode « Kangourou » (*i.e.* Kangaroo Mother Care, KMC) a été développée pour les nouveau-nés prématurés par le docteur Edgar Rey en 1978 à Bogota en Colombie, pour faire face aux manques de moyens financiers et aux sous-équipements des hôpitaux. Cette méthode implique de placer l'enfant prématuré sur le torse de sa mère 24h/24h (figure 12). Lorsque des pauses sont nécessaires, la mère peut être relayée par un tiers (père, grands-parents). Le placement vertical du bébé entre les seins de sa mère lui permet de s'alimenter lorsqu'il le désire, les autres composants du KMC étant idéalement un allaitement maternel exclusif et une anticipation de la sortie de l'hôpital, en position kangourou et avec un suivi strict (Nyqvist et al., 2013). Cette méthode Kangourou « en continu » a été adaptée en programme d'intervention plus court, mais garde néanmoins les mêmes principes. Cette variante est appelée « soins de peau à peau » ou « soins Kangourou » et est très fréquemment proposée dans les services de Néonatalogie, pour initier et favoriser le lien mère-enfant. La figure maternelle est centrale,

puisqu'elle permet la régulation thermique corporelle de son enfant et assure ses besoins alimentaires, lorsqu'une alimentation par allaitement est décidée (et possible).



Figure 12 : Nouveau-né prématuré placé contre le torse de sa mère.

Nyqvist et ses collaborateurs (2013) soulignent les avantages du KMC. Il permet de pallier la séparation de la mère et de son enfant, en proposant précocement une réparation du processus d'attachement qui peut être perturbé par l'accouchement prématuré. Les soins Kangourou permettraient de réduire les symptômes de la dépression post-partum maternelle et augmentent la sensibilité parentale aux indices infantiles. Le recours au KMC a également des effets positifs sur le développement psychologique des nouveau-nés prématurés ou malades et de leurs parents, puisqu'il favorise le développement d'une communication mutuelle, et réduit ainsi le stress parental. Le KMC favorise également les capacités d'auto-régulation des enfants nés prématurés, induit des périodes de sommeil calme plus longues, et diminue le stress de ces patients (LudingtonHoe, 2013). Le KMC est indiqué comme sans danger chez les nouveau-nés prématurés sous assistance ventilatoire avant 30 semaines d'âge gestationnel (vanZanten, Havenaar, Stigt, Ligthart & Walther, 2007). Cependant, plusieurs auteurs rapportent que des enfants prématurés âgés de 28 semaines ou moins, ont des périodes de désaturation lorsqu'ils sont touchés, ou sont incapables de maintenir leur température corporelle lors de soins Kangourou (Bauer, Anke, Sperling, Uhrig & Versmold, 1998 ; Scafidi, Field & Schanberg, 1993).

Parallèlement, plusieurs études montrent que, outre les effets bénéfiques de cette méthode sur la régulation physiologique et la croissance, le positionnement en peau à peau avant et pendant une procédure de soins douloureux diminue la réactivité douloureuse comportementale et physiologique chez les nouveau-nés prématurés (Castral, Warnock, Leite, Haas & Scochi 2008 ; Ludington-Hoe, Hosseini & Torowicz, 2005). Johnston et collaborateurs

(2008) indiquent que même les nouveau-nés grands prématurés de 28 SA peuvent bénéficier de cette alternative non-pharmacologique de prise en charge de la douleur (lors d'un prélèvement au talon). Le contact maternel en peau à peau semble induire des mécanismes de régulation endogènes provoqués par le contact maternel en peau à peau, qui diminuent la réactivité à la douleur de l'enfant, bien que moins efficacement par rapport aux chez les sujets plus âgés.

#### Les méthodes de « toucher doux » ou de massage

L'importance du contact entre la mère et son bébé pour sa croissance à la fois émotionnelle et physique a conduit Field et ses collègues à développer un programme de thérapie par le massage pour les bébés (Field, 1995). Celle-ci propose un enrichissement sensoriel, pour pallier le manque de stimulations tactiles plaisantes et réconfortantes expérimentées par les nouveau-nés prématurés. Cette thérapie par le massage consiste en des séances de massage de 15 minutes, trois fois par jour pendant 7 à 10 jours. Lors de ces séances, des contacts tactiles francs, par pressions modérées sont préférés à des contacts par pressions légères (Field, 2003). Les revues de littérature de Vickers et collaborateurs (2005), et Field et collaborateurs (2010) indiquent que les thérapies par le massage améliorent la croissance et le développement des enfants nés prématurés ou de petits poids de naissance, et permet ainsi de réduire la durée d'hospitalisation. Ces enfants ayant bénéficié des massages ont une prise de poids de 21 à 48% plus importante, et quittent les services de Néonatalogie 2 à 6 jours avant leurs pairs contrôles. Ces nouveau-nés prématurés passent également plus de temps en état de veille active et présentent davantage de maturité dans leurs comportements d'habituation et de motricité (Feldman, 2002). L'origine de ces interventions étant basée sur l'importance du lien maternel, l'efficacité des massages a principalement été fondée sur la personne délivrant le massage (*i.e.* la mère). Les parents sont incités à les prodiguer, du fait de leurs effets positifs sur le développement de leur enfant (Field, Hernandez-Reif, Diego, Feijo, Vera & Gil, 2004). Ferber et collaborateurs (2002) trouvent toutefois des résultats similaires en termes de durée de séjour à l'hôpital, de gain de poids, et de stabilité physiologique chez des enfants nés prématurés massés par leur mère, et des bébés prématurés dont le massage est prodigué par une infirmière. Les auteurs soulignent tout de même que l'interaction mère-bébé est meilleure à trois mois d'âge corrigé chez les enfants dont le massage était maternel. Ces massages ont un effet bénéfique sur la confiance en soi maternelle, et leur appréhension des contacts tactiles avec leur enfants est limitée.

Les protocoles d'interventions basés sur la composante tactile présentent également des effets sur la réponse à la douleur. Le toucher humain doux semble réduire les réponses physiologiques et comportementales à la douleur aiguë chez des enfants prématurés âgés de 27 à 37 semaines d'âge gestationnel (Herrington & Chiodo, 2014). Lors de l'utilisation du toucher humain doux, les prématurés ne montrent pas le taux habituel de diminution de la respiration, d'élévation de la fréquence cardiaque, ou d'augmentation des pleurs pendant la procédure douloureuse. Une atténuation de l'activation cérébrale lors d'une ponction sanguine a également été observée en utilisant le toucher thérapeutique (Honda, Ohgi, Wada, Loo, Higashimoto & Fukuda, 2013). La thérapie par le massage peut également agir comme un stimulus apaisant ou un distracteur. Son utilisation chez les nouveau-nés prématurés âgés de 22 à 35 semaines d'âge gestationnel conduit à une moindre augmentation de la fréquence cardiaque pendant la procédure douloureuse, qui pourrait être interprétée comme une atténuation de douleur ressentie (Diego, Field & Hernandez-Reif, 2009).

Malgré ces rapports encourageants, le toucher thérapeutique peut également avoir des effets néfastes (Johnston, Campbell-Yeo, Rich, Whitley, Filion, Cogan & Walker, 2013). Si la plupart des nouveau-nés maintiennent leur stabilité physiologique pendant et après un massage, d'autres éprouvent une instabilité physiologique impliquant des épisodes apnéiques immédiatement après la session de massage. Ceci suggère qu'un point de sur-stimulation qui perturbe l'homéostasie du nouveau-né a été atteint sans que le soignant ne s'en aperçoive (Feldman, 2002). Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour identifier les types et la quantité de toucher à fournir aux enfants prématurés en fonction de leur âge gestationnel, de leur condition médicale et de leur niveau de douleur (Harrison, 2001).

Les études sur le toucher thérapeutique mettent en avant la nécessité de stimulations tactiles et kinesthésiques appropriées au début de la vie des nouveau-nés prématurés pour pallier le manque de stimulations réconfortantes perçues durant leur séjour hospitalier (Barnard, Brazelton & Hill, 1991 ; Harrison, 2001 ; Segond, 2008 ; Ardiel & Rankin, 2010). La majeure partie des stimulations tactiles qu'ils reçoivent étant liée à leur prise en charge et fréquemment associés à des expériences douloureuses ou inconfortables imprévisibles. Il peut donc sembler paradoxal de mettre en avant le manque de toucher non-procédural social chez ces nouveau-nés, et d'utiliser en même temps des soins de développement tels que le massage ou le peau à peau comme une méthode de prise en charge de la douleur. Même s'ils semblent efficaces

comme analgésiques non-médicamenteux, nous devrions être particulièrement vigilants à ce qu'ils soient utilisés en priorité comme soins de développement et non pas associés uniquement à des événements douloureux. L'association systématique entre le toucher thérapeutique et la douleur pourrait conduire à un conditionnement aversif au toucher et à des déficits à long terme dans le traitement tactile passif.

Ces programmes d'interventions qui émanent des soins de développement destinés aux nouveau-nés prématurés sont tous construits et appliqués avec le même objectif : protéger et favoriser leur développement. Ils sont pourtant fondés sur des hypothèses théoriques contradictoires, ce qui peut générer une certaine confusion quant à l'interprétation des bénéfices de ces interventions (Feldman, 2002). Certaines interventions sont basées sur le principe que les enfants prématurés souffrent d'une privation de stimuli sensoriels, en comparaison avec ce qu'ils auraient dû recevoir du milieu intra utérin. Elles proposent de ce fait un enrichissement sensoriel (la thérapie par le massage, par exemple). D'autres interventions limitent à l'inverse les stimulations, en se fondant sur l'hypothèse que les nouveau-nés prématurés sont surchargés d'informations sensorielles qu'ils ne peuvent assimiler correctement (le programme NIDCAP par exemple). Ces positions contraires soulignent la limite de notre compréhension des mécanismes qui seraient déficitaires ou atypiques chez ces patients, et sur la façon dont l'intervention proposée pourra remédier à ce déficit (Feldman, 2002). Par ailleurs, l'importance de la temporalité des informations tactiles n'est que très succinctement considérée dans les interventions thérapeutiques proposées aux nouveau-nés prématurés, et quasiment absente des théories de soins de développement. Pourtant, elle apparaît cruciale pour la compréhension du nouveau-né de son environnement, et sa capacité à organiser ses réponses comportementales et physiologiques (Barnard & Bee, 1983).

Il est donc nécessaire de continuer à travailler sur une caractérisation précise des capacités des nouveau-nés prématurés, afin de proposer des interventions thérapeutiques fondées sur des connaissances fondamentales et adaptées à leurs capacités.

**Encadré 3, résumé du Chapitre III**

La naissance prématurée stoppe brutalement la gestation et soumet les nouveau-nés encore immatures à un environnement précoce hautement technique, qui contraste par bien des aspects avec l'écologie utérine. Elle expose ces enfants nés trop tôt à des stimulations sensorielles qui surpassent leurs capacités de traitement et perturbent l'hétérochronie sensorielle développementale. Les nouveau-nés prématurés sont en effet soumis à un environnement empreint de bruits divers, de sources lumineuses importantes, d'odeurs irritantes, auquel s'ajoutent de nombreux soins techniques nécessaires à leur prise en charge, mais pour autant stressants et douloureux.

Or l'exposition à cet environnement hospitalier survient lors de la période la plus intense de développement cérébral. Ces nombreuses stimulations sensorielles inadaptées – en quantité, en qualité ou en temporalité – vont influencer la structure et le fonctionnement du système nerveux central ainsi que le comportement de ces nouveau-nés.

Face au constat des risques développementaux associés à toute naissance prématurée et les preuves de l'influence de l'environnement sur le développement de ces enfants, les néonatalogistes se sont investis dans la construction et la diffusion de stratégies environnementales et comportementales pour protéger le développement neurocomportemental de ces patients. Des politiques globales de soins de développement ont émergé, renforçant le travail d'aménagement de leur environnement physique (réduction du bruit, de la lumière, regroupement des soins, limitation des procédures invasives).

Parallèlement, des programmes d'interventions sont déployés dans ces services, dans le but de favoriser un développement optimal de ces nouveau-nés. Si ces programmes tendent tous vers le même objectif, leurs hypothèses théoriques diffèrent, et la diversité de leurs bénéfices rapportés dans la littérature souligne les limites de nos connaissances sur les mécanismes possiblement déficitaires auxquels ces interventions tentent de remédier. Il apparaît nécessaire de poursuivre une caractérisation précise des capacités des nouveau-nés prématurés pour proposer des interventions thérapeutiques fondées sur des connaissances fondamentales et adaptées aux capacités de ces nouveau-nés, qui soient autant que possible dissociées des méthodes de prises en charge de la douleur.

# Chapitre IV : La perception tactile et temporelle

---

L'importance de la modalité tactile dans le développement individuel du nouveau-né humain est reconnue depuis longtemps, notamment grâce aux travaux de Harry F. Harlow sur l'isolement social de jeunes macaques rhésus, déterminants dans la prise en compte de l'importance du contact et de la fonction maternelle pour le développement du jeune enfant. Paradoxalement, les capacités que sous-tend la modalité tactile sont moins étudiées et caractérisées que celles des modalités plus tardives telle que l'audition. Ces connaissances fondamentales manquent particulièrement à la population de nouveau-nés prématurés qui se développent dans un contexte où les expériences sensorielles, notamment tactiles, pourraient moduler et interagir avec leurs capacités cognitives et temporelles supportées par la perception tactile. Les stimulations sensorielles sont en effet différentes en quantité et en qualité de celles expérimentées in utero. A ceci s'ajoute la qualité temporellement imprévisible de ces stimulations. Les structures temporelles jouent un rôle critique dans le développement sensori-moteur, émotionnel, social et cognitif de l'enfant. Les bénéfices des interventions thérapeutiques proposées à ces patients sont limités parce qu'elles doivent s'adapter à leurs capacités pour être optimisées, mais ses capacités sont mal caractérisées. Ainsi dans la première partie de ce chapitre, suivant quelques rappels sur le système somatosensoriel, nous ferons état de la littérature disponible sur les compétences tactiles des nouveau-nés, à terme et prématurés. Puis nous présenterons une approche particulièrement pertinente pour étudier les capacités de perception tactile passive chez les nouveau-nés prématurés : les réponses d'orientation. En second temps, nous présenterons les mécanismes identifiés dans les premiers mois suivant la naissance qui supposent des capacités de perception et d'apprentissage temporelle précoces. Enfin, nous aborderons la façon dont ces apprentissages peuvent servir une fonction importante du cerveau humain : la prédiction sensorielle.

## 1. Perception tactile

### 1.1. Système somatosensoriel : mécanorécepteurs et voies cérébrales

Le système somatosensoriel sous-tend la perception d'une large gamme de stimuli. Il peut être sous-divisé en quatre systèmes fonctionnellement distincts : la perception tactile, la

proprioception, la nociception et la thermoception. Chacun d'eux possède un ensemble spécifique de récepteurs périphériques qui se situe dans la peau, les muscles et les articulations, ainsi que des voies neuronales (pour une revue complète voir Abraira & Ginty, 2013). Les récepteurs se distinguent selon le type de stimulus auquel ils répondent, et en fonction de leur situation anatomique (extérocepteurs ou intérocepteurs).

Le système tactile est sensible à la taille, la forme et la texture des objets et à leurs mouvements sur la peau. Il implique quatre types de récepteurs cutanés, répartis de manière inégale sur tout le corps (figure 13).

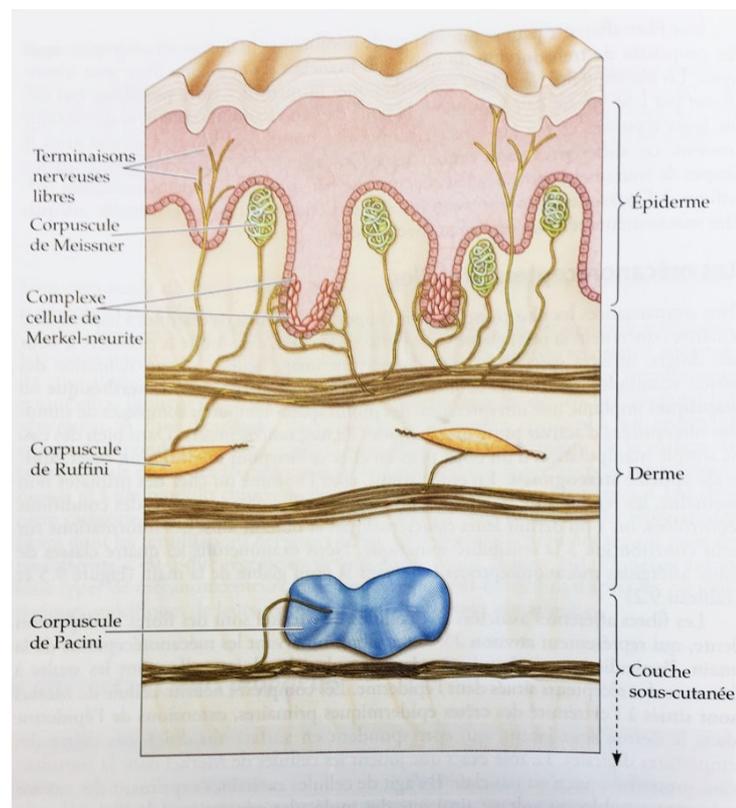


Figure 13 : Schéma des types de mécanorécepteurs identifiés dans la peau glabre du doigt.

*Issu de Neurosciences et cognition, DeBoeck, p214.*

Les mécanorécepteurs identifiés dans la peau glabre (*i.e.* sans poil) du doigt se distinguent à la fois par leur localisation au sein du tissu cutané et par la taille de leurs champs récepteurs.

Les disques de Merkel et les corpuscules de Meissner sont les récepteurs impliqués dans le toucher discriminatif<sup>6</sup>. Ils sont caractérisés par de petits champs récepteurs cutanés et se situent dans les couches superficielles de la peau, à la jonction dermo-épidermique. Les corpuscules de Ruffini et de Pacini, situés respectivement dans le derme et le tissu sous-cutané, possèdent de vastes champs récepteurs moins définis, et sont impliqués dans le toucher non discriminatif.

La proprioception désigne la perception de la position et des mouvements de son propre corps, et dépend des mécanorécepteurs dans les muscles et les articulations. Les fuseaux neuromusculaires sont sensibles à l'élongation musculaire, les récepteurs articulaires à la position des articulations et les organes de Golgi sont sensibles à la tension musculaire.

Les informations tactiles et proprioceptives sont transmises au système nerveux central par la voie lemniscale. Cette voie emprunte les colonnes dorsales de la moelle épinière jusqu'à atteindre la partie caudale du bulbe rachidien. Les axones afférents forment des connexions synaptiques avec les neurones de 1<sup>er</sup> ordre des colonnes dorsales, dont les fibres se terminent dans les noyaux des colonnes dorsales. Les neurones de 2<sup>ème</sup> ordre projettent ensuite leurs axones vers le thalamus somesthésique et forment à leur sortie les fibres arquées internes. Ces fibres forment un faisceau allongé : le lemnisque médian. Les fibres nerveuses du lemnisque médian traversent le pont du tronc cérébral et le mésencéphale et aboutissent dans le noyau ventro-postéro-latéral (VPL) du thalamus, au niveau des neurones de 3<sup>ème</sup> ordre. Les axones de ces neurones du VPL traversent la capsule interne et se terminent dans le girus post central du cortex cérébral : le cortex somesthésique primaire (SI). Une partie des axones de ces neurones se projette également vers les cortex somesthésique secondaire (SII) et moteur.

La nociception désigne la perception de la douleur, et la thermoception concerne la perception de la température. Ces systèmes sont supportés par des terminaisons nerveuses libres hautement arborisées, qui transmettent l'information au cerveau par des fibres lentes non-myélinisées (fibres C) et des fibres myélinisées rapides (fibres A $\delta$ ) à travers la voie spinothalamique. Cette dernière emprunte la corne dorsale de la moelle épinière et atteint les

---

<sup>6</sup> Le toucher discriminatif désigne la détection des caractéristiques d'un objet : forme, poids, texture, etc. Les capacités qu'il sous-tend sont décrites en termes de perception haptique. Il est distingué du toucher non discriminatif, qui se réfère à la perception de sensations globales, n'impliquant pas de manipulation, telles la sensibilité thermique, la pression, la vibration. Les capacités qu'il sous-tend sont-elles décrites en termes de perception tactile passive.

noyaux ventro-postérieurs (VP) du thalamus *via* le faisceau spinothalamique. Elle se termine au niveau des aires primaire et secondaire du cortex somesthésique, du cortex moteur et des aires pariétales postérieures.

Les informations tactiles et proprioceptives qui parviennent au cerveau sont principalement traitées par le cortex somesthésique primaire (S1) qui comprend quatre champs corticaux : les aires 3a, 3b, 1 et 2 de Brodmann. Les aires 3b et 1 reçoivent des informations provenant des récepteurs de la peau, tandis que les aires 3a et 2 reçoivent des informations proprioceptives provenant des récepteurs des muscles, des articulations et de la peau. En parallèle de ces quatre aires, l'information est également transmise au cortex somatosensoriel secondaire (SII), au cortex pariétal postérieur et au cortex moteur primaire (Gardner, 2010). Chacune de ces aires contient une représentation complète du corps qui forme une carte somatotopique (figure 14).

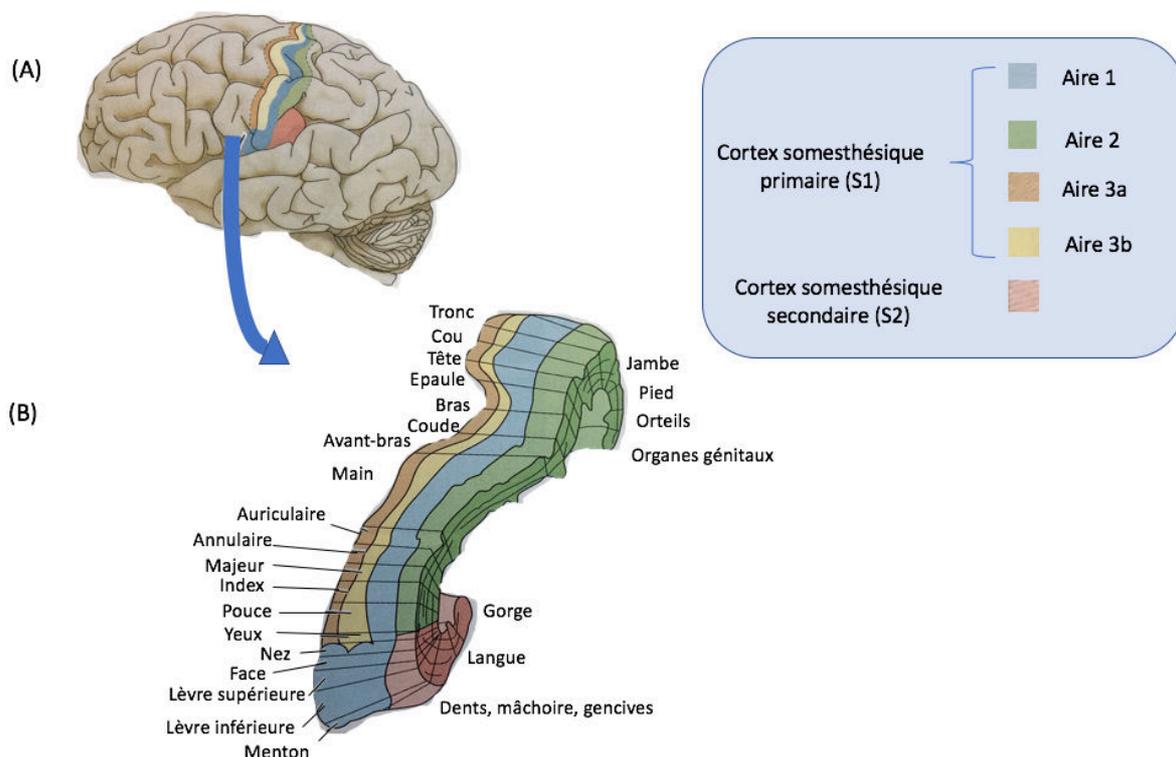


Figure 14 : Disposition somatotopique du cortex somesthésique primaire de l'homme.

*Adapté de Neurosciences et cognition, DeBoeck, p223.*

(A) : localisation du cortex somesthésique primaire, comprenant les aires 1, 2, 3a et 3b de Brodmann ; et le cortex somesthésique secondaire. (B) : schéma de la représentation somatotopique des parties du corps.

## 1.2. Développement de la sensibilité tactile

Le fœtus développe sa sensibilité tactile au travers de l'activation des récepteurs de sa peau, ses muscles et tendons, mais également par les contractions utérines, les mouvements de sa mère et sa propre activité motrice (Granier-Deferre & Schaal, 2005). Ces interactions tactiles entre le fœtus et l'utérus permettraient très tôt une auto-organisation des comportements fœtaux (Mori & Kuniyoshi, 2010). L'étude des réactions à des stimulations tactiles chez les fœtus avortés a permis de décrire l'expansion céphalo-caudale des récepteurs tactiles (Hooker, 1938; Humphrey, 1964 ; 1970). Dès 7-8 semaines d'âge gestationnel (AG), des réponses motrices des points cardinaux (*i.e.* réflexe de recherche) sont induits par un toucher léger sur la lèvre supérieure qui provoque une ouverture de la bouche (Humphrey, 1964). À partir de 11 semaines d'AG, les récepteurs tactiles sont présents sur les zones faciales et les plantes palmaires, pour s'étendre à tout le corps à 20 semaines d'AG. Les structures anatomiques périphériques du système somatosensoriel sont donc complètes au 5<sup>ème</sup> mois de gestation. De plus, des travaux électrophysiologiques chez les nouveau-nés prématurés montrent leur réactivité à toutes sortes de stimulations tactiles — effleurement, application d'un souffle, pression et pincement légers — (Granier-Deferre & Schaal, 2005), ce qui témoigne de la maturité des voies somatosensorielles afférentes au cortex primaire dès 25 SA. Cela fait du toucher la modalité sensorielle la plus impliquée dans les premières interactions d'un nouveau-né prématuré avec son environnement.

## 1.3. Les compétences tactiles néonatales

En dépit de la maturation et de la fonctionnalité précoce du toucher, les compétences associées chez les nouveau-nés sont encore très mal caractérisées, particulièrement chez ceux nés prématurés. Pourtant, il s'agit d'une part prépondérante des stimuli tactiles reçus par ces enfants soumis à de nombreuses expériences tactiles telles que la caresse, le bercement et tous les actes de soins. Cette faible caractérisation des compétences tactiles précoces, par comparaison notamment aux capacités de perception auditives et langagières (Streri, 2013), pourrait en partie s'expliquer par la plus grande difficulté à générer des stimuli tactiles à la fois standardisés et appropriés pour des sujets si jeunes.

### 1.3.1. Compétences haptiques

La perception haptique néonatale, qui résulte d'une exploration manuelle des objets, a été largement décrite *via* l'étude du comportement d'agrippement. Rochat (1987), en étudiant le

traitement intra-main (*i.e.* exploration de l'objet et discrimination avec la même main), a été le premier à mettre en évidence une discrimination de propriété de l'objet chez les nouveau-nés à terme. Ils discriminent l'objet qu'ils tiennent avec leur main, variant leur activité exploratoire selon sa substance (dur *versus* mou). Ils sont également capables de discriminer un objet selon sa texture (Molina & Jouen, 1998) ou son poids. (Hernandez-Reif, Field, Diego, & Largie, 2001).

De récentes études décrivent des capacités de traitement intra-main des propriétés de l'objet chez les nouveau-nés prématurés. Lejeune et collaborateurs (2010) ont montré pour la première fois que la perception haptique est présente chez les nouveau-nés prématurés entre 33 SA et 34 SA + 6 jours. Ils montrent des capacités d'apprentissage et de discrimination précoces, traduites par une habituation tactile à une forme avec chacune de leurs mains et une augmentation du temps de tenue à la présentation du nouvel objet en phase de test. Plus récemment, une étude auprès de prématurés nés de 33 à 35 SA, testés durant leur première semaine de vie, a mis en évidence leurs capacités à explorer activement l'objet qu'ils tiennent en fonction de sa texture (Molina et al., 2015). Ces études offrent la preuve des compétences des nouveau-nés à détecter et percevoir les propriétés différentes d'un objet avec leurs mains, et ceci même chez l'enfant né prématuré.

Ces capacités de traitement intra-main établies, des recherches se sont intéressées au transfert inter-main. Ce dernier désigne la capacité à mémoriser les propriétés d'un objet, et à les reconnaître lorsque le même objet est exploré avec la main opposée. Il implique un transfert d'informations entre les deux hémisphères cérébraux afin d'effectuer cette comparaison et reflète donc une capacité d'intégration central des propriétés de l'objet. Sann et Streri (2008a) ont étudié cette faculté concernant les propriétés de texture et de forme (séparément). Les résultats montrent l'existence d'un transfert inter-main de ces propriétés chez le nouveau-né à terme, montrant ainsi des compétences d'habituation et de discrimination haptique manuelle des différentes propriétés de l'objet sans contrôle visuel.

Une dernière capacité largement étudiée est le transfert intermodal. Il est défini comme la communication d'informations acquises à travers une modalité à d'autres modalités sensorielles. Ce transfert a un rôle fonctionnel et adaptatif puisqu'il conduit à reconnaître des équivalences entre des informations obtenues par diverses modalités sensorielles et mène à une connaissance unifiée et cohérente des objets : la forme de l'objet regardée est perçue comme identique à l'objet touché. Molina et Jouen (2001) ont montré que les nouveau-nés à terme après

habituation tactile sur une forme, regardent plus longtemps la nouvelle forme, attestant qu'un transfert intermodal de la forme est présent. Cependant, ce dernier est soumis à deux contraintes : le transfert ne fonctionne pas lorsque l'habituation est effectuée sur la main gauche (Streri & Gentaz, 2004) et le transfert n'est pas réversible (un transfert de la vision vers le toucher ne fonctionne pas) (Sann & Streri, 2007). Des études montrent également qu'un transfert intermodal de la texture est possible chez les nouveau-nés à terme. Celui-ci est réversible puisqu'il fonctionne aussi bien du toucher vers la vision que de la vision vers le toucher à la contrainte près que la texture ne doit pas être apposée sur un objet plat, puisque l'agrippement (*i.e.* grasping) n'est permis que par des objets volumétriques (Sann & Streri, 2008b).

Les travaux évoqués ci-dessus posent les jalons des capacités tactiles précoces du nouveau-né. Le bébé n'est pas qu'un être de réflexes : il est capable d'explorer et d'interagir avec son monde. Toutes ces études s'intéressent cependant à la perception haptique, aussi appelée perception active qui est différente de la perception strictement tactile (Gibson & Gibson, 1962). Lors d'une perception haptique, il s'ajoute à la déformation mécanique de la peau celle des muscles et des articulations, ce qui résulte des mouvements exploratoires. Dans ce type de perception, des processus complexes sont impliqués. Ils doivent intégrer simultanément les informations cutanées, proprioceptives et motrices liées aux mouvements exploratoires. La perception tactile passive, au contraire, résulte de la stimulation d'une partie de la peau alors que la surface corporelle n'est pas impliquée dans une action d'exploration. Le traitement perceptif ne concerne que les informations cutanées liées au stimulus appliqué sur la peau.

### **1.3.2. Compétences tactiles passives**

Les stimulations tactiles passives, non initiées mais reçues par le nouveau-né, impliquent toutes les stimulations tactiles qui ne supposent pas la perception haptique. Elles constituent une grande partie des stimulations tactiles reçues par les nouveau-nés en période néonatale (Als, 2009). Pourtant, malgré la prépondérance de ce type d'informations, la façon dont les nouveau-nés, particulièrement ceux nés prématurés, perçoivent ces stimuli n'a reçu que peu d'attention expérimentale alors même qu'elle pourrait intervenir précocement chez ces sujets. Elle pourrait en effet précéder temporellement la perception tactile haptique, dans la mesure où une hospitalisation dans un service de Néonatalogie implique de nombreuses stimulations tactiles passives, auxquelles les nouveau-nés prématurés ne peuvent se soustraire.

### Perception tactile passive et réponses d'orientations chez le nouveau-né à terme

Une approche pertinente pour l'étude des capacités de perception tactile chez les nouveau-nés est d'analyser les réponses d'orientations. La réponse d'orientation dirige l'attention du sujet vers des stimuli saillants de l'environnement (Barry, 2009), et ceci même lors de stimulations passives puisque le nouveau-né, même s'il ne l'initie pas peut s'en saisir pour percevoir son environnement. En ce sens, elle peut être considérée comme un modèle d'interaction du sujet avec son environnement (Barry, 2009).

Les réponses d'orientations ont d'abord été observées chez les nouveau-nés à terme lors de stimulations péri-orales. Lorsqu'ils sont stimulés sur une joue ou sur un côté de la bouche, les nouveau-nés dirigent leur tête du côté de la stimulation (Moreau, Helfgott, Weinstein, & Milner, 1978). Ce comportement, appelé réponse d'enracinement, fut interprété à l'origine comme un réflexe adaptatif facilitant l'alimentation. Des réponses d'orientations à la stimulation tactile passive ont cependant été observées dès la période fœtale. L'âge gestationnel auquel les fœtus humains témoignent pour la première fois de réponses d'orientation comportementales à un stimulus vibrotactile à travers l'abdomen maternel varie de 22 à 30 semaines de gestation (Leader, Baillie, Martin, & Vermeulen, 1982). Par la suite, ces réponses d'orientations ont été observées au travers des paradigmes d'habituation.

Initialement, la réponse d'orientation a été conceptualisée en termes comportementaux et caractérisée par l'implication de composants tels que les mouvements. Par exemple, Kisilevsky & Muir (1984) ont montré une réponse d'orientation chez des nouveau-nés à terme recevant une caresse sur l'oreille (*via* une brosse en poil de chameau) traduite par une orientation de la tête du côté de la stimulation tactile. Ce type de réponse d'orientation est également observable dans le cadre de stimulation tactile (souffle ou caresse) effectuée sur l'avant-bras des nouveau-nés (Humphrey, Humphrey, & Muir, 1994). Ceci démontre que la réponse d'orientation tactile est plus qu'un simple réflexe nutritif, puisqu'elle est généralisée à d'autres parties du corps qui n'impliquent pas le visage et plus particulièrement la sphère orale (Humphrey et al., 1994). L'analyse détaillée des réponses d'orientations des nouveau-nés à cette stimulation tactile de l'avant-bras révèle une séquence de réponses encore plus complexe : l'enfant bouge tout d'abord son bras stimulé, puis oriente sa tête et bouge ses yeux en direction de la stimulation tactile, soit une séquence d'action proximale-distale. La réponse d'orientation lors d'une stimulation tactile peut également impliquer des composantes physiologiques tels que des

changements dans le rythme cardiaque (Fearon, Hains, Muir, & Kisilevsky, 2002) ou dans l'activité électrodermale (Hellerud & Storm, 2002).

### Habituation des réponses d'orientations chez le fœtus et le prématuré

L'habituation correspond à la diminution de certains aspects de la réponse d'orientation au cours de la répétition d'un stimulus. Elle est considérée comme la forme la plus simple d'apprentissage, mais est avant tout un mécanisme cognitif automatique qui présente de l'intérêt pour de nombreuses situations quotidiennes. Elle permet à l'organisme de préserver ses ressources quand un stimulus est fréquent mais inoffensif (Thompson & Spencer, 1966). Ce mécanisme est donc adaptatif, en particulier pour les nouveau-nés qui ont des ressources énergétiques très limitées. L'habituation est un processus réversible, classiquement distingué de l'adaptation sensorielle et de la fatigue motrice (processus irréversibles)<sup>7</sup>.

Les composants comportementaux de la réponse d'orientation ont récemment été liés à l'activité neuronale par Snyder et Keil (2008). Ils ont soumis des nourrissons de 6 mois à une tâche visuelle en deux phases. La première consistait en un encodage de stimuli visuels (photographies), et la seconde était une phase test où le stimulus familier et un nouveau stimulus étaient présentés. Les auteurs ont mesuré à la fois les réponses comportementales (temps de regard) et les changements induits dans l'activité cérébrale des fréquences gamma, alpha et beta (mesurée en électroencéphalographie (EEG)). Les résultats montrent que l'activité cérébrale de fréquence gamma diminue lors de la répétition du stimulus familier, et que cette diminution est associée à une meilleure réponse d'orientation comportementale lors de la présentation d'une nouvelle photographie en phase test. Il est donc proposé que les effets d'habituation de la réponse d'orientation lors de la répétition s'expliquent par le phénomène de suppression par répétition. Ce terme désigne la diminution de l'activité neuronale qui peut être observée lorsqu'un stimulus est présenté de façon répétée. Le lien entre habituation comportementale et suppression par répétition reçoit d'ailleurs une attention grandissante (Nordt, Hoehl, & Weigelt, 2016) dans la mesure où le paradigme de suppression par répétition suit des principes similaires

---

<sup>7</sup> L'habituation étant utilisée dans de nombreux protocoles et pour diverses populations, une revue récente de Rankin et ses collaborateurs (2009) a révisé les caractéristiques comportementales qui semblent être communes à tous les organismes étudiés, déterminées à l'origine par Thompson et Spencer (1966) pour établir un terrain commun entre les chercheurs souhaitant montrer une habituation dans leurs expérimentations.

à l'habituation comportementale très couramment appliqué chez l'enfant (Turk-Browne, Scholl, & Chun, 2008). Si les paradigmes d'habituation permettent de faire des inférences sur les capacités perceptives et cognitives d'enfants préverbaux – du nouveau-né prématuré au nourrisson – la suppression par répétition appliquée en neuroimagerie et en électrophysiologie permet d'identifier les réseaux neuronaux à la base de la cognition et de la perception (Nordt et al., 2016). L'étude des phénomènes d'habituation comportementale et de suppression par répétition apparaît donc complémentaire.

Des capacités d'habituation des réponses d'orientations ont été observées dès la période prénatale, chez des fœtus âgés de 28 à 37 semaines d'âge gestationnel lors de la présentation du stimulus vibrotactile répétée sur l'abdomen de la mère (Madison et al., 1986). Les réponses d'orientations sont également observables en période néonatale auprès des nouveau-nés prématurés, même si des différences avec leurs pairs nés à terme existent dans les réponses d'orientations de type physiologique (Field & et al, 1979; Rose, Schmidt, & Bridger, 1976). En effet, l'application répétée d'un stimulus tactile à des prématurés nés à 33 semaines d'âge gestationnel et âgés de 5 semaines de vie conduit à une habituation des réponses d'orientations comportementales (telles que mesurées par une échelle de mouvement de 0 = pas de mouvement, à 4 = mouvements des bras). Toutefois, seuls les nouveau-nés à terme montrent une diminution du rythme cardiaque et des réponses d'orientations comportementales lors de la répétition du stimulus (Field & et al, 1979). Les patterns de réponses aux stimulations sensorielles paraissent donc être dépendants de la maturation progressive des systèmes biologiques et moteurs, et varient en fonction des différents âges et populations néonatales. Une augmentation de la corrélation entre l'accélération cardiaque et les mouvements corporels induits par des stimuli tactiles répétés (caresse sur le bras de 4,5 s) est d'ailleurs observée entre 30 et 40 semaines d'AG chez les nouveau-nés prématurés (Fearon et al., 2002).

Il est nécessaire de poursuivre les efforts actuels de caractérisation des capacités de perception tactile passive chez les nouveau-nés prématurés. Des données récentes montrent que des nouveau-nés prématurés (de 24 à 36 SA) exposés à des stimulations douloureuses répétées affichent une sensibilité tactile diminuée (mesurée en potentiel évoqué) dès le 1<sup>er</sup> mois de vie en comparaison à leurs pairs nés à termes (figure 15) (Maitre, Key, Chorna, Slaughter, Matusz, Wallace, & Murray, 2017). Une telle atténuation du traitement de l'information tactile pourrait

modifier par la suite les capacités d'exploration tactile, motrice et multi sensorielle de leur environnement, ainsi que les interactions sociales (Maitre et al., 2017).

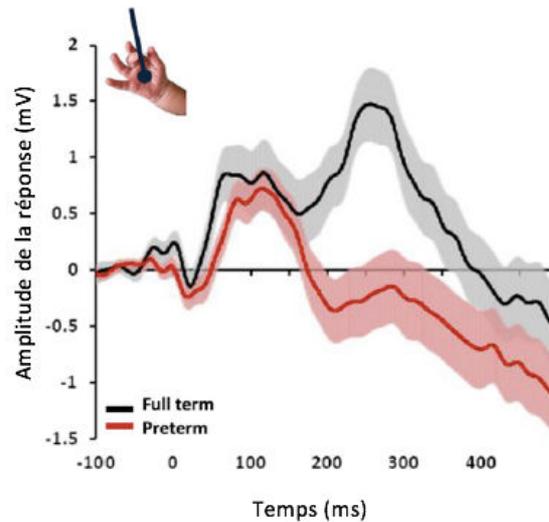


Figure 15 : Modification de la sensibilité tactile chez les nouveau-nés prématurés exposés à des douleurs répétées.

*Issue de Maitre et collaborateurs, 2017*

Le potentiel évoqué par une stimulation tactile passive (effleurement de la main) est diminué chez les sujets prématurés (en rouge), en comparaison à leurs pairs nés à terme (en noir).

Les capacités d'habituation et de discrimination tactile de la forme d'un objet sont également perturbées chez des nouveau-nés prématurés (âgés de 33 AGc en moyenne) par un environnement sonore bruyant (figure 16) (Lejeune et al., 2016).

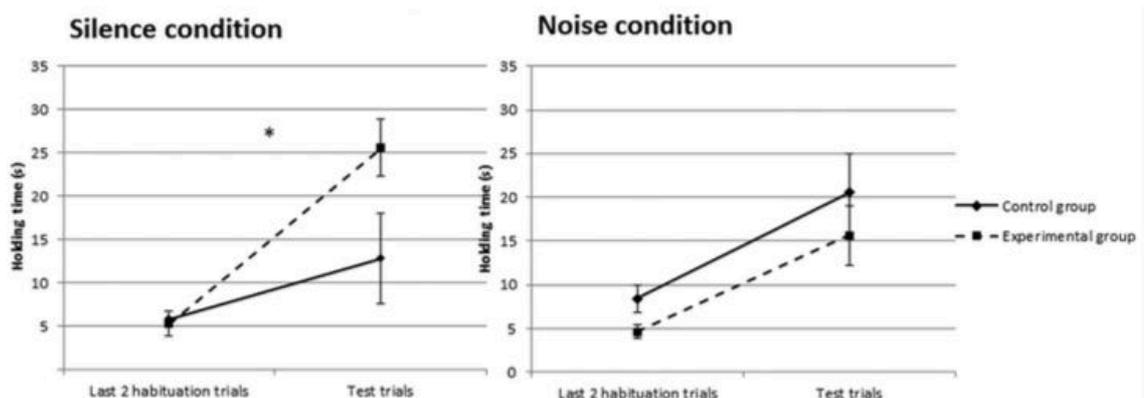


Figure 16 : Influence de l'environnement sonore sur les capacités de perception tactile haptique.

*Issue de Lejeune et collaborateurs, 2016*

Moyenne et erreur standard de discrimination en fonction des conditions expérimentales (silence vs. Bruit) et des groupes (contrôle : objet familier vs. expérimental : nouvel objet). Les ronds noirs représentent le temps de tenue moyen des nouveau-nés prématurés pour les deux derniers essais d'habituation et pour les essais tests. Les temps de tenues moyens des nouveau-nés à termes sont représentés par les carrés noirs.

Ces deux études suggèrent que le traitement de l'information tactile (en termes de sensibilité et de perception active) des nouveau-nés prématurés interagit et est modulé par l'environnement sensoriel des services de Néonatalogie (bruit, douleur répétée). La perception tactile passive de ces enfants nés prématurés pourrait être également modulée par les expériences sensorielles de ces unités, puisqu'elle est basée sur la sensibilité tactile, et précède la perception active. Ces différences si elles existent, doivent être reconnues et documentées pour comprendre les possibilités d'interactions entre les nouveau-nés prématurés et leur environnement néonatal.

## **2. Perception temporelle**

Aux différences de quantité et de qualité des stimulations sensorielles en Néonatalogie par rapport à l'écologie utérine, s'ajoute une importante désorganisation temporelle de ces stimulations, les rendant imprévisibles (Als, 2009). Cette imprévisibilité est source de stress et perturbe l'homéostasie des nouveau-nés. Barnard et Bee proposaient déjà en 1983 que les difficultés des nouveau-nés prématurés à organiser et synchroniser leurs propres réponses physiologiques et comportementales pouvaient être exacerbées par le caractère imprévisible de ces stimulations. Elles contrastent en effet fortement avec la prédominance rythmique et prédictible de l'environnement sensoriel in utero (Barnard & Bee, 1983). Depuis lors, les auteurs envisagent un lien entre la perception du rythme, la prévisibilité sensorielle et le développement (Devouche & Gratier, 2001 ; Provasi, Anderson, & Barbu-Roth, 2014). La capacité à percevoir les aspects temporels du monde environnant serait critique pour le développement sensori-moteur, émotionnel, social et cognitif de l'enfant (Provasi & Bobin-Bègue, 2008).

### **2.1. Aspects temporels de l'environnement : une sensibilité précoce**

La majeure partie des événements de notre environnement suit des patterns temporels. Une fonction essentielle du cerveau humain consiste à percevoir et identifier ces régularités, afin de les apprendre, puis de les utiliser pour former des prédictions. Ces dernières sont nécessaires pour planifier et organiser nos comportements vis à vis des changements de l'environnement, et optimiser l'usage des ressources attentionnelles, mnésiques et motrices. La capacité à former des prédictions temporelles semble émerger très tôt mais son développement n'est pas connu.

### 2.1.1. Sensibilité et synchronisation à la rythmicité périnatale

Le fœtus fait déjà l'expérience du temps in utero. Il est soumis aux rythmes biologiques, aux battements du cœur de sa mère, mais également à la rythmicité de l'environnement social, des messages vocaux, musicaux qui proviennent de l'extérieur (Ciccone, 2005 ; Provasi et al., 2014). Pendant la gestation, les fœtus sont particulièrement sensibles aux déplacements de leur mère qui induisent des stimulations à la fois tactiles et vestibulaires. Par exemple, à l'âge du terme ils réagissent aux déplacements rythmiques passifs causés par la marche : le rythme engendré par ces déplacements modifie leur fréquence cardiaque, en comparaison avec la position assise ou inclinée de la mère (Cito et al., 2005) (figure 17).

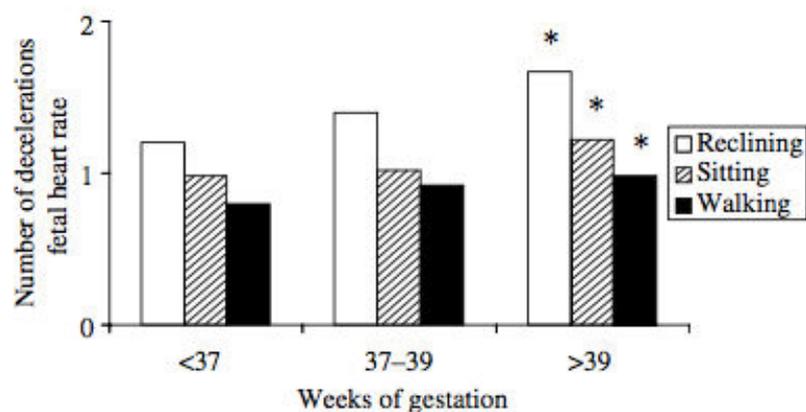


Figure 17 : Réactivité cardiaque des fœtus de plus de 39 SA à la marche de la mère.

*Issue de Cito et collaborateurs, 2005.*

Le graphique représente le nombre de décélérations cardiaques des fœtus en fonction de leur âge gestationnel (inférieur à 37 SA, entre 37 et 39 SA, et supérieur à 39 SA), lors des activités maternelles (position inclinée, position assise, et marche).

A la fin de la gestation, les fœtus perçoivent également des variations de rythme dans les déplacements maternels. Lecanuet et Jacquet (2002) montrent que la fréquence cardiaque moyenne est significativement plus élevée chez les fœtus dont la mère se balance sur un rocking-chair ou une balancelle de jardin, que celle des fœtus dont la mère ne se déplace pas. Ceci confirme que la variabilité cardiaque observée dans l'étude de Cito et collaborateurs (2005), au cours de la marche de la mère, est liée à une perception du rythme provoqué par le déplacement. De plus, l'augmentation la fréquence cardiaque des fœtus lors du balancement maternel limite les biais d'interprétations de cette augmentation en termes d'influence du rythme cardiorespiratoire maternel, qui aurait pu sous-tendre les variations de la fréquence cardiaque observée chez le fœtus lors de la marche de la mère. Ces deux études suggèrent les capacités des fœtus à percevoir et différencier les patterns de stimulations qui impliquent les composantes

vestibulaires rythmiques. Toutefois, ces perceptions ne se limitent pas aux systèmes qui se développent précocement durant la gestation. Les fœtus sont en effet sensibles à d'autres composantes rythmiques qui pénètrent l'enveloppe utérine, telles que la voix maternelle ou encore la musique (pour une revue voir Provasi et al., 2014).

A la naissance, l'enfant continue d'être exposé à la rythmicité de son environnement. En grandissant, il s'adapte aux changements cycliques quotidiens tels que le rythme circadien ou encore le rythme des tétées (De Coster, Wolfs, Wolfs, & Courtois, 2007). Les structures temporelles sont également saillantes au travers des interactions des parents avec leur nouveau-né, qui sont médiatisées par le toucher. Les parents, en verbalisant les contacts qui supportent l'interaction contribuent fortement à temporaliser ces expériences (Droit-Volet, 2001). Les structures temporelles donnent du sens aux interactions (Devouche & Gratier, 2001). Elles permettent aux nouveau-nés de développer leur sécurité affective, mais également leurs capacités de mémorisation, de prévision et d'anticipation (De Coster et al., 2007). La temporalité est donc omniprésente. Une grande partie des activités du bébé est d'ailleurs rythmique, tels que les pleurs, la succion, et plus tard le pédalage, les échanges vocaux, *etc.* (Provasi & Bobin-Bègue, 2008).

Des capacités de synchronisation motrice à des patterns temporels externes sont même perceptibles dès la naissance. Bobin-Bègue et collaborateurs (2006) ont enregistré l'activité de succion spontanée de nouveau-nés et de nourrisson de 2 mois (*i.e.* leur tempo moteur spontané, TMS<sup>8</sup>), afin d'évaluer leur capacité à ajuster leur rythme de succion à une stimulation auditive rythmique externe. Après avoir obtenu pour chaque sujet leur TMS, ils ont dans une première phase soumis les enfants à un stimulus auditif externe dont le tempo respectait leur TMS, puis dans une seconde phase ils ont fait écouter le même stimulus auditif mais dont le tempo était accéléré ou décéléré de 15% vis à vis de leur rythme de succion spontané. Enfin, ils ont à nouveau enregistré le TMS des nouveau-nés et nourrissons sans stimulation auditive afin d'évaluer leur synchronisation avec l'afférence auditive externe proposée auparavant. Les résultats montrent

---

<sup>8</sup> Le Tempo Moteur Spontané (TMS) correspond à la cadence qu'un individu choisit librement pour exercer une activité motrice volontaire simple, qui correspondrait à l'activité rythmique endogène (l'horloge interne). Il est classiquement mesuré au travers de la production d'une série de tape digitale à un rythme qui semble le plus confortable, naturel et spontané pour l'individu (Fraisse, 1974).

Provasi et ses collègues, observant les nombreuses activités rythmiques des nouveau-nés et convaincu de l'existence d'un TMS dès la naissance ont créé des situations expérimentales permettant de le mesurer, notamment au travers de la succion.

que les deux groupes de sujets accélèrent leur rythme de succion lorsque le tempo est accéléré. En revanche, le ralentissement du rythme de succion lorsque le tempo est plus lent de 15% n'est observé que chez les nourrissons de 2 mois. Les auteurs expliquent cette différence en termes de développement sensori-moteur : l'activité de succion est une activité réflexe au début de la vie, qui acquiert par la suite une fonction exploratoire la rendant plus sensible à l'environnement. Même si elle s'améliore au cours des premiers mois du développement, la perception des aspects temporels de l'environnement semble donc présente dès la naissance. Dès lors se pose la question des capacités d'apprentissages de ces régularités.

## **2.2. De la perception à l'apprentissage des régularités temporelles**

La sensibilité des nouveau-nés et des nourrissons aux propriétés temporelles qui émanent de l'environnement a conduit de nombreux chercheurs, particulièrement en linguistique, à mener des études sur les capacités d'apprentissages que sous-tend cette perception.

### **2.3.1. Chez le nourrisson**

Guidés par la rapidité avec laquelle les enfants comprennent et produisent du langage en l'absence de consignes explicites, les auteurs ont soulevé l'hypothèse d'un apprentissage des régularités temporelles du discours. Saffran, Aslin et Newport (1996) ont remarqué que dans le discours naturel, les paires de sons qui ont une forte probabilité d'apparition adjacente se trouvent généralement au sein des mots, tandis que les paires de sons avec une faible probabilité d'occurrence adjacente se trouvent elles dans les limites des mots. Ils ont soumis des nourrissons de 8 mois à 2 min d'un flux de parole artificiel (continu et sans prosodie) composé d'une série de pseudos-mots (*tupiro, golabu, etc.*). Dans cette série se trouvent des paires de syllabes présentant une forte probabilité d'occurrence adjacente, au sein d'un mot (par exemple *pi-ro*), et d'autres présentant une faible probabilité d'occurrence adjacente, entre les mots (par exemple *ro-go*). Après une phase de familiarisation, les nourrissons sont testés avec de nouvelles séries qu'ils entendent aussi longtemps qu'ils regardent une lumière clignotante sur un écran. Lors de cette phase, les mots sont soit familiers, soit des composés d'une nouvelle combinaison de syllabes ne respectant pas les probabilités d'occurrence adjacente de la phase de familiarisation. Les résultats montrent qu'ils écoutent plus longtemps les non-mots nouveaux (en termes de durée de fixation de la lumière). Ceci qui indique qu'ils détectent les probabilités

d'occurrence adjacente des paires de syllabes et les utilisent pour segmenter le flux de parole en mots. Ce mécanisme d'apprentissage des régularités temporelles établi, les auteurs se sont demandés si cette capacité était uniquement reliée aux matériaux linguistiques. Ils ont reproduit leur expérience auprès de nourrissons du même âge mais avec des séquences de sons non-linguistiques. Les résultats mettent en avant leur capacité à extraire et apprendre également la régularité de séquences tonales, indiquant qu'elle n'est pas spécifique aux stimuli linguistiques (Saffran et al., 1999). La capacité à apprendre les régularités temporelles et la structure des stimuli émanant de l'environnement étant présente avant un an, un tel apprentissage est-il possible plus précocement encore ?

### 2.3.2. Chez le nouveau-né

Les recherches menées chez les nouveau-nés à terme apportent des éléments de réponses en montrant qu'ils sont dès la naissance capables de traiter la régularité des propriétés temporelles de leur environnement. Comme chez le nourrisson, ces recherches ont principalement été menées dans la modalité auditive en raison de son rôle important dans l'acquisition du langage (Otte, Winkler, Braeken, Stekelenburg, van der Stelt, & Van den Bergh, 2013). Par exemple, les nouveau-nés à terme regroupent spontanément les éléments d'une séquence acoustique en fonction de leur proximité temporelle (Stefanics et al., 2007). Lorsque les auteurs comparent les potentiels évoqués (mesurés en EEG) induits par un pattern auditif composé de cinq sons standards et un son déviant (type « SSSSSD », la déviance consistant en un changement de fréquence, 500Hz versus 612 Hz) dans des séquences de présentations régulières *versus* irrégulières, la détection du son déviant n'est observée que dans la condition irrégulière. La répétition régulière du pattern auditif « SSSSSD » est donc détectée par les nouveau-nés, et les sons standards et déviants sont traités de façon similaire, puisqu'ils constituent un même pattern de régularité. Les nouveau-nés perçoivent donc la structure globale d'une séquence auditive et l'apprennent pour en extraire les régularités. Ils discriminent également des séquences de syllabes composées des trois mêmes items différant seulement par leur ordre d'apparition (Gervain et al., 2008). En effet, lorsque les nouveau-nés sont soumis à des structures de syllabes de type ABB (par exemple mu-ba-ba) ou ABC (par exemple mu-ba-ge) dans des blocs de présentation alternés, les auteurs observent une réponse cérébrale

fonctionnelle (mesurée en fNIRS<sup>9</sup>) accrue dans les aires frontales et auditives lorsque la structure des syllabes contient une répétition (ABB), montrant la sensibilité des nouveau-nés aux patterns temporels que les auteurs interprètent comme un biais de préférence envers les structures avec répétition. Des résultats similaires ont été trouvés par la même équipe en testant une structure de syllabe où la répétition était placée au début (type AAB) et non plus à la fin (type ABB) (Gervain, Berent, & Werker, 2012).

L'ensemble de ces compétences mises au jour chez les nourrissons et nouveau-nés peut être compris au sein d'un mécanisme nommé apprentissage statistique. Il correspond à la capacité à détecter et à apprendre les régularités d'une entrée sensorielle, et est à la base de la capacité à mettre du sens sur les changements de l'environnement.

### **2.3. Un apprentissage non spécifique à la modalité auditive**

Bien que l'apprentissage statistique ait été majoritairement étudié dans la modalité auditive, il est aussi démontré dans d'autres modalités, notamment visuelle et tactile. Lorsque des nourrissons de 2, 5 et 8 mois sont soumis au cours d'un paradigme d'habituation et de réaction à la nouveauté à des séquences de stimuli visuels (composés de formes géométriques), ils regardent plus longtemps la nouvelle séquence (formes identiques, mais ordre d'apparition aléatoire). Ceci illustre la capacité des nourrissons à apprendre la régularité des patterns visuels auxquels ils ont été soumis lors de la phase d'habituation (Kirkham, Slemmer, & Johnson, 2002). Cet apprentissage statistique est également observé chez des nouveau-nés à terme, au cours d'une procédure expérimentale similaire (Bulf, Johnson, & Valenza, 2011).

A ce jour, l'apprentissage statistique dans la modalité tactile a été étudié uniquement chez l'adulte, notamment par Conway & Christiansen (2005). Au cours de leur étude, des stimulations vibrotactiles de 250 ms à chaque doigt de la main droite constituent une séquence tactile régulière (figure 18).

---

<sup>9</sup> La spectroscopie proche infra-rouge fonctionnelle (fNIRS) est une technique d'imagerie optique qui permet la mesure des réponses hémodynamiques à la surface du cortex, en utilisant les propriétés d'absorption de lumière infrarouge de l'hémoglobine.

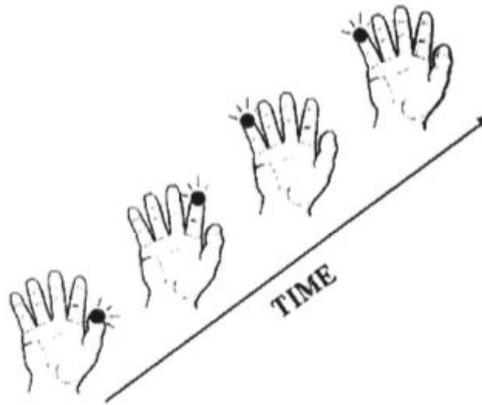


Figure 18 : Schéma de la séquence de stimulations vibrotactiles proposée par Conway et Christiansen (2005).

Chacun des doigts de la main droite du sujet est équipé d'un mini-vibreux, qui délivre une vibration selon un ordre établi sur chacun d'eux, créant une séquence tactile qui respecte une régularité statistique.

Lors d'une première phase d'entraînement, les sujets sont soumis à 12 séquences vibrotactiles et effectuent en parallèle une tâche motrice simple pour s'assurer qu'aucun apprentissage attentionnel volontaire des séquences ne soit possible. Au cours du test, il leur est demandé de classer de nouvelles séquences en fonction de familiarité. Les résultats montrent que les adultes apprennent implicitement les régularités statistiques dans la modalité tactile. Cependant, lorsque les auteurs comparent les performances des participants dans la modalité tactile avec leurs performances dans les modalités auditives non-linguistiques et visuelles (suivant la même méthode expérimentale), ils constatent que la performance dans la modalité auditive est significativement plus élevée que dans la modalité visuelle, elle-même au-dessus de la modalité tactile. Ils observent également une sensibilité accrue des adultes à l'information du début des séquences tactile, tandis qu'ils sont davantage sensibles à la fin des séquences auditives. Il existerait donc des biais dans les stratégies d'apprentissages statistiques en fonction de la modalité sensorielle. Les auteurs proposent que le cortex sensoriel primaire guiderait l'apprentissage en traitant préférentiellement des propriétés statistiques déjà rencontrées dans cette modalité (Conway & Christiansen, 2005). En d'autres termes, des structures temporelles précédemment expérimentées seraient plus importantes que d'autres.

Les données que nous venons de présenter chez les nourrissons et les nouveau-nés démontrent leurs capacités d'apprentissages statistiques. Elles mettent également en avant le

fait que les régularités de l'environnement qu'elles soient visuelles ou auditives, sont perçues, détectées et apprises dès la naissance. Bien que de telles études n'aient pas été menées dans la modalité tactile chez les nouveau-nés ou nourrissons, le toucher pourrait sous-tendre des capacités similaires. Sa maturation précoce, sa forte implication dans les premières interactions du nouveau-né et les capacités de perception déjà identifiées dans cette modalité renforcent cette hypothèse. Une telle perception des structures temporelles pourrait dès lors être utilisée pour générer des prédictions vis à vis des stimuli de l'environnement.

#### **2.4. De l'apprentissage des régularités à la prédiction sensorielle**

La notion de prédiction sensorielle est à comprendre au sein de l'hypothèse du cerveau Bayésien. Cette hypothèse postule que le cerveau élabore un modèle interne du monde extérieur sur la base des entrées sensorielles qui lui parviennent (Knill & Pouget, 2004). À son tour, le modèle interne peut être utilisé pour prédire et anticiper les entrées sensorielles sur la base des régularités statistiques de l'environnement. Ces prédictions ont un rôle adaptatif. En anticipant les changements de notre environnement sur la base du modèle interne que nous en avons créé, nous adaptons notre comportement efficacement et optimisons ainsi nos ressources attentionnelles, mnésiques et motrices.

La prédiction sensorielle est liée à un double processus interactionnel : l'attention portée aux stimuli de l'environnement, et le traitement sensoriel des événements prédits par le cerveau, en fonction de sa connaissance de leur régularité. Les réponses sensorielles aux stimuli prédictibles peuvent être améliorées, ou au contraire atténuées en fonction de leur importance adaptative. Par exemple, un enfant qui écoute une comptine régulière va apprendre à anticiper les éléments de cette comptine, et le traitement sensoriel auditif qui lui est dévolu pourra être atténué. En revanche, un nouveau-né prématuré qui subit des soins douloureux de façon répétée, pourra également prédire l'afférence nociceptive, mais le traitement sensoriel de cette information sera augmenté, afin de traiter la douleur à laquelle l'organisme va être exposé.

L'attente forte d'un stimulus conduit à l'activation de sa représentation neuronale, de façon analogue à ce qu'il se passe dans un processus de récupération en mémoire (SanMiguel, Saupe, & Schröger, 2013). Cette perspective peut être rapprochée de la théorie du codage prédictif de Friston (2005) au sein de laquelle l'activation prédictive d'une représentation sensorielle joue un rôle fondamental. Selon le codage prédictif, les prédictions sensorielles sont formulées dans les

aires supérieures de la hiérarchie corticale puis sont envoyées aux aires inférieures où sont induits les patterns d'activations, selon un modèle top-down. Tout décalage entre le pattern de prédiction et l'entrée sensorielle est envoyé aux aires supérieures comme une erreur de prédiction. L'amplitude de cette erreur est calculée par les aires supérieures, conduisant à la mobilisation de ressources attentionnelles pour traiter l'événement inattendu.

Les mécanismes prédictifs constituent un aspect central de la fonction cérébrale. Face à un environnement incertain et en constante évolution, les mécanismes perceptifs – en plus de s'appuyer sur un traitement bottom-up (ascendant) des entrées sensorielles – peuvent intégrer des signaux top-down, et prédire les conséquences sensorielles des événements à venir (Kouider et al., 2015). Toutefois, si les nourrissons et les nouveau-nés ont la capacité d'apprendre les régularités de leur environnement, ont-ils la capacité de combiner ces connaissances avec une stimulation entrante pour construire une représentation cohérente de leur environnement ? Peuvent-ils s'appuyer sur des prédictions sensorielles pour diriger leurs ressources cognitives, orienter leurs perceptions et apprendre des événements non anticipés ?

#### **2.4.1. Prédiction sensorielle unimodale**

Une partie de la réponse à ces questions se trouve dans les études menées dans la modalité auditive chez les nourrissons et nouveau-nés pour explorer leurs capacités de traitement temporel. Otte et collaborateurs (2013) ont évalué la capacité de 76 nourrissons de 2 mois à apprendre l'intervalle de présentation de stimuli auditif au sein d'une séquence, et à l'utiliser pour prédire l'apparition du prochain stimulus. Les séquences sont composées de 4 sons, présentés avec un intervalle standard (300ms) ou déviant (100ms) selon un paradigme oddball<sup>10</sup>. L'analyse des potentiels évoqués (PE) indique que le son standard, lorsqu'il est présenté avec une violation de l'intervalle interstimulus (ITI), induit une négativité de discordance (MMN pour Mismatch Negativity)<sup>11</sup> mesurée en EEG. En d'autres termes, l'apparition précoce du stimulus

---

<sup>10</sup> Le paradigme « oddball » est une méthode expérimentale qui consiste à présenter une séquence de stimuli répétés à l'identique, occasionnellement remplacée par un stimulus déviant, généralement ne changeant du familier que par un paramètre. Classiquement 80% des stimuli sont standards, et 20% déviants. On cherche à déterminer si le sujet détecte les stimuli déviants, signe qu'il discrimine les deux types de stimuli selon le paramètre modifié.

<sup>11</sup> La négativité de discordance ou Mismatch Negativity désigne une réponse corticale à une déviation des caractéristiques d'une séquence régulière.

auditif (liée au raccourcissement de l'ITI), contraste avec la prédiction acquise de l'entrée auditive, générant une erreur de prédiction. Ceci montre la capacité des nourrissons de 2 mois à percevoir et apprendre la régularité temporelle de la séquence auditive.

Une étude menée par Hádén et collaborateurs (2012) indique que ces capacités de prédiction sont observables dès la naissance. Les nouveau-nés à terme sont soumis à des séquences de stimulations auditives, qui consistent en 8 tons complexes. Les auteurs font varier la séquence auditive en modulant la vitesse de présentation des stimuli d'une séquence à l'autre (lent *versus* rapide) au cours d'un essai, tout en manipulant les intervalles interstimulus (200ms *versus* 100ms). Chaque essai est suivi d'un intervalle silencieux de 1500ms et les potentiels évoqués auditifs sont mesurés durant toute la procédure expérimentale. Les résultats montrent que le cerveau des nouveau-nés détecte le changement de vitesse de présentation, mais également l'allongement de l'intervalle entre les essais, qu'ils traitent comme une omission. Ces réponses aux omissions témoignent que les stimuli « omis » sont effectivement attendus par les nouveau-nés après la mise en place de la régularité temporelle de la séquence auditive. Par ailleurs, les réponses aux omissions sont également observables dans l'étude de Winkler et collaborateurs (2009) qui teste l'induction de la pulsation chez des nouveau-nés en utilisant des séquences de stimuli auditifs qui suivent une structure métrique. Les résultats montrent qu'une négativité de discordance est générée lors de l'omission du temps fort de la séquence, ce qui traduit la prédiction que ces nouveau-nés avaient fait concernant son apparition.

Les capacités de prédictions sensorielles observées dans ces études sont liées à la détection d'une déviation de l'intervalle interstimulus, ou d'une omission du stimulus au sein de la séquence proposée. De telles prédictions peuvent cependant également être générées concernant certaines caractéristiques abstraites des stimuli au sein de la séquence. Au travers d'un paradigme oddball, Basirat et collaborateurs (2014) ont soumis des nourrissons de 3 mois à des stimuli auditifs. Ils sont présentés dans des séries courtes composées de 4 voyelles, suivant un modèle « xxxY » ou « xxxx », présentées dans des blocs distincts. Après une phase de familiarisation, les sujets sont soumis à une phase test au cours de laquelle les séries familières (75% des séries), et des séries qui violent ce modèle global (25% des séries) ont été présentées au hasard (*i.e.* des blocs composés d'une structure « xxxx » lorsque le modèle est « xxxY », ou « xxxY » lorsque le modèle était « xxxx »). Les résultats montrent que la violation d'une attente

locale produit une négativité de discordance, ce qui indique la capacité du cerveau des nouveau-nés à générer une prédiction de la prochaine afférence sensorielle sur la base de l'apprentissage du modèle de la séquence.

Ces études montrent la capacité des nourrissons et des nouveau-nés à apprendre les régularités des séquences de stimulations sensorielles auxquelles ils sont confrontés, et à les utiliser pour générer des prédictions sensorielles. Ces dernières, lorsqu'elles sont contrariées par l'entrée sensorielle, qu'elle soit déviante ou absente, génèrent des erreurs de prédiction. Ces erreurs sont importantes pour le développement, puisqu'elles permettent d'une part d'adapter rapidement notre comportement à la situation nouvelle, et d'autre part d'améliorer la représentation interne de notre environnement, en apprenant de ces erreurs. La connaissance du monde qui nous entoure est fondée sur l'ensemble des informations qui nous parviennent au travers de l'ensemble de nos modalités sensorielles.

#### **2.4.2. Prédiction sensorielle sur la base d'une perception intermodale**

Les bébés sont également capables de prédiction sensorielle sur la base d'une intégration inter-sensorielle. Kouider et collaborateurs (2015) ont proposé à des nourrissons de 12 mois un paradigme d'indices intermodal visuel-auditif, au cours duquel les afférences auditives agissent comme des signaux prédictifs de l'apparition de l'événement visuel à venir. Une phase de familiarisation est effectuée pour permettre aux enfants d'associer le signal auditif (son « A » ou « B ») à la catégorie visuelle correspondante (visage ou fleurs). Les stimuli visuels sont présentés simultanément avec leur correspondance auditive (par exemple, le son A apparaît en même temps qu'un visage). Puis les nourrissons sont soumis au test dans lequel les sons précèdent les stimuli visuels de 500ms. Au sein de ces essais, 75% des stimulations auditives correspondent à la catégorie visuelle qui leur été associée en phase de familiarisation et 25 % ne correspondent pas. L'ensemble des réponses cérébrales des nourrissons est mesuré en EEG. Les résultats montrent que l'amplitude des potentiels évoqués est accrue par les événements inattendus. Ceci révèle la façon dont les mécanismes sous-tendant la perception sont affectés par la prédiction sensorielle. Après avoir appris l'association arbitraire entre un son et une catégorie visuelle, les nourrissons transforment le son anodin en un précurseur important qui fournit l'information

prédictive des entrées visuelles à venir. Les régularités statistiques intermodales sont donc apprises et utilisées pour générer des prédictions qui dépassent la modalité auditive.

Selon un paradigme expérimental proche de celui de Kouider et collaborateurs (2015), Emberson et ses collègues ont testé les capacités de prédictions sensorielles intermodales chez des nourrissons de 6 mois (Emberson, Richards, & Aslin, 2015). Un paradigme d'omission de stimulation intermodale est utilisé pour déterminer si une association audiovisuelle apprise peut générer une réponse au sein du cortex occipital lorsque la stimulation visuelle est omise. Après une brève période de familiarisation (18 associations audiovisuelles), les nourrissons sont soumis à des essais où dans 20% des cas, le stimulus auditif prédictif est présenté mais le stimulus visuel est omis. Les réponses hémodynamiques des sujets sont enregistrées en fNIRS. Les résultats montrent une activation hémodynamique significative dans le cortex occipital lors de l'omission du stimulus visuel et témoignent de la capacité des nourrissons de 6 mois à générer une prédiction sensorielle sur la base d'une association audiovisuelle arbitraire apprise.

Cette même équipe a récemment reproduit cette expérience auprès de nourrissons de 6 mois, en comparant deux populations : des nourrissons de 6 mois nés à terme *versus* nés avant 33 SA et sans signes cliniques de retard de développement (Emberson, Boldin, Riccio, Guillet, & Aslin, 2017). En s'appuyant sur l'importance de la prédiction sensorielle pour le développement, et sur l'incidence accrue de troubles cognitifs et neurodéveloppementaux chez les anciens prématurés, ils souhaitent évaluer si la cause commune de ces difficultés développementales pouvait se trouver dans une altération précoce des capacités de prédictions. Les nourrissons ont donc été soumis au paradigme d'omission de stimulation intermodale. Les résultats des sujets contrôles répliquent ceux de l'étude précitée (Emberson et al., 2015). Le groupe d'enfant nés prématurés montrent quant à lui des réponses neuronales typiques aux stimuli visuels et auditifs présentés en association, mais la réponse de leur cortex visuel aux omissions est négative, c'est à dire consiste en une réduction significative de l'activité neuronale. Les auteurs ayant contrôlé l'effet des complications médicales, du statut sociodémographique et l'âge gestationnel à la naissance, proposent que les mécanismes de détection de l'omission chez les nourrissons nés prématurés soient atypiques.

Emberson et collaborateurs ont alors proposé que des déficits dans les prédictions sensorielles constitueraient un marqueur neuronal pertinent pour identifier précocement les enfants à

risque de développement pathologique (Emberson et al., 2017), dont des déficits ont été présentés comme une symptomatologie commune des personnes atteintes de TSA (Sinha et al., 2014). Toutefois, aucune longitudinale prospective ne permet encore de répondre à cette question. On ne peut par ailleurs exclure que la capacité à développer des prédictions sensorielles puissent se développer plus tardivement chez ces sujets, ou qu'il s'agisse d'un déficit de l'apprentissage intermodal associatif plutôt que de prédiction.

L'étude des capacités de prédictions sensorielles des nouveau-nés prématurés, basée sur un apprentissage unimodal pourrait permettre de répondre en partie à cette question. Le système tactile est précocement fonctionnel au cours de la gestation. Si l'environnement sensoriel de ces nouveau-nés impacte effectivement leurs capacités de prédictions sensorielles, alors de tels déficits devraient être observables dès la période néonatale, particulièrement dans les modalités prépondérantes à cet âge telles que le toucher. L'étude des capacités de prédiction auprès d'une telle population nécessite toutefois de caractériser en premier lieu leurs compétences perceptives et cognitives, en particulier dans la modalité tactile puisqu'elle reste relativement mal caractérisée.

**Encadré 4, résumé du Chapitre IV**

Les capacités de perceptions tactiles actives sont relativement bien décrites chez les nouveau-nés à terme et en moindre mesure chez les nouveau-nés prématurés. Les compétences tactiles liées au traitement des stimulations tactiles passives sont au contraire très peu documentées, en raison notamment de la difficulté à évaluer ce type de perception auprès des nouveau-nés. Une telle caractérisation est pourtant nécessaire pour les nouveau-nés prématurés qui sont soumis, au cours de leur hospitalisation, à de nombreuses stimulations tactiles, différentes en qualité et en quantité de celles expérimentées in utero. Le manque d'investigations approfondies de ces capacités perceptives tactiles limite la compréhension de la façon dont ils perçoivent ces stimulations. Une approche pertinente pour étudier cette perception se trouve dans l'observation des réponses d'orientations, qui traduisent l'interaction d'un nouveau-né vers un stimulus de son environnement même lorsqu'il ne l'a pas initié. Cette approche pourrait bénéficier à l'étude des capacités de perception tactile passive des nouveau-nés prématurés, qui pourraient interagir et être modulées par les afférences précoces inhérentes aux services de Néonatalogie.

De plus, à la nouveauté et la qualité des stimulations reçues en Néonatalogie, s'ajoute pour ces nouveau-nés la désorganisation temporelle de ces afférences. Ceci les rend imprévisibles et pourrait accroître les difficultés d'autorégulations physiologiques et comportementales de ces nouveau-nés. Toutefois, la compréhension de ces effets est limitée par l'absence d'étude sur les capacités de perception temporelle des nouveau-nés prématurés. Nous savons uniquement que les nouveau-nés à terme sont très tôt sensibles à la rythmicité de leur environnement et que des compétences élémentaires de traitement temporel sont présentes dès la naissance. Dans les modalités auditives et visuelles, les nouveau-nés à terme et les nourrissons sont capables de percevoir et d'apprendre la régularité des informations sensorielles auxquelles ils sont soumis, et de les utiliser pour générer une prédiction sensorielle. Ces prédictions émergent possiblement en prénatal, via la rythmicité qu'offre l'environnement utérin, et sont essentielles pour optimiser l'usage des ressources énergétiques et adapter son comportement aux changements de l'environnement. Des atypies de prédictions sensorielles ont cependant été identifiées chez des anciens prématurés. Il est donc urgent de caractériser précisément les capacités perceptives et cognitives de ces nouveau-nés dès la période néonatale. Cette première étape est nécessaire pour évaluer la façon dont ces capacités peuvent être utilisées par la suite par les prématurés pour générer une prédiction sensorielle.

# Chapitre V : Contributions expérimentales

---

## 1. Problématique et objectifs

La modalité tactile est à la base du développement des compétences perceptives, affectives puis cognitives (Lecanuet & Schaal, 1996). Elle permet à l'individu de définir très tôt son propre corps dans l'espace. Cette représentation proximale est ensuite complétée par les modalités distales telles que l'audition et la vision. Son intérêt dans l'acquisition des habiletés motrices est évident, mais elle joue également un rôle précoce dans l'organisation du développement psychomoteur. De plus, durant les premières années de la vie, le toucher est le mode de communication privilégié entre un enfant et ses parents. D'abord associé au réconfort et à la sustentation, le toucher est critique pour l'établissement du lien d'attachement (Weiss, Wilson, Hertenstein, & Campos, 2000). Puis, il sert à guider l'attention de l'enfant. La réciprocité et la coordination de ces interactions tactiles servent de fondation au développement d'autres modes d'interaction sociale, en particulier du langage oral (Dunbar, 1997). Les interactions tactiles jouent donc un rôle vital pour le développement biologique de l'enfant, et un rôle central dans son développement social (Harlow, 1958 ; Montagu, 1986). Pour l'ensemble de ces raisons, l'étude de cette modalité paraît essentielle chez la population vulnérable des nouveau-nés prématurés.

Leur environnement néonatal et les stimulations associées semblent être fortement impliqués dans les comorbidités observées au sein de cette population. La prévalence accrue de troubles neurodéveloppementaux (TDAH, TSA) (Johnson & Marlow, 2011 ; Kuzniewicz et al., 2014 ; Leavey, Zwaigenbaum, Heavner, & Burstyn, 2013 ; Moster et al., 2009), fréquemment associés à un traitement sensoriel atypique, notamment tactile (Bröring, Oostrom, Lafeber, Jansma, & Oosterlaan, 2017 ; Cascio, 2010; Crozier et al., 2016), renforce l'hypothèse d'un rôle majeur et délétère des expériences précoces dans la genèse de ces troubles. En cas de prématurité, les interactions bidirectionnelles entre le sujet et son environnement, qui façonnent et contraignent les trajectoires développementales, interagissent avec l'immatunité cérébrale et comportementale de ces nouveau-nés. Cette immaturité, couplée à un environnement extra-utérin précoce, accentue la discontinuité transnatale. La qualité des interactions tactiles est alors entravée par leur fragilité médicale et par l'assistance technique nécessaire. De plus, les soins

quotidiens induisent de nombreuses stimulations et manipulations tactiles passives, auxquelles les nouveaux nés prématurés ne peuvent se soustraire (Als et al., 2004). Le caractère imprévisible des stimulations contribue par ailleurs à leur effet délétère en ne permettant pas aux nouveau-nés prématurés d'anticiper les changements de leur environnement, ce qui pourrait accroître leurs difficultés à adapter leurs réponses aux stimulations de l'environnement.

Ainsi, en accord avec la perspective neuroconstructiviste qui considère primordiale la variabilité des contraintes qui agissent dès la conception sur les trajectoires développementales, l'étude de la perception tactile des nouveau-nés prématurés, ainsi que de leurs capacités de prédiction sensorielle dans cette modalité, nous paraît être une approche pertinente pour comprendre l'influence de l'environnement sensoriel précoce sur leur développement neurocomportemental. La problématique de ce travail de thèse était donc d'évaluer les compétences perceptives tactiles et temporelles des nouveau-nés prématurés. L'étude des compétences de cette modalité qui se développe très précocement, et joue un rôle important dans le développement, pourrait permettre des avancées fondamentales et translationnelles. La caractérisation des compétences perceptives est en effet nécessaire pour appréhender la façon dont les nouveau-nés prématurés perçoivent les stimulations tactiles auxquelles ils sont soumis au quotidien. De plus, elle est indispensable pour proposer à ces nouveau-nés des remédiations précoces adaptées dans cette modalité. Les effets d'une telle remédiation sensorielle pourraient alors bénéficier de la non-spécialisation cérébrale initiale que propose la Théorie de la Spécialisation Interactive (Johnson, 2011). Par ailleurs, l'étude de la perception tactile dès son émergence, et la caractérisation de la variabilité d'expression de ces capacités en fonction de la qualité de l'environnement précoce, est une première étape pour distinguer le rôle de la prématurité dans les comorbidités ultérieures qui impliquent des atypies du traitement tactile et dont la genèse est méconnue. Enfin, si les neuroconstructivistes considèrent l'effet de nombreuses contraintes sur les trajectoires développementales dès la période prénatale, elles n'ont été que très peu explorées au cours de la période néonatale. La naissance prématurée apparaît donc également comme un modèle pertinent pour faire avancer les conceptualisations du neuroconstructivisme qui concernent les périodes précoces du développement.

Nous avons étudié les capacités de perception tactile passive et temporelle des nouveau-nés prématurés en lien avec leur environnement sensoriel précoce au cours de deux études.

## 2. Étude de la Perception tactile passive chez le nouveau-né prématuré (Étude 1)

### 2.1. Introduction

Les nouveau-nés prématurés sont exposés à des stimulations tactiles constantes, pour la plupart non écologiques, au cours d'une période très intense de développement de leur système nerveux (Rabinowicz et al., 1996). Ces stimuli agissent sur ce système nerveux immature et produisent des réponses qui pourraient être différentes de ce qu'un fœtus in utero et un nouveau-né à terme dans un contexte écologique, pourraient produire. Les études animales et humaines montrent que des entrées sensorielles inadaptées, notamment douloureuses, peuvent affecter le développement des structures et de la fonction cérébrale, aussi bien que le comportement de l'enfant (Als et al., 2004 ; Lidow, 2002 ; Mitchell & Boss, 2002 ; Slater, Worley, Fabrizi, Roberts, Meek, Boyd, & Fitzgerald, 2010). Les procédures invasives associées aux soins de routine contribuent par ailleurs à des changements dans les systèmes de réponse au stress (Grunau, Holsti, & Peters, 2006) et pourraient contribuer à des altérations dans d'autres systèmes sensoriels (Berardi, Pizzorusso, & Maffei, 2000). Ces expériences sensorielles précoces vécues par les nouveau-nés prématurés pourraient donc conduire, dans une perspective neuroconstructiviste, à un traitement tactile et des réponses spécifiques : le comportement étant le produit de l'interaction entre les substrats biologiques et l'environnement sensoriel (Johnson, 2011).

Il apparaît nécessaire de proposer des expériences tactiles positives et réconfortantes à ces nouveau-nés. Toutefois, ces stimulations sensorielles doivent être proposées lorsque les systèmes sensoriels correspondants sont capables de les traiter (Feldman, 2002). La stabilisation des cinq systèmes de la théorie synactive de Als (1986), nécessaire au développement du nouveau-né, passe en effet par la possibilité de jouer avec ses systèmes d'accroche et de retrait. Proposer des stimulations adéquates est toutefois possible uniquement si l'on caractérise en premier lieu les capacités sensorielles des enfants nés prématurés. Cette caractérisation est urgente dans la mesure où de nombreuses données récentes ont mis en évidence un développement sensoriel fréquemment atypique chez les enfants nés prématurés, particulièrement dans les modalités auditives, vestibulaires et tactiles (Crozier et al., 2016 ; Eeles et al., 2013 ; Ryckman et al., 2017 ; Wickremasinghe et al., 2013). De plus, la prévalence de

troubles neurodéveloppementaux, tels que le TSA ou TDAH, durant l'enfance est plus grande chez les prématurés (Bhutta et al., 2002 ; Johnson & Marlow, 2011 ; Leavey et al., 2013) et des atypies du traitement tactile et temporel y sont fréquemment associées (Crozier et al., 2016 ; Sinha et al., 2014). L'étiologie de ces troubles neurodéveloppementaux est encore floue, mais il est reconnu que le traitement somatosensoriel joue un rôle central dans le développement des comportements sociaux, de la communication et des capacités motrices (Cascio, 2010). C'est pourquoi il est essentiel d'explorer les liens entre prématurité, traitement somatosensoriel atypique et neurodéveloppement. La première étape est de caractériser le développement précoce de la perception et de la cognition tactile.

## 2.2. Objectifs

Cette étude a été construite pour évaluer la perception tactile passive et la cognition chez les nouveau-nés prématurés. Les buts de cette étude étaient de fournir d'une part la preuve d'une orientation manuelle et d'une habituation des réponses d'orientation chez les nouveau-nés prématurés, d'autre part de décrire leurs capacités de discrimination tactile fines sur le membre supérieur. Enfin, nous souhaitons explorer l'effet du nombre de procédures douloureuses vécues par les sujets sur ces capacités.

Nous avons mesuré les réponses d'orientations manuelles durant une stimulation tactile passive de la paume de la main ou de l'avant-bras des nouveau-nés prématurés, au cours d'un paradigme d'habituation et de déshabituatation. La déshabituatation était soit un changement de localisation de la stimulation ou une pause au sein de la séquence de stimulation. Les réponses d'orientations manuelles correspondaient à l'activité motrice du membre supérieur (avant-bras, main et doigts) après sa stimulation. Nous avons émis l'hypothèse que les nouveau-nés prématurés montreraient une diminution des réponses d'orientation lors de la répétition du stimulus tactile durant la phase de familiarisation (*i.e.* une habituation), et une augmentation des réponses d'orientation lors de la présentation du stimulus familier suivant le stimulus de déshabituatation (changement de localisation de la stimulation), mais pas après la pause. Nous n'avons pas d'hypothèse *a priori* concernant la réponse au changement de localisation en lui-même, une différence de réponse quelle que soit sa direction (*i.e.* augmentation ou diminution) étant suffisant pour montrer une discrimination (Turk-Browne, Scholl, & Chun, 2008). Comme l'ont rappelé Rankin et ses collaborateurs en 2009, lors de l'utilisation d'un paradigme d'habituation et de déshabituatation, le stimulus de déshabituatation n'a pas à déclencher de

réponse particulière (Rankin et al., 2009). Enfin, nous émettions hypothèse que le nombre d'expériences douloureuses vécues par les sujets serait corrélé avec les niveaux d'orientation, soit positivement dans le cas d'une sensibilisation, soit négativement dans le cas d'une augmentation global du seuil de sensibilité.

### 2.3. Méthodologie

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest III (CPP n° A13-D59-VOL.19).

#### 2.3.1. Participants

74 nouveau-nés prématurés nés entre 32 semaines d'aménorrhée + 0 jours et 34 semaines d'aménorrhée + 6 jours ont été recrutés au sein des 4 unités du service de Néonatalogie (unité de réanimation néonatale, unité des soins intensifs, unité Kangourou et unité des pré-sortants) du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Caen pour cette étude.

- Critères d'inclusions et d'exclusions

Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient être nés entre 32 semaines d'aménorrhée + 0 jours et 34 semaines d'aménorrhée + 6 jours. Leur pédiatre devait avoir donné son approbation pour l'inclusion, et leurs parents devaient avoir été informés et avoir donné leur consentement libre et éclairé au cours de la première semaine de vie de leur(s) enfant(s).

Etaient exclus de l'étude, les nouveau-nés ayant une assistance respiratoire invasive (*i.e.* ventilation sur sonde d'intubation), une pathologie neurologique (hémorragie intraventriculaire de grade 3 ou 4, leucomalacie périventriculaire, ou toute autre altération de structures cérébrales) évaluée par échographie transfontanellaire, une infection virale (virus respiratoire syncytial, rotavirus), ou bactérienne patente (concentration en protéine C-réactive < 20 mg/L), ou un traitement sédatif (Fentanyl, Midazolam, Ketamine) durant les 48 heures précédant le jour de la mesure.

A la naissance, tous les sujets inclus avaient un score APGAR situé entre 7 et 10 à 5 minutes, excepté un sujet dont le score était de 6, mais a augmenté par la suite (9 à 10 minutes). Sur l'ensemble des sujets recrutés, 10 ont été transférés dans un hôpital périphérique avant le jour de la mesure, 2 ont été sortis d'étude car ils présentaient un critère d'exclusion le jour de la mesure, et les données d'un sujet n'ont pu être analysées en raison d'un problème de matériel

(corruption du fichier vidéo). L'échantillon final était donc constitué de 61 nouveau-nés prématurés (figure 19).

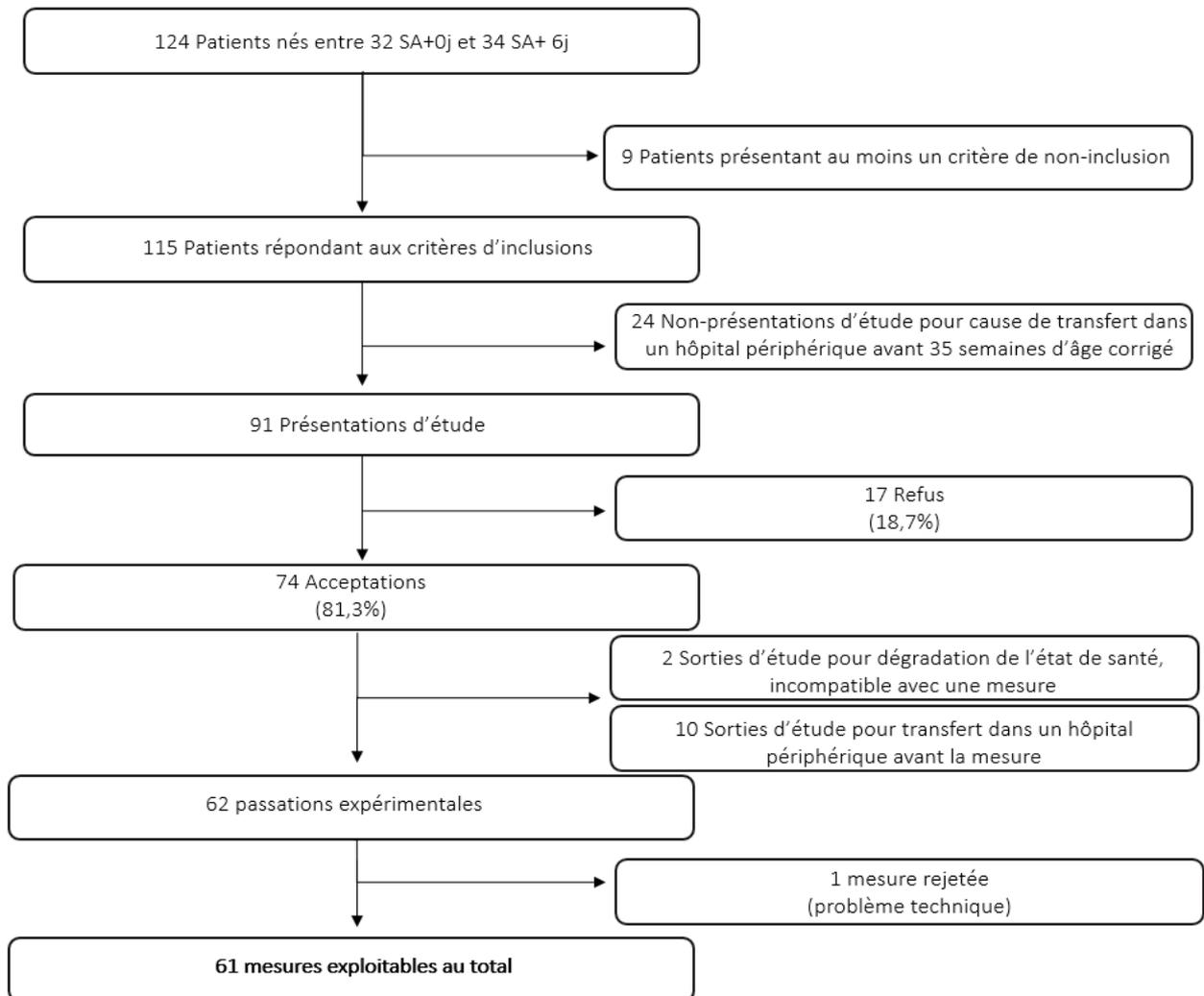


Figure 19 : arbre représentatif du processus d'inclusion durant les 11,5 mois de recrutement

- Caractéristiques des trois groupes de sujets

Le tableau 5 présente l'ensemble des caractéristiques des participants. Les sujets de l'échantillon final ont été distribués de façon randomisée en trois groupes expérimentaux (groupes 1, 2, et 3). Afin d'assurer l'homogénéité de nos trois groupes de sujets, des ANOVA à effet principal ont été réalisées pour chacune des caractéristiques des participants. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre les groupes quant à l'âge gestationnel à la naissance ( $p=0,13$ ), le poids à la naissance ( $p=0,74$ ), l'âge chronologique au test ( $p=0,10$ ), l'âge

gestationnel corrigé ( $p=0,73$ ), le nombre de sujet par groupe présentant un retard de croissance intra-utérin ( $p=0,5$ ), ni sur le ratio garçons/filles par groupe ( $p=0,45$ ). En dépit de la variabilité interindividuelle relative au nombre d'expériences douloureuses relevées dans les dossiers de soins à l'âge de la mesure (min=6 ; max=103), les analyses ne révèlent pas de différence significative entre les groupes concernant ce facteur ( $p=0,96$ ), les différences interindividuelles étant également présente au sein de chaque groupe.

	Ensemble des participants N=61	Groupe expérimental Condition 1 N= 20	Groupe expérimental Condition 2 N=21	Groupe control N=20	Statistiques	
					F(2-58)	p
Âge gestationnel à la naissance (semaines)	33,53 (0,80) 32-34,85	33,57 (0,78) 32-34,85	33,27 (0,84) 32-34,71	33,77 (0,71) 32,14-34,85	2,1	0,13
Poids de naissance (grammes)	1886,33 (384,85) 930-2570	1893 (362,08) 1240-2570	1842,38 (389,56) 1300-2510	1927,90 (417,55) 930-2490	0,34	0,74
Âge chronologique au test (jours)	10,65 (5,26) 2-21	10,7 (5,08) 3-21	12,33 (5,69) 4-21	8,74 (4,51) 2-20	2,39	0,10
Âge gestationnel corrigé à la mesure (semaines)	35,03 (0,12) 34,71- 35,43	35,05 (0,10) 35-35,28	35,03 (0,15) 34,71-35,43	35,02 (0,10) 34,85-35,28	0	0,73
Nombre d'évènements douloureux relevé dans le dossier de soin	27,2 (18,12) 6-103	28,45 (15,63) 13-61	27,86 (17,14) 6-76	25,15 (22,04) 6-103	0,04	0,96
Nombre de retard de croissance intra-utérin	23	7	10	6	0,70	0,50
Nombre de garçons / filles	31/30	12/8	11/10	8/12	0,79	0,45

Tableau 5 : Caractéristiques (moyenne (écart-type) rang) des participants nés prématurément.

### 2.3.2. Protocole d'acquisition

Les sujets participaient à la mesure expérimentale une seule fois, à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé (SD= 0,12, min= 34,71, max= 35,43). L'acquisition était effectuée au lit du bébé, dans sa propre chambre, durant le premier cycle de sommeil suivant une alimentation. Les états comportementaux (ou stades de vigilance) sont différenciables par la variabilité des

rythmes cardiaque et respiratoire donnés par le moniteur (Dreyfus-Brisac, 1970) et par l'observation comportementale de l'enfant (Prechtl, 1974) (tableau 6).

État I	Sommeil calme <b>Respiration calme et régulière, fréquence cardiaque stable. Rares mouvements toniques isolés (sursauts), tétouillement, yeux fermés.</b>
État II	<b>Sommeil agité</b> Respiration et rythme cardiaques fluctuants, apnées. Nombreux mouvements des membres et du visage, mouvements oculaires yeux fermés.
État III	<b>Veille calme</b> Yeux ouverts, peu ou pas de mouvements.
État IV	<b>Veille active</b> Yeux ouverts, mouvements fréquents des membres et du visage.
État V	<b>Cris ou pleurs</b> Activité motrice intense et désordonnée.

Tableau 6 : Les états comportements selon Prechtl (1974).

Ces observations ont été conduites en temps réel par l'expérimentateur durant toute la passation expérimentale. Le premier cycle de sommeil après un repas permet un traitement cortical des informations sensorielles (Fifer et al., 2010), et des réponses comportementales lors d'une stimulation tactile comme l'ont montré les études de Rose et collaborateurs (1978) et Tarullo et collaborateurs (2010). Cela ne constituait pas une limite à l'interprétation des données.

### Stimuli

Après avoir expliqué au(x) parent(s) le déroulement de l'acquisition des mesures, l'expérimentateur installait un mini-vibreux Solarbotics (Figure 20) (VPM2 à 200 Hertz, dimensions :  $\varnothing 12 \times 3,4$  mm, Solarbotics Ltd., Calgary, Alberta, Canada) sur la paume de la main droite (pour tous les groupes) et l'avant-bras du participant (pour les groupes 1 et 2), qui étai(en)t sécurisé(s) par un filet de coton tubulaire extensible (Surgifix<sup>®</sup>, polyester 38 %, polyamide 35 %, latex 27%) (Figure 21). Les vibreurs, alimentés en très basse tension (3V) étaient reliés à un boîtier connecté par port USB à un ordinateur de stimulation situé sur une tablette hors de la couveuse ou du berceau.



Figure 20 : Modèle de vibreur utilisé

Les vibrations de 200 Hz étaient générées à partir d'un programme Matlab<sup>®</sup> (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) et contrôlées depuis l'ordinateur de stimulation.



Figure 21 : Installation du filet et des vibreurs

Mini-vibreurs placés dans la paume de la main droite et l'avant-bras droit du sujet, sécurisé par un filet de coton tubulaire extensible.

Après avoir laissé quelques minutes aux sujets pour qu'ils puissent s'accommoder du matériel expérimental installé sur leur bras, les participants étaient soumis à un paradigme d'habituation à essais fixes et de déshabituatation (Figure 22).

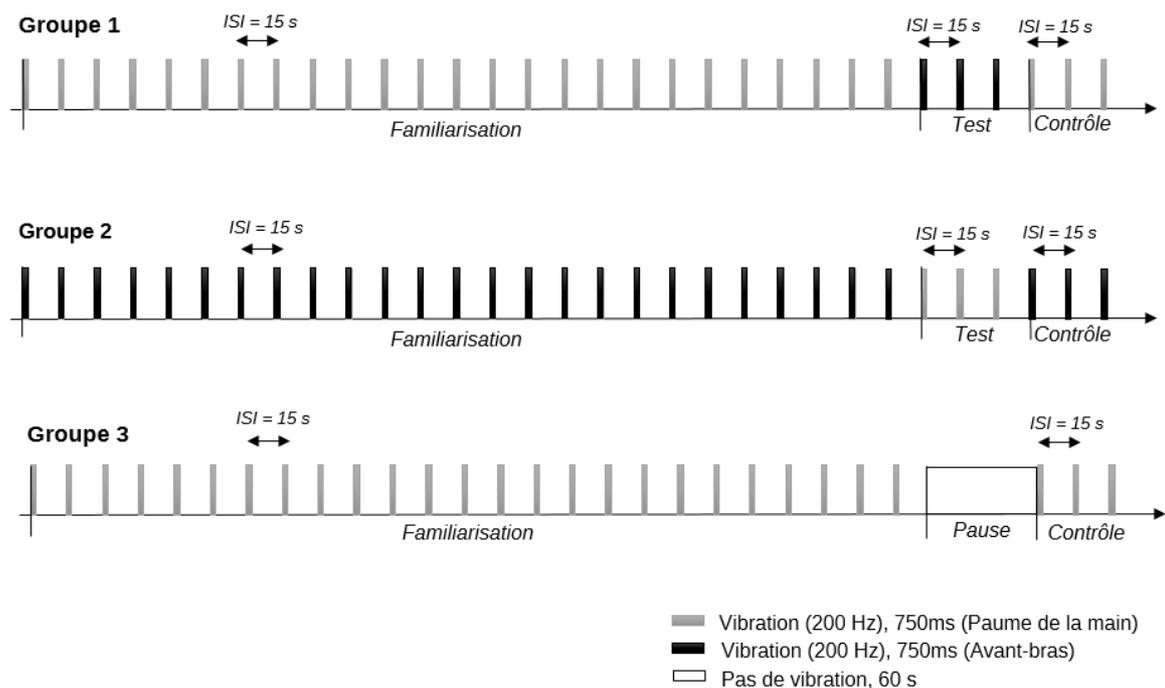


Figure 22 : Schéma de la procédure d'habituation à essais fixe et de déshabituatation, par groupe.

La procédure est composée de trois périodes : Familiarisation (25 répétitions du stimulus vibrotactile d'une durée de 750 ms, présentées à un intervalle interstimulus de 15s) sur une localisation (paume de la main pour les groupes 1 et 3, avant-bras pour le groupe 2), Test (3 vibrations sur la 2<sup>ème</sup> localisation pour les groupes 1 et 2), ou une pause de durée équivalente (1 min, pour le groupe 3), et Contrôle (3 vibrations sur la localisation d'origine, pour tous les groupes).

La phase de Familiarisation était composée de 25 répétitions du stimulus vibrotactile sur une des deux localisations : la paume de la main pour les sujets des groupes 1 et 3 et l'avant-bras pour les sujets du groupe 2. Pour l'ensemble de la procédure, les vibrations étaient d'une durée de 750 ms, présentées à un intervalle interstimulus de 15 s. La durée du stimulus a été choisie pour être proche de la durée d'un stimulus écologique telle qu'une courte caresse, suffisamment courte pour limiter le chevauchement entre les réponses d'orientations manuelles et les stimulations. Une étude de Bremner et ses collaborateurs (2008) ayant utilisé des intervalles interstimulus de 8 s, montre que des nourrissons âgés entre 6,5 et 10 mois présentent des réponses d'orientations manuelles à un stimulus vibrotactile dans les 4 à 5 s suivant le stimulus. Les nouveau-nés prématurés ayant un système nerveux plus lent et une force musculaire moindre, nous avons étendu l'intervalle interstimulus à 15 s pour être en capacité de mesurer l'ensemble de leurs réponses d'orientations manuelles.

La phase de Familiarisation était suivie par une phase de Test qui consistait soit en 3 vibrations sur la 2<sup>ème</sup> localisation pour les sujets du groupe 1 et 2, soit en une pause de durée équivalente (1 minute) pour les sujets du groupe 3. Enfin, le stimulus original était présenté à nouveau à trois reprises lors d'une période Contrôle (Post-test) pour tous des groupes. L'ensemble du protocole de stimulation durait ainsi 8,13 min. Le tableau 7 synthétise les conditions expérimentales de chaque groupe de sujet.

	Familiarisation	Test	Contrôle (post-test)
<b>Groupe 1</b>	Paume de la main	Avant-bras	Paume de la main
<b>Groupe 2</b>	Avant-bras	Paume de la main	Avant-bras
<b>Groupe 3</b>	Paume de la main	Pause de 1 minute	Paume de la main

**Tableau 7 : Synthèse de la localisation des vibrations proposées aux 3 groupes de sujets lors du paradigme d'habituation et de déshabituaton**

Une fois la procédure expérimentale terminée, le programme Matlab générant et sauvegardait un fichier texte pour chaque participant, qui listait la localisation de chaque stimulus et leur début selon le temps d'unité de traitement central (*i.e.* temps CPU pour Central Processing Unit) de l'ordinateur de stimulation.

### Données cliniques

Les données cliniques, à savoir le sexe, l'âge gestationnel et le poids à la naissance, l'âge chronologique et l'âge gestationnel corrigé, la présence ou l'absence de retard de croissance intra-utérin (RCIU), étaient relevées à la suite de l'acquisition expérimentale, directement dans le dossier de soin du patient.

Afin de pouvoir également évaluer l'effet des expériences douloureuses précoces sur les capacités de discrimination et d'habituation tactile, les actes de soins ont été quantifiés en nombre d'expériences relevées dans chacun des dossiers de soin, du jour de la naissance au jour de la mesure. Ce dossier est rempli par le soignant ou le pédiatre à chaque fois qu'un acte de soin est effectué, à toute heure et tous les jours. Tous les actes de soins généralement pris en compte dans les études sur la douleur néonatale (voir Bartocci, Bergqvist, Lagercrantz, & Anand, 2006 ; Carbajal et al., 2008 ; Fabrizi et al., 2011) ont été inclus dans les relevés. Ce sont toutes les procédures de soins qui impliquent une rupture de peau, telles que les prises de sang et les poses de cathéters, ainsi que les actes rapportés comme douloureux ou inconfortables par les adultes et les enfants, telles que les aspirations trachéales ou nasales.

Conscients que les dossiers de soins ne constituent qu'une vision parcellaire de la réalité des expériences douloureuses, puisqu'ils ne répertorient que les actes de soins « aboutis », un recueil systématique des gestes techniques effectués a été instauré dans le service pour tous les enfants nés prématurés entre 32 SA + 0 j et 34 SA + 6 j, dès leur naissance. Nous souhaitons avec ce recueil être en mesure de relever également le nombre de tentatives pour aboutir au geste technique et l'analgésie médicamenteuse ou non-médicamenteuse éventuellement associée à ce geste. Chaque jour, les nouveaux patients nés entre 32 SA + 0 j et 34 SA + 6 j étaient identifiés dans le cahier de répartition des patients des 4 unités du service. La mise en place de ce recueil systématique a été contrôlée *a posteriori* de l'inclusion des 20 premiers sujets de l'étude, en comparant les gestes répertoriés dans les dossiers de soin et dans ce recueil. La quantification des tentatives non abouties fut possible, mais il est apparu une perte d'informations de près de 57 % des soins répertoriés sur le recueil systématique en comparaison au dossier de soins. Cette perte a été principalement expliquée par la contrainte pour les soignants de remplir à la fois le dossier et le recueil. Les données relatives à l'analgésie médicamenteuse ou non-médicamenteuse associée à la procédure de soins ne permettaient par ailleurs qu'une vision qualitative et non quantitative. Pour exemple, lorsque du glucose 30% était administré au bébé,

il était inscrit par les soignants « G30%, quelques gouttes ». Il a ainsi été décidé de relever les expériences douloureuses uniquement sur le dossier de soins des patients afin de ne pas surcharger le travail de l'équipe soignante.

### Données comportementales

L'acquisition des données comportementales était effectuée via 2 caméras haute-définition qui filmaient le membre supérieur, le torse et la tête de l'enfant. Hormis le placement du filet de coton et des vibreurs sur l'avant-bras droit, les nouveau-nés n'étaient ni manipulés, ni déplacés durant l'étude. Les images vidéo ont été horodatées avec le temps CPU en utilisant le logiciel Webcam XP 5. Lorsque le(s) parent(s) étai(en)t présent(s), il était demandé de ne pas parler à leur enfant et/ou ne pas le toucher durant l'acquisition, afin de ne pas introduire de stimulus parasite.

*A posteriori*, deux codeurs indépendants et aveugles des groupes expérimentaux des sujets et du moment des stimulations, ont codé les vidéos en utilisant le logiciel *The Observer XT*<sup>®</sup> (Noldus, Wageningen, Pays-Bas). Le début et la fin de chaque mouvement de doigts, de poignet et de coude du membre stimulé, mais également les mouvements globaux incluant le membre stimulé (e.g. étirement(s)) ont été codés (figure 23).

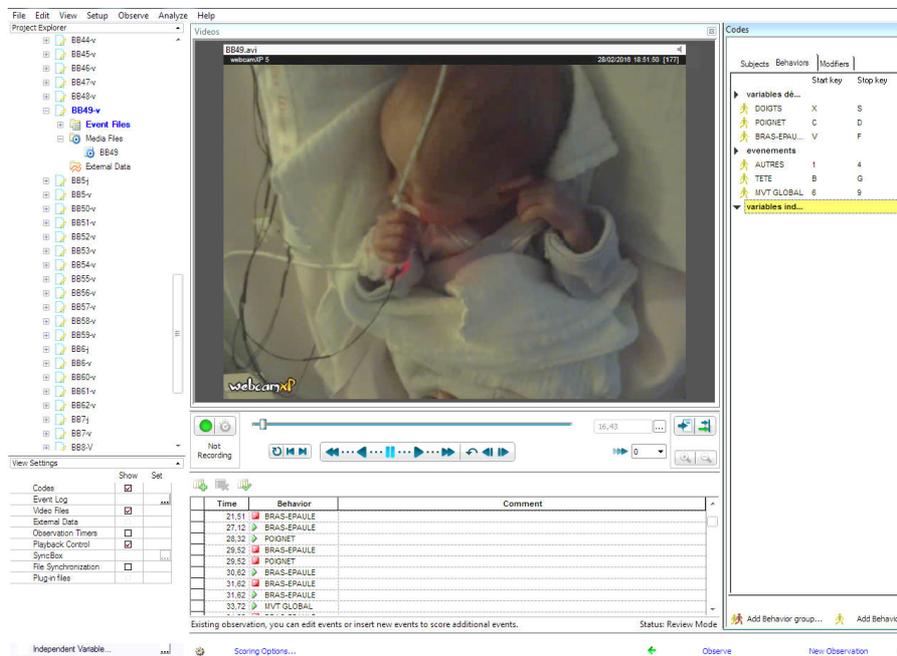


Figure 23 : Capture d'écran d'une procédure de codage via le logiciel *The Observer XT*

Il a été choisi d'effectuer le codage uniquement de la part active des mouvements, c'est-à-dire celle impliquant une contraction musculaire. La relaxation musculaire consécutive au mouvement résultant d'un retour à la position initiale n'était donc pas considérée comme une partie de la réponse d'orientation. Le 1<sup>er</sup> codeur a effectué le codage de l'ensemble des participants et le 2<sup>nd</sup> celui des 17 premiers sujets. La fiabilité inter-observateur a été calculée pour ces vidéos doublement codées, et le test du Kappa de Cohen a montré un fort taux d'accord entre les deux codeurs : Kappa = 0,78 ( $p < 0,001$ ), IC = 81,44% (0,5 ; 1).

Les données codées ont ensuite été exportées dans Matlab® afin qu'un programme développé en interne puisse extraire le nombre de mouvement commençant après chaque stimulus, la durée totale de mouvement après chaque stimulus, et la latence d'apparition du premier mouvement après chaque stimulus. Les mouvements du membre stimulé qui commençaient pendant un mouvement global (tels qu'un étirement de tout le corps ou un sursaut) n'étaient pas exportés et n'ont pas été considérés dans les analyses statistiques.

### 2.3.3. Analyses statistiques

Pour chaque sujet, nous avons transformé les valeurs des trois variables dépendantes : nombre de mouvement commençant après chaque stimulus, durée totale de mouvement après chaque stimulus, et latence d'apparition du premier mouvement après chaque stimulus, en valeurs relatives en soustrayant leur moyenne et en les divisant par leur écart-type.

Une transformation logarithmique a ensuite été appliquée pour corriger l'asymétrie de la distribution. Ces trois variables ont été analysées indépendamment de façon préliminaire. L'analyse a montré qu'elles étaient fortement corrélées (tableau 8). Une analyse indépendante aurait impliqué de faire des comparaisons redondantes multiples et aurait augmenté le risque d'erreur de type I.

Variables dépendantes	Durée totale de mouvement	Nombre total de mouvement	Latence d'apparition du premier mouvement
Durée totale de mouvement	-	0,91***	-0,79***
Nombre total de mouvement	0,91***	-	-0,82***
Latence d'apparition du premier mouvement	-0,79***	-0,82***	-

Tableau 8 : Coefficient  $r$  de corrélation de Bravais-Pearson entre les trois variables dépendantes (nombre de mouvement commençant après chaque stimulus, durée totale de mouvement après chaque stimulus, et latence d'apparition du premier mouvement après chaque stimulus).

Les étoiles indiquent une significativité  $p < .00000005$ .

Dans la mesure où ces trois variables sont des composantes d'un même phénomène, soit l'activité motrice après un stimulus (*i.e.* une réponse d'orientation), elles ont été sommées en un score d'orientation, qui reflète l'activité motrice en prenant en compte la rapidité avec laquelle le sujet bouge, la façon dont il bouge, et combien de temps il bouge. La figure 24 montre l'évolution des variables indépendantes au cours de la procédure d'habituation et de déshabituaiton.

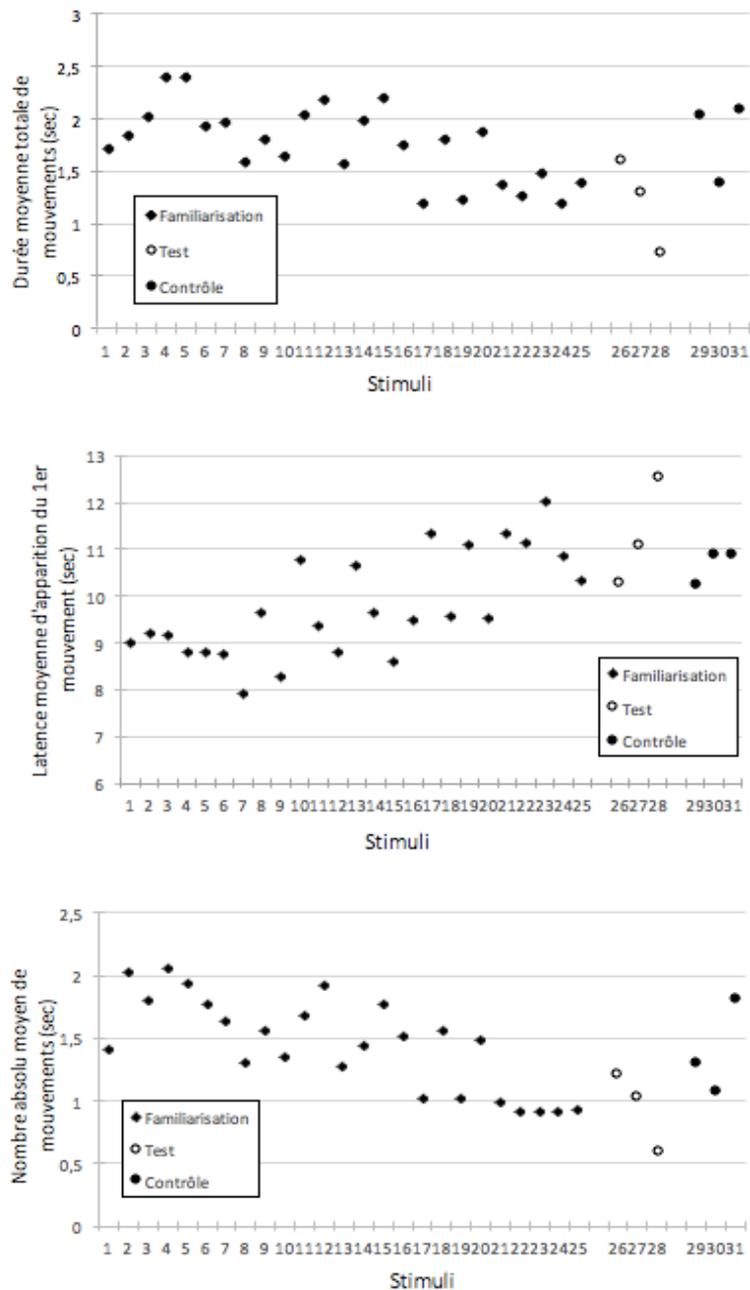


Figure 24 : Evolution des trois variables dépendantes durant les trois périodes expérimentales pour les trois groupes réunis.

Stimuli 1 à 25 : Familiarisation, stimuli 26 à 28 : Test ; stimuli 29 à 31 : Contrôle.

Dans un premier temps, l'effet du groupe sur les réponses d'orientation durant les trois périodes expérimentales : Familiarisation, Test et Contrôle, a été analysé en utilisant une ANOVA à mesure répétée. L'ensemble des données ayant une structure longitudinale avec deux effets principaux : l'évolution durant la répétition du stimulus et les trois périodes expérimentales, une approche par modèles linéaires mixtes a été utilisée pour examiner ces effets. Afin d'évaluer quel modèle était le plus approprié pour les données, plusieurs spécifications de modèles ont été considérées et comparées avec les critères de sélection de modèle : le Critère d'Information d'Akaike (CIA), le Critère d'Information Bayésien (CIB), et le test de rapport de vraisemblance (*i.e.* Likelihood Ratio) suivant Pinheiro & Bates (2009).

Ensuite, des comparaisons post-hoc entre les stimuli 25 et 26 (dernier essai de familiarisation vs. 1<sup>er</sup> essai de Test), et entre les stimuli 28 et 29 (dernier essai de Test vs. 1<sup>er</sup> essai de Contrôle) ont été effectuées. Bien que les stimuli 26, 27 et 28 n'étaient pas présentés au groupe 3, la pause de 1 minute a été codée en segment de 15 secondes pour obtenir un score d'orientation aux stimuli 26, 27 et 28, équivalent en temps, dans le but de comparer les scores au début de la Pause-Test avec les scores du dernier stimulus de Familiarisation, et les scores à la fin de la Pause-Test avec les scores du premier stimulus Contrôle. Enfin, l'effet des facteurs cliniques (âge gestationnel à la naissance, poids à la naissance, nombre d'expériences douloureuses) a été évalué à des moments pivot du protocole de stimulation : aux stimuli 1 (1<sup>er</sup> essai de Familiarisation), 13 (essai de la moitié de la Familiarisation), 25 (dernier essai de Familiarisation), 26 (1<sup>er</sup> essai de Test) et 29 (1<sup>er</sup> essai de Contrôle).

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel R 3.1.2 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) et en prenant un seuil de risque  $\alpha < 0.05$  pour l'ensemble des tests.

## 2.4. Résultats

### 2.4.1. Effet du groupe

La figure 25 montre le score d'orientation moyen pour chacun des groupes expérimentaux et à chaque stimulus. Il n'y a pas de différence visible entre les groupes.

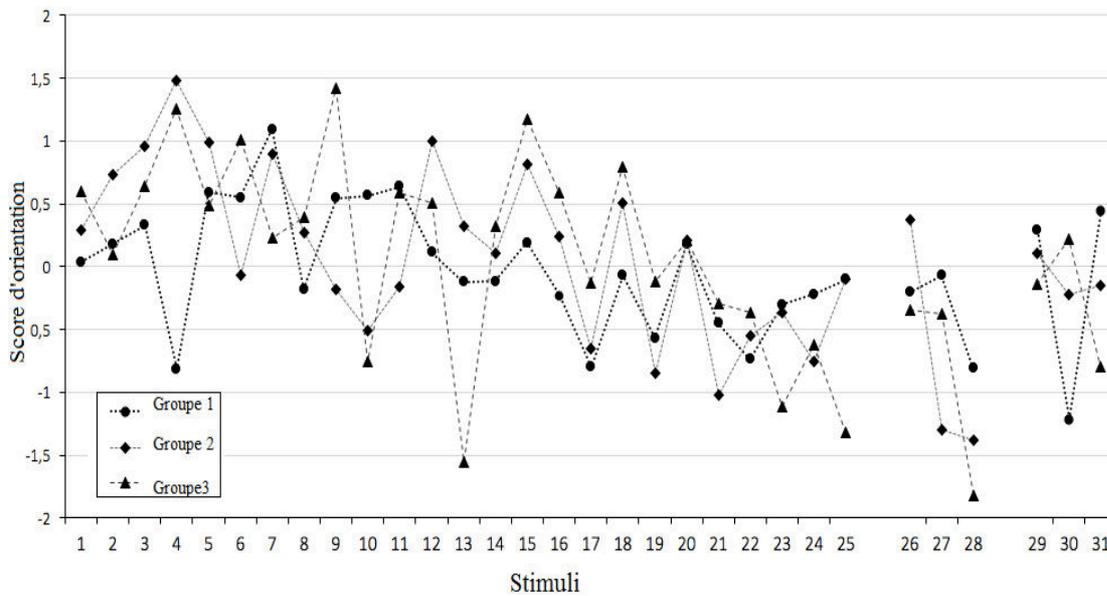


Figure 25 : Evolution du score d'orientation durant les trois périodes expérimentales, par groupe.

Stimuli 1 à 25 : Familiarisation, stimuli 26 à 28 : Test ; stimuli 29 à 31 : Contrôle.

Ronds : Groupe1 ; Losanges : Groupe 2 ; Triangles : Groupe 3.

Les résultats de l'ANOVA ne montrent aucun effet du groupe que ce soit pour la période de Familiarisation ( $F(2 ; 58)=0,91$ ,  $p=0,406$ ), pour la période de Test ( $F(2 ; 58)=0,41$ ,  $p=0,661$ ), ou enfin pour la période Contrôle ( $F(2 ; 58)=0,02$ ,  $p=0,974$ ). Pour cette raison, les trois groupes expérimentaux ont été mis en commun et le groupe n'a plus été considéré comme un effet dans les analyses ultérieures par modèles linéaires mixtes.

#### 2.4.2. Effet de la répétition du stimulus et des périodes expérimentales

La figure 26 montre le score d'orientation moyen à chaque stimulus, sans distinction de groupe. Le tableau 9 montre les différents numéros de modèles et leurs spécifications, et rapporte également les critères CIA et CIB. Ces deux critères sont des critères de sélection de modèle et fonctionnent de la même façon : ils pénalisent la qualité de l'ajustement du modèle (mesurée en termes de rapport de vraisemblance logarithmique) par sa complexité (mesurée par le nombre de paramètres du modèle).

Numéro de Modèle	Spécifications du modèle	df	CIA	CIB	logLik
$m_0$	Intercept : constant Pente: -	4	9218,37	9240,55	-4605.18
$m_1$	Intercept : constant Pente: effet de répétition	5	9199,22	9226,94	-4594.61
$m_2$	Intercept : effet des périodes pente: -	6	9213,90	9247,17	-4600.95
$m_3$	Intercept : effet des périodes Pente : effet de répétition	7	9196,68	9235,50	-4591.34
$m_4$	Intercept : constant Pente: effet de répétition, effet des périodes	7	9196,74	9235,56	-4591.37
$m_5$	Intercept : effet des périodes Pente : effet de répétition, effet des périodes	9	9194,32	9244,23	-4588.16
$m_{5s}$	Intercept : Familiarisation et Contrôle vs. Test Pente : effet de répétition variable en Familiarisation et Test, pas en Contrôle	7	9191,56	9230,37	-4588.78

**Tableau 9 : Différents numéros de modèles et leurs spécifications ainsi que les degrés de liberté (df), Critère d'Information d'Akaike (CIA), Critère d'Information Bayésien (CIB), et rapport de vraisemblance (LogLik) correspondants.**

Tous les modèles ont été évalués par maximisation du rapport de vraisemblance. Lorsque l'on compare deux modèles, les valeurs les plus basses des critères CIA et CIB indiquent le modèle à préférer. Le premier modèle a uniquement un intercept constant ( $m_0$ , le modèle nul). Ensuite, les variables « répétition » ( $m_1$ ) et « périodes » ( $m_2$ ), ont été ajoutées indépendamment, dans un cadre univarié. Par la suite, le modèle a été étendu en permettant aux deux variables d'entrer simultanément dans le modèle, d'abord de façon additive, c'est-à-dire sans interaction ( $m_3$ , intercepts différents par période mais pente commune), avec un effet d'interaction seulement sur la pente ( $m_4$ , pentes différentes par période mais intercept commun), et enfin avec une interaction complète ( $m_5$ , intercepts et pentes différentes par groupe).

Nous avons évalué si le fait d'intégrer l'effet du groupe en covariable affecterait les résultats. Ce ne fut pas le cas, confirmant les résultats des ANOVA effectuées de façon préliminaires.

En nous basant sur l'examen visuel de la figure 26 ainsi que sur les paramètres estimés non-significatifs du modèle 5 ( $m_5$ ), un modèle simplifié ( $m_{5s}$ ) a été considéré.

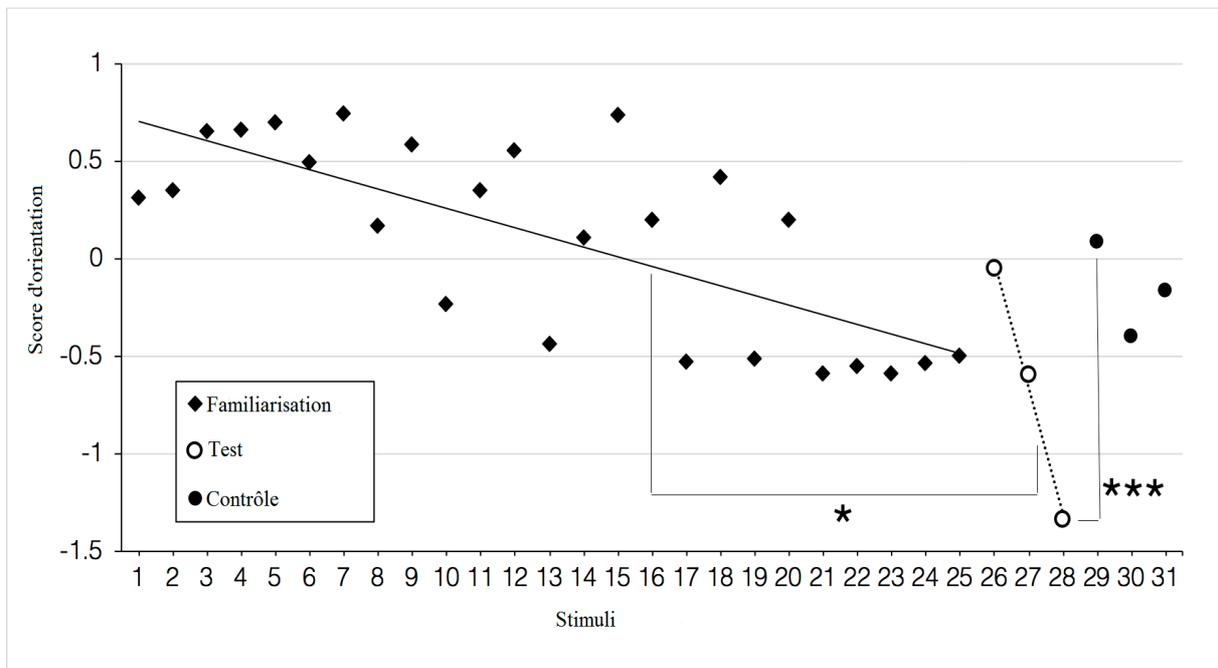


Figure 26 : Evolution du score d'orientation durant les trois périodes expérimentales, sans distinction de groupe.

Carrés noirs : Familiarisation ; Cercles blancs : Test ; Cercles noirs : Contrôle. Les lignes de tendance pour les périodes de familiarisation et de test sont représentées en fonction des paramètres du modèle  $m_{5s}$ . Les étoiles indiquent des différences significatives entre les pentes de familiarisation et de test du modèle  $m_{5s}$  et entre les valeurs du dernier essai test et du premier essai contrôle.

Pour ce modèle  $m_{5s}$ , les périodes de Familiarisation et de Contrôle possèdent un intercept commun, tandis que l'intercept de la période Test est différent de celui des deux autres périodes. De plus, une pente non-nulle est présente durant les périodes de Familiarisation et de Test. Nous avons transformé l'effet de répétition formé par une translation linéaire spécifique de chaque période, telle que les valeurs de l'intercept correspondent au milieu de la période respective. Les deux critères CIA et CIB rapportés dans le tableau 9 sélectionnent le modèle  $m_{5s}$  comme modèle de préférence. Le tableau 10 indique les modèles du tableau 9 qui font l'objet d'un gain maximal du rapport de vraisemblance pour un nombre minimal de paramètres ajoutés.

Numéro de modèle	df	CIA	CIB	logLik	Test	L.Ratio	$p$
1. $m_0$	4	9218.37	9240.55	-4605.18			
2. $m_3$	5	9199.22	9226.94	-4594.61	$m_0$ vs $m_3$	21.15	<.0001
3. $m_{5s}$	7	9191.56	9230.37	-4588.78	$m_3$ vs $m_{5s}$	11.66	0.0029

Table 10 : Sélection du modèle.

Colonnes de gauche à droite : nom du modèle, nombre de degrés de liberté (df) du modèle, Critère d'Information d'Akaike (CIA), Critère d'Information Bayésien (CIB), Rapport de vraisemblance (LogLik), modèles testés par le test de ratio de rapport de vraisemblance (LRT), statistiques du LRT (L.Ratio), valeur de  $p$  du LRT.

Il soutient également le choix du modèle 5 ( $m_{5s}$ ) au moyen d'un test de ratio de rapport de vraisemblance (LRT), comme indiqué dans la dernière colonne du tableau. Le tableau 11 présente les paramètres estimés du meilleur modèle.

Paramètres du meilleur modèle	Valeur	SD	Valeur-t	<i>p</i>
<u>Intercept :</u>				
Périodes de Familiarisation et Contrôle	0.073	0.0818	0.897	0.3701
Δ période Test	-0.743	0.2408	-3.084	0.0021
<u>Pente :</u>				
Effet de répétition sur les périodes de Familiarisation et de Test	-0.048	0.0119	-4.081	0.0000
Δ Effet de répétition sur la période Test	-0.596	0.2445	-2.438	0.0149

**Table 11 : Paramètres du meilleur modèle adapté au score d'orientation.**

Colonnes de gauche à droite : nom du paramètre, valeur estimée du paramètre, écart-type de l'estimation (SD), valeur-t résultante et valeur de *p*.

Les estimations ont été obtenues en ajustant le modèle final  $m_{5s}$  par maximisation du rapport de vraisemblance restreint (méthode REML, pour une estimation plus précise de la variabilité intra- et inter-sujets). Les estimations révèlent une différence significative entre les intercepts estimés des périodes de Familiarisation et de Contrôle en comparaison avec la période de Test. De plus, la pente durant la phase de Test est significativement plus forte que celle de la phase de Familiarisation.

Par la suite, des tests de Student ont été effectués comme tests post-hoc pour comparer les scores d'orientation entre les stimuli 25 et 26 (dernier essai de Familiarisation vs. 1<sup>er</sup> essai de Test) et entre les stimuli 28 et 29 (dernier essai de Test vs. 1<sup>er</sup> essai de Contrôle). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les stimuli 25 et 26 :  $t(60)=-1,12, p=0,268$  ; toutefois, une différence significative a été trouvée entre les stimuli 28 et 29 :  $t(60)=-3,24, p=0,001$ .

La Figure 27 montre le score d'orientation moyen pour les groupes 1 et 2 réunis et le groupe 3 durant les périodes Test et Contrôle.

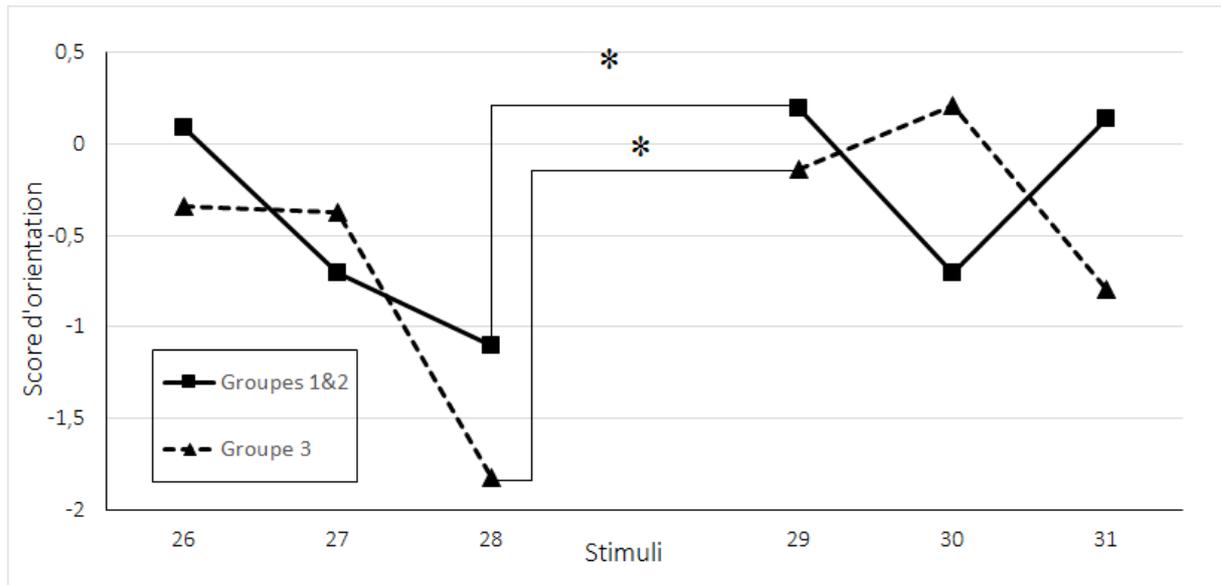


Figure 27 : Score d'orientation moyen durant les périodes Test et Contrôle, en fonction des groupes.

Stimuli 26 à 28 : Test ; Stimuli 29 à 31 : Contrôle. Ligne continue : groupes 1 et 2 (3 vibrations sur l'autre emplacement pendant la période d'essai) ; Ligne pointillée : groupe 3 (pause de durée équivalente : 1 min, pendant la période Test). Les étoiles indiquent des différences statistiquement significatives entre les valeurs du dernier essai test et celles du premier essai contrôle.

#### 2.4.3. Effet des facteurs cliniques

Les effets des facteurs cliniques ont été testés à des moments pivot du protocole de stimulation : aux stimuli 1 (1<sup>er</sup> essai de Familiarisation), 13 (milieu de la Familiarisation), 25 (dernier essai de la Familiarisation), 26 (1<sup>er</sup> essai du Test) et 29 (premier essai du Contrôle). Le tableau 12 présente les coefficients de corrélation  $r$  de Bravais-Pearson entre chacun de ces stimuli et l'âge gestationnel à la naissance, le poids à la naissance et le nombre d'expériences douloureuses.

Numéro du stimulus	1	13	25	26	29
Âge gestationnel à la naissance	0.02	-0.33**	0.16	0.001	0.07
Poids de naissance	0.13	-0.33**	0.23	0.03	0.16
Nombre d'expériences douloureuses	0.042	0.26*	-0.12	0.03	-0.10

Tableau 12 : Coefficient de corrélation  $r$  de Bravais-Pearson entre le score d'orientation et les facteurs cliniques aux stimuli pivots.

Les étoiles indiquent une significativité  $p < 0.005$ .

Le score d'orientation est significativement corrélé à ces trois facteurs cliniques uniquement au milieu de la phase de Familiarisation (au stimulus 13), négativement avec l'âge

gestationnel à la naissance ( $r=-0,33$ ,  $p=0,007$ ) et le poids à la naissance ( $r=-0,33$ ,  $p=0,008$ ) et positivement avec le nombre d'expériences douloureuses vécues depuis la naissance ( $r=0,26$ ,  $p=0,041$ ). Ces trois facteurs sont eux-mêmes fortement corrélés : les nouveau-nés nés à un plus petit âge gestationnel ont un plus petit poids de naissance ( $r=0,51$ ,  $p<0,0001$ ), et ont vécu davantage d'expériences douloureuses ( $r=-0,64$ ,  $p<0,00001$ ). La figure 28 illustre l'effet de l'âge gestationnel à la naissance sur le score moyen d'orientation au début (stimuli 1 à 5), au milieu (stimuli 11 à 15) et à la fin (stimuli 21 à 25) de la phase de Familiarisation.

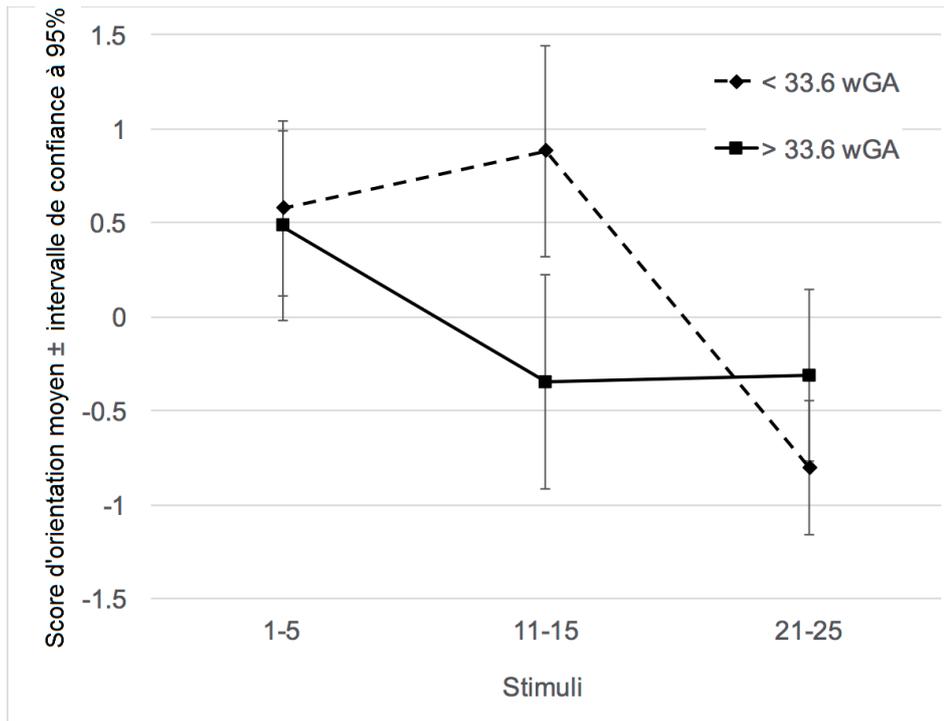


Figure 28 : Score d'orientation moyen  $\pm$  l'intervalle de confiance à 95 % au début, au milieu et à la fin de la phase de Familiarisation, en fonction de l'âge gestationnel (en semaines) médian à la naissance.

Pour cette figure, les sujets ont été séparés en deux groupes par la médiane selon leur âge gestationnel à la naissance. Début de la familiarisation : stimuli 1 à 5 ; Milieu : stimuli 11 à 15 ; Fin : stimuli 21 à 25. Ligne continue : sujets nés avant 33,57 SA ; Ligne pointillée : sujets nés après 33,57 SA.

Enfin, dans la mesure où des différences liées au sexe sont fréquemment rapportés dans la littérature (pour une revue, voir Alexander & Wilcox, 2012) l'effet du sexe sur le score d'orientation a été évalué. Une ANOVA à mesures répétées a été effectuée séparément pour chacune des trois périodes expérimentales avec le sexe comme facteur catégoriel. Aucun effet du sexe n'est apparu que ce soit pour la phase de Familiarisation ( $F(1 ; 59)=0,26$ ,  $p=0,614$ ), de Test ( $F(1 ; 59)=0,002$ ,  $p=0,956$ ) ; ou encore la phase Contrôle ( $F(1 ; 59)=0,48$ ,  $p=0,489$ ).

## 2.5. Interprétation des résultats et discussion

Nous manquons d'informations récentes et approfondies sur l'orientation comportementale chez le nouveau-né dans un contexte passif et non-nutritif, particulièrement chez les nouveau-nés prématurés qui sont très exposés à ce type de stimuli. Cette étude reprend les observations initiales de Rose et collaborateurs (1976), Field et collaborateurs (1979) et Fearon et collaborateurs (2002), en utilisant un nombre plus élevé de stimuli de familiarisation, précisément synchronisés, et trois séquences de stimulation différentes. Ce protocole fournit des informations sur plusieurs aspects de la perception de stimuli tactiles répétés chez le nouveau-né prématuré.

### 2.5.1. Réponses d'orientation manuelles et habituation

Nous montrons que les nouveau-nés prématurés âgés de 35 semaines d'AGc apportent des réponses d'orientations manuelles à un court stimulus vibrotactile de durée proche de celle d'un stimulus tactile écologique, lorsque l'intervalle entre les stimuli tactiles est suffisamment long pour permettre à leur système nerveux plus lent et à leur force musculaire moindre de les montrer. La réduction de l'activité motrice observée au cours de la phase de Familiarisation ne peut pas être attribuée à de la fatigue, dans la mesure où le changement de localisation de la stimulation en phase de Test conduit à une déshabituatation significative en phase Contrôle. Le score d'orientation augmente en effet significativement lors du retour des stimulations sur la localisation familière. De plus, les 15 secondes d'intervalle utilisées dans cette étude excèdent les limites des traces sensorielles mnésiques qui ne persistent pas au-delà d'environ 1,5 s dans le cortex auditif des nouveau-nés à terme (Cheour et al., 2002) et dans le cortex somatosensoriel des adultes (Harris, Miniussi, Harris, & Diamond, 2002). La rétention du stimulus familier (*i.e.* habituation) observée chez les nouveau-nés prématurés repose ainsi sur des représentations en mémoire de ce stimulus tactile non-nocif et non pas sur des traces sensorielles.

L'absence d'effet de groupe sur le score d'orientation lors de la phase de Familiarisation montre que l'habituation est observée quel que soit la localisation du stimulus – sur la paume de la main ou sur l'avant-bras. Nos résultats ne soutiennent pas une sensibilité ou une capacité d'habituation plus faible de l'avant-bras, en comparaison avec la paume de la main, comme cela peut être le cas chez les adultes (Ackerley, Carlsson, Wester, Olausson, & Backlund Wasling, 2014). Cela pourrait être dû à la variabilité interindividuelle qui annulerait les petites différences

entre les groupes. Alternativement, cela pourrait être expliqué dans le cadre de la Théorie de la Spécialisation Interactive (TSI) (M. H. Johnson, 2011), qui considère qu'à un âge si jeune il n'y pas encore une forte spécialisation des mains au sein de l'aire primaire tactile du bras et que d'autres zones du corps des nouveau-nés autres que la main ou la bouche pourraient être aussi sensibles et capables d'habituation à des stimuli tactiles. C'est une possibilité importante, dans la mesure où l'on tend à considérer la bouche et les joues comme la région la plus sensible au toucher chez les nouveau-nés, et que jusqu'à présent, peu d'études se sont intéressées à d'autres zones du corps, hormis celles sur le massage chez l'enfant (Chhugani & Sarkar, 2014 ; Harrison, 2001).

### **2.5.2. Effet des facteurs cliniques sur l'habituation**

Nous n'avons pas trouvé d'effet global sur le score d'orientation des facteurs cliniques, toutefois nous avons observé un effet spécifique de ces facteurs sur le pattern d'habituation. Les nouveau-nés prématurés nés à un âge gestationnel et un poids plus faible et ayant vécu le plus d'expériences douloureuses, montrent un score d'orientation plus haut après 13 répétitions du stimulus, tandis qu'il n'y a pas d'effet au début et à la fin de la phase de Familiarisation. Ce décalage du point d'inflexion de la courbe de réponses pourrait être expliqué par une lenteur dans la formation de la représentation interne du stimulus familier par les sujets plus prématurés. Plusieurs auteurs ont proposé que le nombre de répétitions requis pour parvenir à l'habituation était lié à la qualité de la représentation interne du stimulus répété, formée au sein du système nerveux central (Nakano, Watanabe, Homae, & Taga, 2009 ; Turk-Browne et al., 2008). L'hypothèse du codage Bayésien postule que le cerveau infère un modèle interne du monde extérieur à partir des entrées sensorielles et que ce modèle est utilisé pour créer des prédictions sur les entrées sensorielles ultérieures (Knill & Pouget, 2004). Le modèle du codage prédictif basé sur cette hypothèse propose que le cerveau génère en permanence de telles prédictions et les compare aux entrées sensorielles. Ainsi, une nouvelle entrée, inattendue, génère un signal d'erreur ou de surprise et un renforcement de la réponse. A l'inverse, un stimulus attendu conduira à une suppression par répétition, l'analogie neuronale de l'habituation comportementale (Grotheer & Kovács, 2016). Récemment, Nordt et ses collaborateurs (2016) ont souligné le fait que le phénomène de suppression par répétition apparaissait seulement lorsqu'une représentation interne stable du stimulus avait été formée,

et que le nombre de répétitions nécessaires pour créer cette représentation stable pouvait varier avec le niveau développemental ou une pathologie du sujet. Ainsi, il est possible que nos sujets les plus jeunes aient eu besoin davantage de répétitions pour atteindre l'habituation, comme cela a pu être évoqué par plusieurs études chez les enfants prématurés (Bonin, Pomerleau, & Malcuit, 1998 ; Rose, 1983 ; Rose, Feldman, & Jankowski, 2002; van de Weijer-Bergsma, Wijnroks, & Jongmans, 2008).

Une explication alternative serait que le plus grand nombre d'expériences douloureuses vécues par ces sujets conduirait à une surspécialisation du cortex somatosensoriel dans le traitement de la douleur, au détriment du traitement de stimuli inoffensifs. Cette hypothèse est cohérente avec la Théorie de la Spécialisation Interactive de Johnson (2011), et avec les données expérimentales de Slater et collaborateurs (2010) qui montrent une indépendance de la sensibilisation tactile et douloureuse chez les nouveau-nés prématurés. Il a d'ailleurs été montré récemment que des expériences douloureuses répétées au cours du premier mois de vie des nouveau-nés prématurés diminuaient leur sensibilité tactile à un stimulus non-nocif (Maitre et al., 2017). Toutefois, l'âge gestationnel à la naissance et l'expérience douloureuse vécue étant corrélés, nous ne pouvons pas distinguer ces effets. Il est par ailleurs fort probable que ces deux facteurs s'additionnent ou interagissent, conduisant à cette habituation décalée.

### **2.5.3. Discrimination spatiale**

Bien que nous n'ayons pas trouvé de différence statistique entre les trois groupes, la période Test était différente entre les deux premiers groupes (changement de localisation) et le troisième groupe (pause). Ainsi, la déshabituatation observée relève de mécanismes différents, l'un étant de la discrimination spatiale, l'autre étant de la perception temporelle. La déshabituatation observée lors de la phase Contrôle indique que les sujets des deux premiers groupes discriminent les deux localisations stimulées sur le membre supérieur, qui sont seulement à environ 5 cm l'une de l'autre. Ces résultats révèlent des capacités de discrimination tactile fines chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de stimulation passive, sans la composante haptique qui était impliquée dans l'étude de Lejeune et collaborateurs (2010). La déshabituatation du troisième groupe relève de la discrimination temporelle.

#### 2.5.4. Perception temporelle

Les résultats montrent que les sujets du troisième groupe perçoivent l'allongement de l'intervalle interstimulus et que cette violation de la régularité temporelle agit comme un déshabitué. Dans la mesure où de nombreuses études ont fournies la preuve d'une reconnaissance de longue-durée chez les fœtus et les nouveau-nés (Benavides-Varela et al., 2011 ; deRegnier, Wewerka, Georgieff, Mattia, & Nelson, 2002), cette déshabitude ne peut pas être attribuée à un échec à se souvenir du stimulus familier après une minute. Cette perception du changement d'intervalle interstimulus par les nouveau-nés prématurés est un résultat particulièrement important que nous n'attendions pas. À notre connaissance, cela n'a jamais été rapporté auparavant à un si jeune âge. La perception du rythme déjà mise à jour durant la période périnatale par Provasi et ses collaborateurs (2014) semble ainsi possible même chez l'enfant prématuré.

Jusqu'ici, l'étude des capacités de traitement des informations temporelles chez le nouveau-né humain avait été principalement conduite dans la modalité auditive, du fait d'une part, du rôle fondamental de la temporalité dans l'acquisition du langage (Otte et al., 2013), d'autre part de la surreprésentation globale des études auditives dans le champ des neurosciences cognitives chez l'enfant. Nos résultats rejoignent cependant ces études, notamment celles de Otte et collaborateurs (2013), et Basirat et collaborateurs (2014) qui montraient respectivement la capacité de nourrissons à détecter la violation d'un intervalle temporel à 2 mois, et la violation d'une attente locale à 3 mois. Le fait que les nouveau-nés prématurés de notre étude perçoivent la violation de la régularité temporelle dans la séquence de stimulation tactile indique que la capacité à traiter l'information temporelle émerge de manière prénatale à travers de multiples modalités. Cette émergence précoce pourrait être favorisée par la structure temporelle de l'environnement sensoriel intra-utérin. Le fœtus est soumis aux cycles d'alimentation et de veille-sommeil de sa mère, à sa marche, aux battements de son cœur et son rythme respiratoire mais également aux stimuli externes perçus in utero tels que la musique ou les conversations (De Coster et al., 2007). En fonction des modalités, la gamme de fréquences qui peut être perçue est probablement différente, plus rapide pour la modalité auditive, et plus lente pour les modalités tactiles et vestibulaires en particulier (Kosonen & Raisamo, 2006 ; Recanzone, 2002). La perception temporelle est centrale dans la cognition humaine (Zakay & Block, 1997) ; des études sont donc nécessaires pour évaluer davantage l'émergence des capacités de traitements temporels et tactiles chez les nouveau-nés prématurés. Ils sont exposés à un environnement

artificiel où les stimulations tactiles sont nombreuses et souvent inadaptées ou douloureuses, et manquent particulièrement de la structure temporelle d'un environnement social et naturel (Als, 1986).

De plus, ces enfants nés prématurés ont 3 à 4 fois plus de risques de développer des troubles neurodéveloppementaux tels que le Trouble du Spectre Autistique (TSA) (Leavey et al., 2013), le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) (Lindstrom et al., 2011). Dans ces troubles, un traitement atypique de l'information tactile est fréquemment rapporté, impliquant des difficultés dans le filtrage ou l'habituation des entrées tactiles (Puts et al., 2014). Les patients TSA présentent souvent une défense tactile qui n'est pas toujours liée à une différence dans les seuils perceptifs, mais à une différence dans le traitement de l'information tactile (Cascio, 2010). De façon similaire, les seuils perceptifs tactiles sont normaux chez les patients TDAH, ce qui suggère que la défense tactile résulterait plus d'une difficulté émotionnelle ou cognitive que sensorielle (Parush et al., 1997). Cependant, les contributions respectives des atteintes cérébrales périnatales et des dystimulations sensorielles durant la première année de vie dans cette vulnérabilité restent floues.

Une meilleure compréhension des capacités de traitement temporel et tactile de ces patients pourrait donc nous permettre de proposer des adaptations de leur environnement sensoriel, voire même des interventions thérapeutiques. Dans cette perspective, nous avons mené une seconde étude, portant sur l'émergence des attentes temporelles dans la modalité tactile chez les nouveau-nés prématurés.

**Encadré 5, Résumé de l'étude 1**

Les nouveau-nés prématurés développent fréquemment des profils sensoriels atypiques, la modalité tactile étant particulièrement affectée. Toutefois, il y a un manque d'investigation récente et approfondie de la perception tactile néonatale dans un contexte passif qui n'implique pas de traitement haptique, et ceci d'autant plus chez les nouveau-nés prématurés qui sont particulièrement exposés à ce type de stimulations tactiles. Les objectifs de cette étude étaient de mettre en évidence au travers des réponses d'orientations comportementales l'orientation des nouveau-nés prématurés vers des stimuli tactiles passifs sur le membre supérieur et l'habituation de ces réponses d'orientations, d'explorer leurs capacités à percevoir les aspects spatiaux et temporels du stimulus et d'évaluer l'effet des facteurs cliniques sur ces capacités.

Nous avons inclus 61 nouveau-nés prématurés, nés entre 32 semaines d'ménorrhée + 0 jours et 34 semaines d'aménorrhée + 6 jours. A 35 semaines d'âge gestationnel corrigé, nous avons mesuré leurs réponses d'orientations (mouvements de l'avant-bras, de la main et des doigts) durant des stimulations vibrotactiles au niveau de leur main et de leur avant-bras. Pour ce faire, nous avons utilisé un paradigme d'habituation et de déshabituatation, le déshabituatateur étant soit un changement de localisation de la vibration ou une pause dans la séquence de stimulation.

Les nouveau-nés prématurés montrent des réponses d'orientation manuelles à des stimuli vibrotactiles qui diminuent significativement lorsque le stimulus est répété, quelle que soit la localisation stimulée sur le membre supérieur. L'habituation était décalée chez les sujets nés à un plus petit âge gestationnel, un plus petit poids de naissance et ayant vécu davantage d'expériences douloureuses. Enfin, les nouveau-nés prématurés perçoivent le changement de localisation du stimulus mais également le changement d'intervalle interstimulus.

Nos résultats fournissent des informations importantes sur plusieurs aspects de la perception de séquences de stimuli tactiles par les nouveau-nés prématurés et la première preuve d'un développement précoce des capacités de traitement temporel dans la modalité tactile. Le travail suivant approfondira l'évaluation des capacités de traitement de l'information temporelle des nouveau-nés prématurés.

**Mots clefs** : Nouveau-nés prématurés ; Perception tactile ; Habituation ; Réponse d'orientation ; Discrimination spatiale ; Traitement temporel.

### 3. Étude de la capacité des nouveau-nés prématurés à former une prédiction sensorielle tactile (Étude 2)

#### 3.1. Introduction

La capacité à identifier les structures temporelles dans l'environnement, et à les utiliser pour former des prédictions, est une fonction essentielle du cerveau humain. Ces prédictions sont nécessaires pour donner du sens aux changements de l'environnement, et pour optimiser l'usage des ressources attentionnelles, mnésiques et motrices (Schwartz & Kotz, 2013). Elles sous-tendent également les micro et macro niveaux d'interactions sociales (Addyman, French, & Mareschal, 2011).

La capacité à produire une prédiction sensorielle apparaît donc particulièrement importante pour le développement des nouveau-nés prématurés ayant des ressources énergétiques limitées. Pourtant, il n'existe pas de recherche menée au sein de cette population, la littérature qui s'y rapporte a été principalement conduite auprès de nourrissons entre 2 et 8 mois, dans les modalités auditives et visuelles (Basirat et al., 2014 ; Emberson et al., 2015 ; Kouider et al., 2015 ; Otte et al., 2013). Ces études ont mis en évidence la capacité à identifier la régularité des stimuli visuels ou auditifs, à les apprendre et à les utiliser pour former une prédiction sensorielle. De plus, la première étude que nous avons menée et décrite précédemment montre la capacité des nouveau-nés prématurés à percevoir la temporalité d'une séquence tactile, puisqu'ils sont sensibles à l'allongement de l'intervalle interstimulus. Ainsi, le développement de la capacité à former des prédictions sur la base d'un apprentissage temporel semble précoce, et émerge probablement en prénatal sous l'influence de l'environnement intra-utérin qui expose le fœtus à de nombreuses stimulations rythmiques auditives, vestibulaires et tactiles (Ciccone, 2005 ; Provasi et al., 2014).

Lors d'une naissance prématurée le nouveau-né est extrait d'une écologie utérine protectrice et soumis à un environnement très médicalisé. Outre la qualité et la quantité des stimulations, qui contrastent avec le milieu utérin et rend difficile leur adaptation à la vie extra-utérine, les nouveau-nés doivent faire face à l'imprévisibilité de celles-ci. Barnard et collaborateurs (1983) ont proposé que la qualité temporellement imprévisible de ces stimulations pourrait accroître la difficulté des nouveau-nés prématurés à réguler leurs réponses physiologiques et comportementales. Ils ont montré que des patterns de stimulations

kinesthésiques et auditives, structurés temporellement, peuvent améliorer plusieurs aspects du développement des enfants prématurés. Cette amélioration se traduit par une diminution des réflexes anormaux, de meilleures réponses d'orientations et un meilleur indice de développement mental sur l'échelle de Bayley à 24 mois. Ceci montre que les nouveau-nés prématurés sont dès l'hospitalisation sensibles à la structure de leur environnement, qu'elle soit organisée ou non. Il reste à découvrir la façon dont ces nouveau-nés peuvent utiliser cette perception pour générer des prédictions, notamment dans la modalité tactile qui est la plus sollicitée. Caractériser cette capacité permettrait d'adapter davantage leur environnement sensoriel, incriminé parmi d'autres facteurs dans les difficultés développementales des prématurés. Des atypies de prédiction sensorielle ont été récemment identifiées chez d'anciens prématurés au cours de leur première année (Emberson et al., 2017), mais également chez des patients atteints de trouble du spectre autistique (Sinha et al., 2014), trouble qui touche plus fréquemment les enfants nés prématurés (Leavey et al., 2013). Toutefois, seule une évaluation des capacités de prédiction temporelle de ces nouveau-nés dès la période néonatale peut permettre de déterminer s'il existe effectivement un lien entre prématurité, déficit de prédiction sensorielle, et troubles neurodéveloppementaux.

### **3.2. Objectifs**

Cette étude a été construite pour évaluer la capacité des nouveau-nés prématurés à former une prédiction sensorielle sur la base de la régularité de la séquence tactile qui leur était proposée sur la paume de la main. Nous avons mesuré l'activation du cortex somatosensoriel primaire et l'activité motrice des sujets lors d'un paradigme d'omission de stimulation unimodale.

L'étude avait dans un premier temps pour objectifs de fournir la preuve d'une activation du cortex somatosensoriel primaire lors d'omissions dans une séquence de stimulation vibrotactile régulière, et d'évaluer l'expression comportementale de ce phénomène cortical. Nous souhaitons également évaluer l'effet de l'âge gestationnel corrigé et du nombre de procédures douloureuses sur la capacité à traiter l'information tactile et à former une prédiction. Enfin, cette étude avait pour objectif secondaire d'évaluer l'effet d'une stimulation tactile régulière sur les états de vigilance des nouveau-nés, ainsi que sur la variabilité de leurs paramètres physiologiques.

Nous avons émis l'hypothèse que les nouveau-nés prématurés soumis à une séquence de stimulation tactile régulière (groupe test) traiteraient la régularité des intervalles de temps entre les stimuli réguliers. Ce traitement résulterait en une activation de leur cortex somatosensoriel primaire lors des omissions au sein de cette séquence tactile, témoignant d'une attente au niveau cortical. Nous avons également émis l'hypothèse d'un effet de l'âge gestationnel corrigé sur cette réponse, dans le sens d'une corrélation positive entre l'amplitude moyenne de la réponse et l'AGc. D'un point de vue comportemental, nous supposons que cette attente au niveau cortical se traduirait par une augmentation de l'activité motrice de ces sujets lors des omissions, à l'âge gestationnel corrigé le plus avancé (35AGc). Nous proposons également que les nouveau-nés prématurés montreraient davantage de stabilité de leurs paramètres physiologiques et passeraient davantage de temps en sommeil calme lorsqu'ils seraient soumis à une séquence de stimulation régulière. En ce qui concerne l'effet de la douleur répétée, nous avons émis l'hypothèse que les sujets ayant vécu davantage d'expériences douloureuses auraient de moins bonnes capacités à traiter l'information tactile non-nocive, et que cette difficulté serait perceptible sur l'amplitude des réponses cérébrales aux stimulations et aux omissions. Concernant le groupe contrôle soumis à la séquence tactile irrégulière, nous supposons qu'il n'y aurait pas de prédiction sensorielle, que ce soit au niveau cérébral ou comportemental, dans la mesure où les intervalles de temps aléatoires ne permettent pas d'anticiper l'apparition du prochain stimulus.

### 3.3. Méthodologie

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest III (CPP n° 2014-51). La promotion et le contrôle qualité sont effectués par la Cellule de Recherche Clinique (CRC) du CHU de CAEN ; l'étude fait l'objet d'une déclaration à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et de la Santé (ANSM) en tant que recherche biomédicale hors produit de santé (ID-RCB : 2014-A01762-45).

Le protocole de cette étude prévoit un effectif total de 40 sujets, répartis par randomisation dans un groupe contrôle (N=20) et un groupe expérimental (N=20). Les données qui seront présentées ci-après sont préliminaires puisque l'étude est actuellement toujours en cours afin d'atteindre l'effectif de population prévu.

### 3.3.1. Participants

Au cours de la période de recrutement, 29 patients prématurés sont nés entre 31 SA + 0 jours et 32 SA + 6 jours. 19 de ces nouveau-nés prématurés ont été recrutés au sein des unités de réanimation néonatale et de soins intensifs du service de Néonatalogie du CHU de Caen, après avoir obtenu l'approbation de leur pédiatre et le consentement libre et éclairé de leurs parents.

- Critères d'inclusions et d'exclusions

À l'exception de l'âge gestationnel de naissance, les critères d'inclusions et d'exclusions de la présente étude étaient strictement similaires à l'étude n°1.

À la naissance, tous les sujets inclus avaient un score APGAR situé entre 7 et 10 à 5 minutes. Sur l'ensemble des sujets recrutés, 1 a été transféré dans un hôpital périphérique avant le jour de la 1<sup>ère</sup> mesure, 5 ont participé à la mesure facultative de 32 semaines d'âge corrigé, et 4 ont été sortis d'étude avant la dernière mesure de 35 semaines d'âge corrigé du fait d'un transfert dans un hôpital périphérique. Ainsi, à ce jour 37 mesures expérimentales ont été effectuées au total, auprès de 18 nouveau-nés prématurés (figure 29).

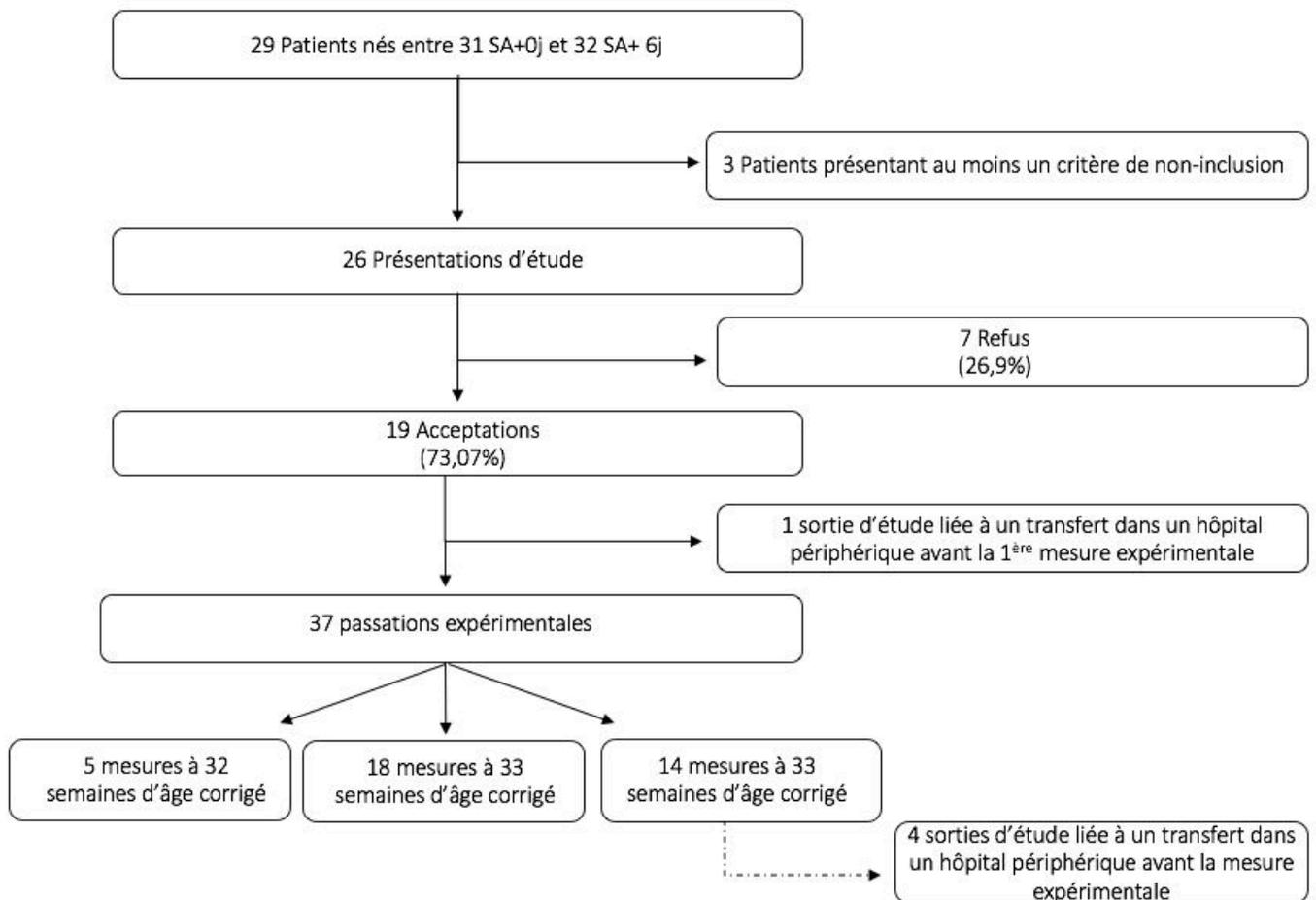


Figure 29 : Schéma du processus d'inclusion durant les 8 mois de recrutement

- Caractéristiques des deux groupes de sujets à l'inclusion

Le tableau 13 présente l'ensemble des caractéristiques des participants à l'inclusion. Une fois inclus, les sujets étaient répartis de façon randomisée en deux groupes de sujets. Le groupe test recevait la séquence de stimulation régulière et le groupe contrôle recevait la séquence de stimulation irrégulière. Cette répartition était permise par une liste de randomisation centralisée au sein de la Cellule de Recherche Clinique dont le bras était révélé à l'investigateur lors de la réception de la fiche d'inclusion par email après l'inclusion du participant.

Afin d'assurer l'homogénéité de nos deux groupes de sujets, des ANOVA à effet principal ont été réalisées pour chaque caractéristique des participants à l'inclusion. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre les groupes quant à l'âge gestationnel à la naissance ( $p=0,87$ ), le poids à la naissance ( $p=0,53$ ), le nombre de sujet par groupe présentant un retard de croissance intra-utérin ( $p=0,12$ ), ni sur le ratio garçons/filles par groupe ( $p=0,85$ ).

	Ensemble des participants N=18	Groupe Expérimental N= 9	Groupe Contrôle N=9	Statistiques	
				F(1-16)	p
Âge gestationnel à la naissance (semaines)	31,98 (0,57) 31-32,85	32,01 (0,52) 31,28-32,71	31,96 (0,64) 31-32,85	0,03	0,87
Poids de naissance (grammes)	1548 (342,21) 1010-2280	1495 (365,03) 1010-2110	1596 (332,37) 1290-2280	0,39	0,53
Nombre de retard de croissance intra-utérin	7	5	2	2,66	0,12
Nombre de garçons / filles	11/7	5/4	6/3	0,03	0,85

Tableau 13 : Caractéristiques (moyenne (écart-type) rang) des participants

- Caractéristiques des deux groupes de sujets lors des acquisitions

Acquisition de 32 semaines d'âge corrigé (facultative)

Lorsque leur état de santé le permettait, les sujets nés le plus tôt (*i.e.* avant 32 SA) (N=5) étaient testés à 32 semaines AGc  $\pm$  3 jours (M=32,28, SD= 0,14) et avaient en moyenne 5,2 jours d'âge chronologique lors de l'acquisition (tableau 14). Le groupe contrôle n'étant constitué que d'un sujet, aucune analyse statistique n'a été effectuée pour évaluer si un effet principal de l'âge gestationnel corrigé, de l'âge chronologique, du poids le jour du test, du nombre de sujet par groupe présentant un retard de croissance intra-utérin, du ratio garçons/filles par groupe, ou enfin du nombre d'expériences douloureuses relevées dans les dossiers de soins au moment de

l'acquisition, existait entre les deux groupes. Les données relatives à la mesure de 32 semaines d'âge gestationnel corrigé sont donc présentées à titre indicatif.

	Ensemble des participants N=5	Groupe Expérimental N= 4	Groupe Contrôle N=1
Âge gestationnel à la naissance (semaines)	31,56 (0,30) 31,28-32	31,64 (0,29) 31,28-32	31,28
Poids de naissance (grammes)	1316 (235,64) 1010-1580	1265 (238,11) 1010-1580	1520
Âge gestationnel corrigé à la mesure (semaines)	32,28 (0,14) 32,14-32,42	32,28 (0,19) 32,14-32,42	32,28
Âge chronologique au test (jours)	5,2 (1,78) 3-7	4,75 (1,70) 3-7	7
Poids au test (grammes)	1292 (246,10) 1010-1580	1235 (243,10) 1010-1580	1520
Nombre d'évènements douloureux relevé dans le dossier de soin	31,2 (14,18) 10-49	29,75 (15,94) 10-49	37
Nombre de retard de croissance intra-utérin	3	3	0
Nombre de garçons / filles	3/2	2/2	1/0

Tableau 14 : Caractéristiques (moyenne (écart-type) rang) des participants mesurés à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé

Acquisition à 33 semaines d'âge corrigé

L'ensemble des sujets (N=18) a été testé à 33 semaines d'AGc  $\pm$  3 jours (M=33,09, SD= 0,12) à un âge chronologique moyen de 8, 11 jours (tableau 15). Les ANOVA à effet principal réalisées pour chaque caractéristique des participants lors de cette acquisition ne montrent aucune différence significative entre les groupes quant à l'âge gestationnel corrigé ( $p=0,29$ ), l'âge chronologique ( $p=0,60$ ), le poids le jour du test ( $p=0,60$ ), le nombre de sujet par groupe présentant un retard de croissance intra-utérin ( $p=0,16$ ), le ratio garçons/ filles par groupe ( $p=1$ ), ni sur le nombre d'expériences douloureuses relevée dans les dossiers de soins le jour de l'acquisition ( $p=0,98$ ).

	Ensemble des participants N=18	Groupe Expérimental N= 9	Groupe Contrôle N=9	Statistiques	
				F(1-16)	p
Âge gestationnel à la naissance (semaines)	31,98 (0,57) 31-32,85	32,01 (0,52) 31,28-32,71	31,96 (0,64) 31-32,85	0,06	0,81
Poids de naissance (grammes)	1548 (342,21) 1010-2280	1495 (365,03) 1010-2110	1596 (332,37) 1290-2280	0,35	0,56
Âge gestationnel corrigé à la mesure (semaines)	33,09 (0,12) 33-33,42	33,21 (0,15) 33-33,42	32,96 (0,69) 33-33,28	1,15	0,29
Âge chronologique au test (jours)	8,11 (3,52) 3-14	8 (3,52) 3-14	7,6 (3,93) 3-14	0,27	0,60
Poids au test (grammes)	1575 (326,08) 1110-2280	1512 (291,12) 1110-1995	1614 (359,80) 1240-2280	0,27	0,60
Nombre d'évènements douloureux relevé dans le dossier de soin	33,55 (18,61) 6-78	33 (21,65) 6-78	33,44 (15,25) 11-60	0,00	0,98
Nombre de retard de croissance intra-utérin	7	5	2	2,11	0,16
Nombre de garçons / filles	11/7	5/4	6/3	0,00	1

Tableau 15 : Caractéristiques (moyenne (écart-type) rang) des participants mesurés à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé.

#### Acquisition de 35 semaines d'âge corrigé

Enfin, pour les sujets encore hospitalisés (N=14), une dernière acquisition était effectuée à 35 semaines d'AGc  $\pm$  3 jours (M=34,89, SD=0,25), à un âge réel moyen de 20,85 jours (tableau 16). Les ANOVA à effet principal ne montrent aucune différence significative entre les groupes quant à l'âge gestationnel corrigé ( $p=0,16$ ), l'âge chronologique ( $p=0,83$ ), le poids lors du test ( $p=0,77$ ), le nombre de sujet par groupe présentant un retard de croissance intra-utérin ( $p=0,09$ ), le ratio garçons/ filles par groupe ( $p=1$ ), et ni sur le nombre d'expériences douloureuses relevée dans les dossiers de soins avant l'acquisition ( $p=0,91$ ).

	Ensemble des participants N=14	Groupe Expérimental N= 8	Groupe Contrôle N=6	Statistiques	
				F(1-12)	p
Âge gestationnel à la naissance (semaines)	31,99 (0,55) 31,14-32,71	32,05 (0,54) 31,28-32,71	31,92 (0,60) 31,14-32,71	0,16	0,69
Poids de naissance (grammes)	1491 (327,52) 1010-2110	1485 (388,77) 1010-2110	1500 (259,15) 1300-1980	0,00	0,93
Âge gestationnel corrigé à la mesure (semaines)	34,89 (0,25) 34,28-35,42	34,97 (0,19) 34,85-35,42	34,78 (0,29) 34,28-35	2,2	0,16
Âge chronologique au test (jours)	20,85 (4,10) 14-26	20,5 (3,58) 15-25	20 (5,05) 14-26	0,04	0,83
Poids au test (grammes)	1804 (324,84) 1435-2480	1826 (379,03) 1435-2480	1774 (267,06) 1440-2210	0,08	0,77
Nombre d'évènements douloureux relevé dans le dossier de soin	51,5 (22,56) 12-102	50,87 (29,03) 12-102	52,33 (11,91) 42-75	0,01	0,91
Nombre de retard de croissance intra-utérin	6	5	1	3,19	0,09
Nombre de garçons / filles	7/7	4/4	3/3	0,00	1

Tableau 16 : Caractéristiques (moyenne (écart-type) rang) des participants mesurés à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

### 3.3.2. Protocole d'acquisition

Les participants ont été soumis à la mesure expérimentale deux ou trois fois aux âges gestationnel corrigé de 32 (facultatif), 33 et 35 semaines. Chaque passation était effectuée au lit du bébé, dans sa propre chambre, durant le premier cycle de sommeil suivant une alimentation (Prechtel, 1974). Le premier cycle de sommeil après un repas permet un traitement des informations sensorielles (Fifer et al., 2010), et la spectroscopie de diffusion (DCS) permet la mesure de réponses cérébrales à une stimulation tactile chez les nouveau-nés prématurés endormis (Roche-Labarbe et al., 2014). Ceci ne constituait pas une limite à l'interprétation des données. L'effet des états de vigilance sur le couplage neurovasculaire n'étant par ailleurs pas connu, un monitoring des états comportementaux des sujets a été conduit en temps réel par l'expérimentateur à chaque minute du protocole expérimental.

#### Stimuli

Après avoir expliqué au(x) parent(s) le déroulement de l'acquisition des mesures, l'expérimentateur installait un mini-vibreux Solarbotics sur la paume de la main du participant, identique à celui de l'étude 1 (VPM2 à 200 Hertz, dimensions :  $\varnothing 12 \times 3,4$  mm, Solarbotics Ltd., Calgary, Alberta, Canada), mais inclus dans une capsule sur-mesure permettant de l'alléger

(Figure 30). Le vibreur était sécurisé par un filet de coton tubulaire extensible (Surgifix<sup>®</sup>) alimenté en très basse tension (3V), le vibreur était relié à un boîtier connecté par port USB à un ordinateur de stimulation situé sur une tablette hors de la couveuse ou du berceau. Les vibrations de 200 Hz étaient générées à partir d'un programme exécutable en java<sup>®</sup>, et contrôlées depuis l'ordinateur de stimulation. Aux âges de 32 et 33 semaines d'AGc une perfusion est souvent présente sur l'un des deux membres supérieurs. Le vibreur a donc toujours été installé sur la paume de la main non mobilisée par la perfusion, ou non sensibilisée par un hématome causé par son retrait.

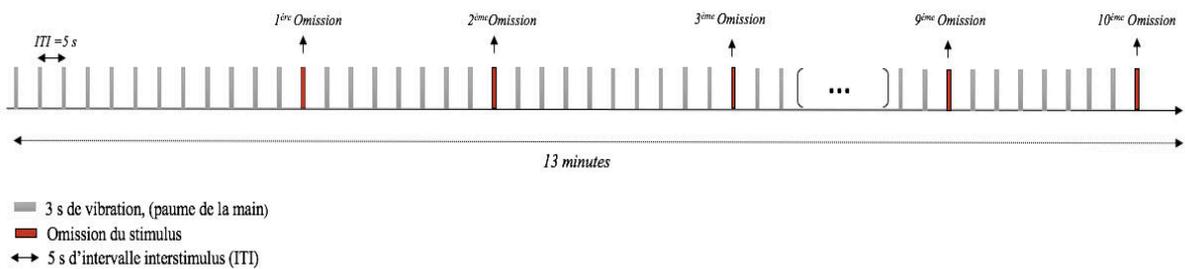


Figure 30 : Vibreur installé sur la paume de la main et sécurisé par un filet de coton

Il était proposé au(x) parent(s) qui le souhaitai(en)t de participer à l'installation du matériel auprès de leur enfant.

Les sujets étaient soumis à un paradigme d'omission de stimulation unimodale (figure 31). Pour les sujets du groupe test, la procédure expérimentale était régulière. Elle était composée de 84 vibrations de 3 s, entrecoupées d'intervalles réguliers de 5 secondes, créant selon notre hypothèse une attente quant à la présentation du prochain stimulus. Au sein de cette séquence de stimulation régulière, une vibration était omise de manière pseudo-aléatoire mais identique pour tous les sujets, toutes les 8 à 12 vibrations. Un total de 10 omissions était présenté, portant la durée totale de présentation du stimulus à 13 minutes. Pour les sujets du groupe contrôle, la procédure expérimentale était identique (84 vibrations de 3 s), à la différence près que les intervalles étaient irréguliers, de 3 à 7 s, de façon à ne pas induire d'attente. La durée des intervalles irréguliers entre chaque stimulus ainsi que le nombre de stimuli entre les omissions ont été attribués via un générateur de nombre aléatoire en ligne (<https://www.random.org>).

**Procédure expérimentale régulière**  
**Groupe test**



**Procédure expérimentale irrégulière**  
**Groupe contrôle**

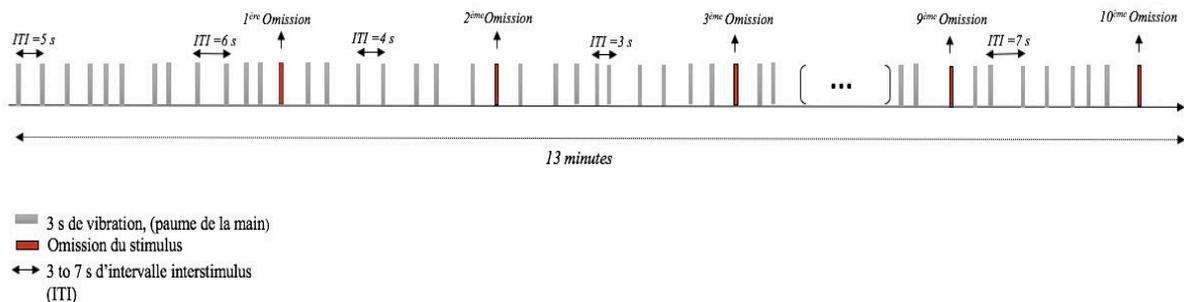


Figure 31 : Schéma de la procédure expérimentale, par groupe.

Lors de la procédure expérimentale, les alarmes des pousse-seringues étaient coupées, et un écriteau signalant l'étude en cours était affiché sur la porte afin que l'acquisition ne soit pas perturbée par des entrées dans la chambre. Il était également demandé au(x) parent(s), lorsqu'il(s) étai(en)t présent(s), de ne pas parler ou toucher leur enfant durant la durée de l'acquisition. Enfin, la chambre était plongée dans la pénombre afin de faciliter le sommeil des participants, et d'optimiser la mesure cérébrale basée sur l'absorption lumineuse. Une fois la procédure expérimentale terminée, le programme de stimulation tactile générait et sauvegardait un fichier texte pour chaque participant, qui listait le début de chaque stimulus selon le temps CPU de l'ordinateur de stimulation.

### Recueil des données

#### *Données cérébrales*

Les réponses cérébrales lors de la présentation du stimulus tactile et lors des omissions ont été évaluées au sein du cortex somatosensoriel via une méthode d'imagerie fonctionnelle : la spectroscopie de diffusion (DCS pour Diffusion Correlation Spectroscopy ; pour une revue voir Durduran & Yodh, 2014).

Cette technique optique récente utilise le principe de la spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS) (Jobsis, 1977) qui s'est beaucoup répandue pour l'étude de la cognition chez le nouveau-né prématuré (par exemple, Mahmoudzadeh et al., 2013), et à terme (Gervain et al., 2008). Lorsqu'une population de neurones du cortex cérébral s'active, le besoin en apport énergétique engendre une dilatation vasculaire qui provoque un afflux de sang vers cette zone active (Arichi et al., 2012 ; Harris, Reynell, & Attwell, 2011). C'est le couplage neuro-vasculaire, qui se traduit alors par une augmentation locale du flux sanguin cérébral (CBF pour Cerebral Blood Flow) et du volume sanguin cérébral (CBV pour Cerebral Blood Volume). La proportion d'oxyhémoglobine (HbO) augmente alors aux dépens de la desoxyhémoglobine (HbR) (Buxton, Wong, & Frank, 1998). La NIRS traditionnelle mesure l'absorption de la lumière par l'hémoglobine : les variations d'absorption reflètent alors les variations de CBV, HbO et HbR associées à l'activité cérébrale. Toutefois, ces variations apparaissent avec un délai de quelques secondes par rapport au début de l'activité neuronale, ce qui limite la sensibilité aux aspects temporels de l'activation fonctionnelle. La DCS représente une avancée significative : en plus de mesurer l'absorption de la lumière par l'hémoglobine, elle mesure la diffusion des photons par les particules en mouvement (Durduran & Yodh, 2014). Or, dans les tissus vivants, les particules en mouvement sont principalement les constituants du sang. Les variations de diffusion reflètent donc les variations de CBF associées à l'activité cérébrale. Contrairement aux autres biomarqueurs, le CBF est immédiatement couplé à l'activité neuronale (Hoge et al., 1999 ; 2005), permettant une meilleure sensibilité à l'activation fonctionnelle. La DCS présente de nombreux avantages : c'est une technique non invasive, silencieuse et portable, qui peut être réalisée au lit du nouveau-né. De plus, il a été démontré chez des nouveau-nés prématurés âgés de 34 à 36 SA que cette technique est adéquate pour détecter l'activité du cortex somatosensoriel primaire lors d'une stimulation tactile de la main (Roche-Labarbe et al., 2014).

Nous avons utilisé un instrument DCS 4 canaux, de la société Hemophotonics S.L., Barcelone, Espagne. Cet instrument comporte une source lumineuse à 785 nm, <30mW et 4 détecteurs indépendants combinés afin d'améliorer le rapport signal/bruit, un corrélateur interne et un logiciel d'acquisition intégré qui inclut la prise en charge de ports d'entrée pour la synchronisation avec l'ordinateur de stimulation. L'émission et la détection de la lumière en surface du scalp se font au moyen de fibres optiques couplées à des prismes, assemblées à l'aide

d'une fine pièce de plastique souple adaptée à la taille des sujets (figure 32). La distance entre la source lumineuse et le détecteur était d'1,5 centimètres.

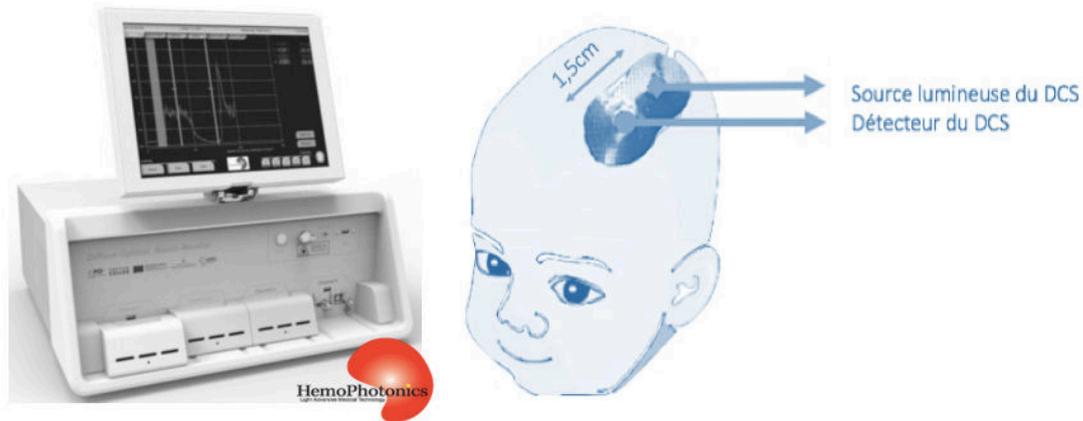


Figure 32 : Instrument DCS, Hemophotonics S.L., Barcelone, Espagne (gauche) ; et schéma du capteur DCS, adapté de Roche-Labarbe et collaborateurs, 2014 (droite)

Le capteur était maintenu sur le cortex somatosensoriel controlatéral à la stimulation (position C3 du système de placement 10-20 pour une stimulation de la main droite, C4 pour une stimulation de la main gauche) par un filet de coton Surgifix identique à celui utilisé pour réaliser les EEG chez les nouveau-nés prématurés (Figure 33).



Figure 33 : Capteur DCS installé sur un sujet et maintenu sur le cortex somatosensoriel primaire controlatéral par un filet de coton

Lors de la procédure expérimentale, les courbes d'autocorrélation fournies par les 4 détecteurs (sur un intervalle de temps retardé de 200 ns ~ 1s) étaient acquises séquentiellement une fois par seconde (1Hz). Le programme de stimulation utilisé était synchronisé avec l'outil DCS :

chaque stimulation délivrée au sujet était signalée par un marqueur jaune sur l'écran d'acquisition DCS (figure 34) et ajouté au fichier d'enregistrement des données DCS.



Figure 34 : Ecran de l'outil DCS en cours d'acquisition

Les 4 détecteurs de la source lumineuse sont représentés chacun par une couleur. Les stimulations vibrotactiles reçues sont signalées par les marqueurs jaune sur l'écran. Les courbes entre chaque marqueur représentent les variations de flux sanguin cérébral (CBF). La courbe supérieure (partie haute de l'écran d'acquisition) représente la courbe d'autocorrélation de la lumière détectée et permet d'évaluer la qualité du signal en temps réel.

#### *Données comportementales*

Afin de pouvoir mettre en relation les réponses cérébrales et comportementales lors des stimulations tactiles et lors des omissions, nous avons recueilli les mouvements (accélérations, rotations, translations) du membre stimulé grâce à un actimètre miniaturisé pesant moins de 10 g (conçu par l'équipe GREYC, UniCaen) placé sur le dos de la main des sujets (figure 35).



Figure 35 : Actimètre miniature placé sur le dos de la main d'un sujet

Cet actimètre était associé au vibreur. L'acquisition des données actimétriques était concomitante avec le matériel et logiciel utilisés pour le vibreur. Ainsi, une fois la procédure expérimentale terminée, le programme de stimulation générait et sauvegardait également un fichier texte pour chaque participant, qui listait les données actimétriques en fonction du temps CPU de l'ordinateur de stimulation.

### *Données physiologiques*

La prise en charge clinique des nouveau-nés prématurés impliquant une surveillance cardio-respiratoire continue, nous avons recueilli la fréquence cardiaque et respiratoire ainsi que la saturation en oxygène données par le moniteur en temps réel lorsque cette surveillance était présente. L'enregistrement des paramètres physiologiques n'a pas pu être effectué pour 2 des 37 mesures effectuées. Du fait du verrouillage de ces moniteurs par un logiciel propriétaire empêchant tout recueil direct, nous avons photographié chaque seconde l'écran de surveillance avec une caméra haute définition reliée à l'ordinateur de stimulation. *A posteriori*, nous avons extrait les valeurs des paramètres physiologiques des photographies à l'aide d'un utilitaire de reconnaissance de caractère (PALM, UniCaen) (figure 35). Les valeurs étaient transcrites sous forme de vecteur de nombres dans un fichier informatique, contrôlées visuellement avant extraction en format .csv pour analyse.



Figure 35 : Impression d'écran du logiciel de reconnaissance de caractère utilisé pour le recueil des paramètres physiologiques.

Chaque valeur des paramètres physiologiques était reconnue via l'apposition de cadrans filtres indépendants, ajustés autour des valeurs de fréquence cardiaque, respiratoire et de saturation en oxygène.

L'ensemble de l'installation du matériel nécessaire au protocole de stimulation et au recueil des données cérébrales, comportementales et physiologiques, nécessitait une trentaine de minutes, auxquelles s'ajoutaient les 13 minutes de procédure expérimentale et une dizaine de minutes pour désinstaller et désinfecter le matériel. La figure 36 donne une vision d'ensemble de l'installation expérimentale.

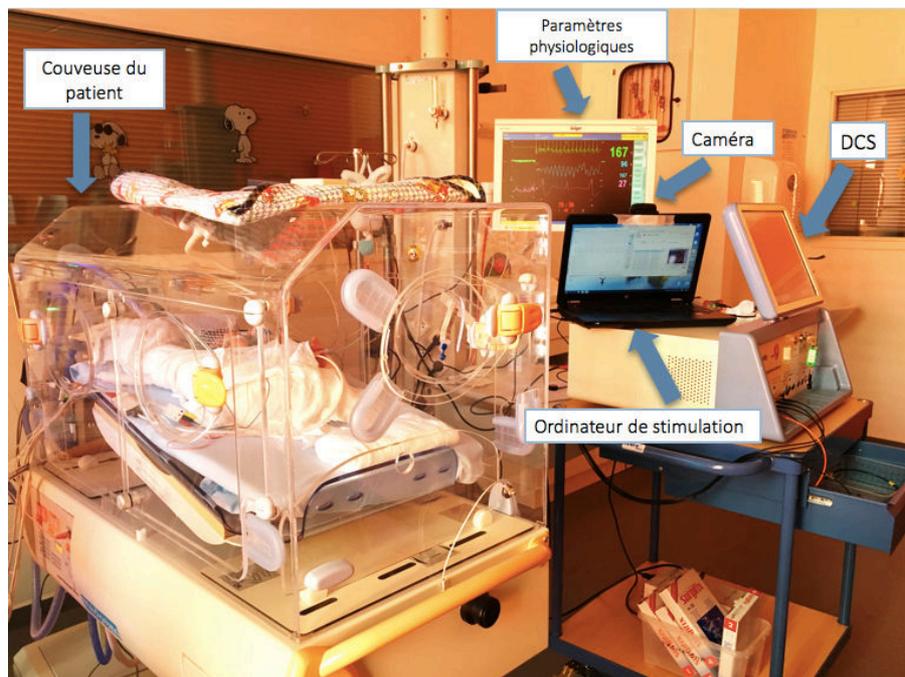


Figure 36 : Installation expérimentale.

### *Données cliniques*

Les données cliniques, à savoir le sexe, l'âge gestationnel et le poids à la naissance, la présence ou l'absence de retard de croissance intra-utérin (RCIU), étaient relevées au moment de l'inclusion des participants, directement dans le dossier de soin du patient. L'âge chronologique, l'âge gestationnel corrigé et le poids à la mesure étaient relevés après chaque mesure. Afin de pouvoir évaluer l'effet potentiel des expériences douloureuses répétées sur les capacités de traitement tactile et de prédiction sensorielle, les actes de soins étaient également pris en compte après chaque mesure. De la même façon que pour l'étude 1, ils étaient quantifiés en nombre d'expériences relevées dans chacun des dossiers de soin des patients du jour de la naissance au jour de la mesure.

### **3.3.3. Traitement des données**

#### Pré-traitement des données cérébrales

Les index de flux sanguin cérébral mesurés ont été pré-analysés via Homer2, une interface graphique développée pour la visualisation et l'analyse de données de spectroscopie proche infrarouge par le groupe optique du Centre Athinoula A. Martinos pour l'imagerie biomédicale (Boas, Franceschini, Diamond, & Huppert, 2009) (<http://www.nmr.mgh.harvard.edu/PMI/resources/homer2/home.htm>). Les valeurs brutes ont été transformées en valeurs relatives en soustrayant leur moyenne au temps zéro et en les divisant par leur écart-type. Puis, les données ont été filtrées en passe-bande entre 0,01 Hz et 0,4 Hz. Un algorithme automatique de rejet d'artefacts de mouvements a ensuite été appliqué afin de rejeter les valeurs supérieures à 5 écarts-types de la série temporelle, considérées comme des artefacts de mouvements. Les données étaient finalement moyennées par blocs sur une période de -1 à 16 secondes à partir du début des stimuli tactiles. Les 10 omissions du stimulus ont été identifiées en spécifiant dans Homer2 les 10 stimuli précédant l'omission (i.e. « pré-omission »). La période de temps de -1 à 16 secondes permettait donc d'obtenir les variations de flux sanguin cérébral lors des stimuli de pré-omission (de -1 à 8 secondes) et lors des stimuli omis (de 8 à 16 secondes). La dernière pré-omission était enfin identifiée pour chaque sujet, et les données du CBF la concernant étaient moyennées par blocs sur une période de -1 à 19 secondes, afin d'obtenir une représentation complète de la réponse à la dernière omission sur un décours temporel supérieur à celui utilisé précédemment sur l'ensemble des omissions. La

dernière omission n'étant en effet suivie d'aucun stimulus, il était possible d'étendre sa visualisation à 3 secondes supplémentaires. Dans un dernier temps, les données pré-traitées du CBF étaient extraites via Matlab<sup>®</sup>.

En raison du nombre de mesures facultatives effectuées à l'âge 32 semaines d'AGc (N=4 pour le groupe test, N=1 pour le groupe contrôle), les données cérébrales, les paramètres physiologiques et les états de vigilance de ces mesures n'ont pas fait l'objet d'analyse statistique. Les données cérébrales de ces mesures seront présentées uniquement à titre indicatif dans la partie analyses statistiques et résultats. Par ailleurs, les données actimétriques étant actuellement en cours d'analyse, elles ne seront pas présentées dans la suite du manuscrit. Seules les données relatives aux mesures effectuées à 33 et 35 semaines d'AGc ont été analysées et seront présentées en détails.

### 3.4. Analyses statistiques et résultats

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant les logiciels Statistica (<http://www.statsoft.fr/index.php>) et Jasp (<https://jasp-stats.org>) et en prenant un seuil de risque  $\alpha < 0.05$  pour l'ensemble des tests réalisés.

Pour chaque analyse, les résultats seront présentés par type de séquence tactile. Les sujets du groupe test étaient soumis à la séquence de stimulation tactile régulière, et les sujets du groupe contrôle à la séquence de stimulation irrégulière.

#### 3.3.4. Activation du cortex somatosensoriel aux stimuli tactiles

La période de temps (t) utilisée pour les analyses statistiques était de 9 secondes (de t-1 à t8) et comportait la seconde de seuil de base précédant le stimulus, les 3 secondes de stimulation vibrotactile et les 5 secondes d'intervalles interstimulus.

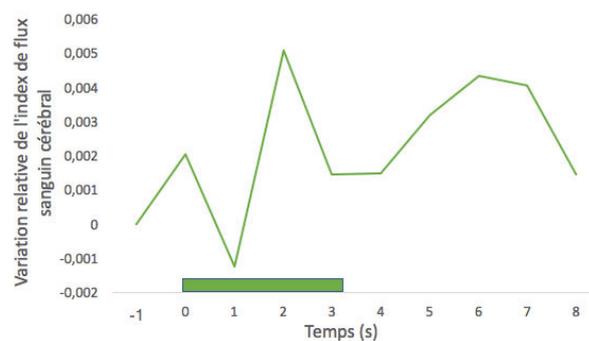
L'activation du cortex somatosensoriel lors des stimuli tactiles a été évaluée par des tests de Student pour échantillons appariés entre les valeurs de base du CBF (valeur la plus basse entre t0 et t3) et la valeur du 1<sup>er</sup> pic de la réponse pour laquelle la différence était significative (entre t3 et t8) pour les deux groupes de sujets, lors des mesures de 33 et 35 semaines d'AGc. En effet, dans les études qui utilisent la NIRS ou la DCS, la significativité est toujours représentée au point le plus significatif dans la gamme de temps de la réponse (ici entre t3 et t8) (pour exemple,

voir Mahmoudzadeh et al., 2013). L'analyse a été effectuée à deux reprises : sur la moyenne des réponses de l'ensemble des stimuli tactiles (soit 84) ; puis sur les 10 stimuli de pré-omission afin de comparer les réponses cérébrales moyenne de ces dernières à celles des 10 omissions.

- Réponses à l'ensemble des stimuli

#### Séquence régulière (groupe test)

La figure 37 représente la réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile régulière effectuée à 32 semaines d'AGc.



**Figure 37 : Réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile régulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.**

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle vert représente les 3 s de stimulation vibrotactile de t0 à t3. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.

La figure 38A montre la réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile à 33 semaines d'AGc, il apparaît une augmentation tendancielle de l'index de CBF entre t1 et t3 :  $t(8) = -1,77, p = 0,057$ . Cette augmentation devient significative entre t1 et t5 à l'âge corrigé de 35 semaines :  $t(7) = -3,35, p = 0,006$  (figure 38B).

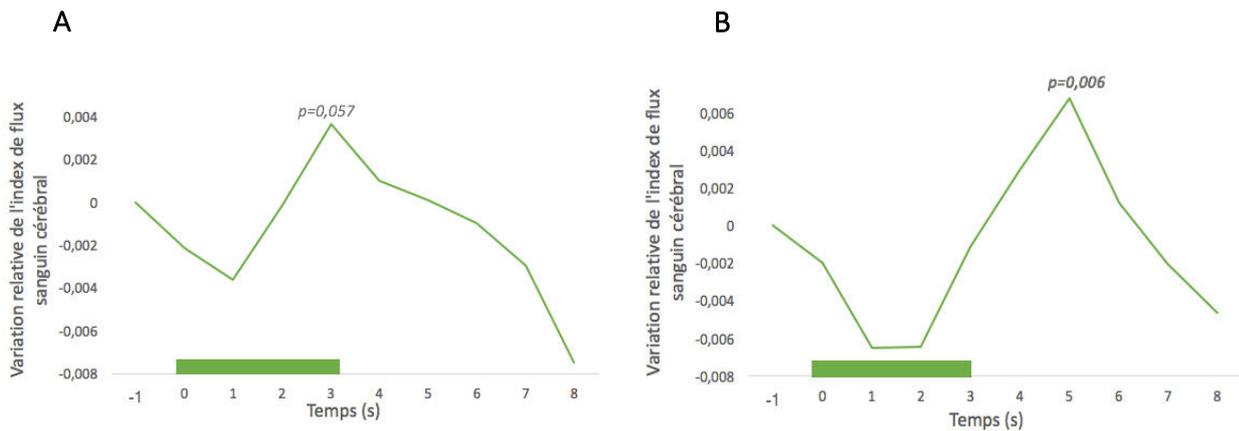


Figure 38 : Réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile régulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé (A), et à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé (B).

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle vert représente les 3 s de stimulation vibrotactile de t0 à t3. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.

#### Séquence irrégulière (groupe contrôle)

La figure 39 représente la réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile irrégulière effectuée à 32 semaines d'AGc.

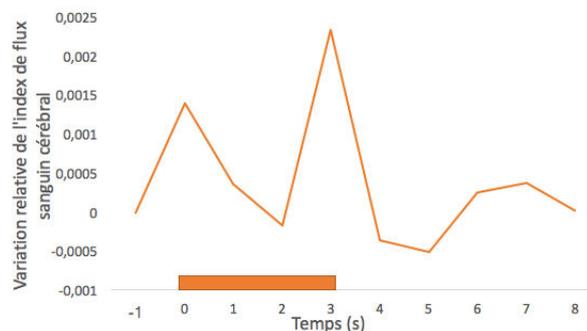


Figure 39 : Réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile irrégulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle orange représente les 3 s de stimulation vibrotactile de t0 à t3. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.

Les figures 40 A et B montre la réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile à 33 semaines d'AGc (A) et 35 semaines d'AGc (B). Les tests de Student pour échantillons appariés montre une augmentation tendancielle de l'index de CBF à t1 et t3 :  $t(8) = -1,48, p = 0,08$  à 33 semaines d'AGc et à 35 semaines d'AGc, entre t1 et t3 :  $t(5) = -1,90, p = 0,057$ .

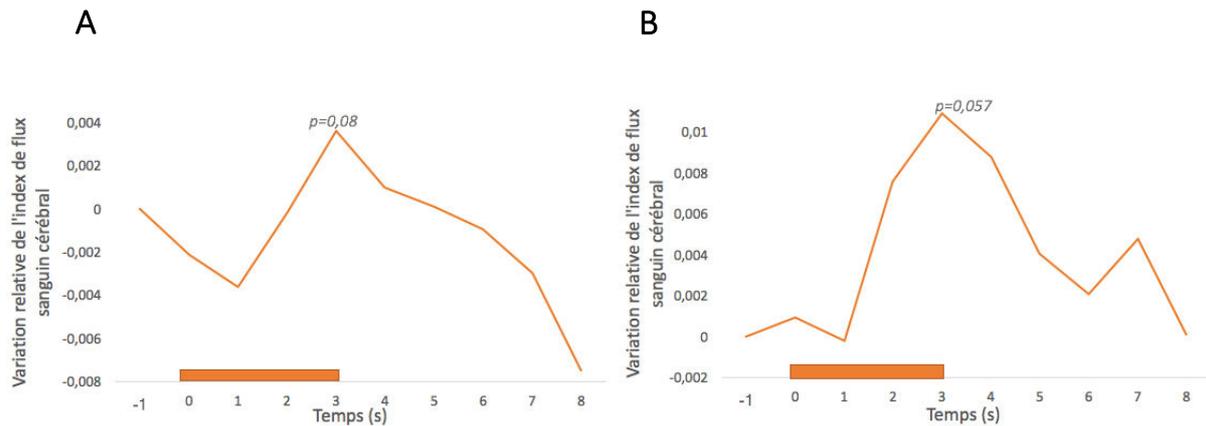


Figure 40 : Réponse cérébrale moyenne à tous les stimuli lors de la séquence de stimulation tactile irrégulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé (A) et à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé (B).

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle orange représente les 3 s de stimulation vibrotactile de t0 à t3. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.

- Réponses aux pré-omissions

### Séquence régulière (groupe test)

La figure 41 représente la réponse cérébrale moyenne lors des 10 stimuli de pré-omission au cours de la séquence de stimulation tactile régulière effectuée à 32 semaines d'AGc.

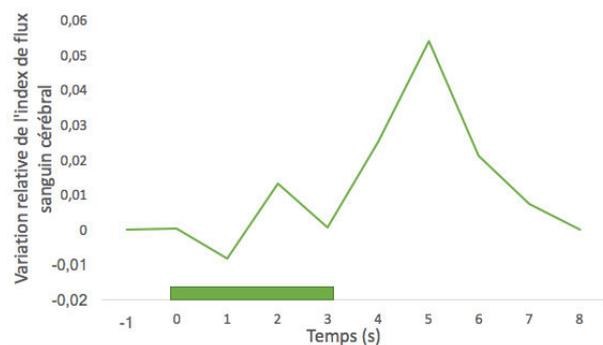


Figure 41 : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 stimuli de pré-omission au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en s. Le rectangle vert représente les 3 s de stimulation vibrotactile de t0 à t3. L'intervalle interstimulus de 5 secondes se situe entre t3 et t8.

La figure 42 A montre la réponse cérébrale moyenne aux 10 stimuli de pré-omission lors de la séquence de stimulation tactile à 33 semaines d'AGc. Il apparaît une augmentation

significative de l'index de CBF entre t1 et t3 :  $t(8) = -2,45$ ,  $p = 0,01$ . A l'âge de 35 semaines d'AGc, cette augmentation devient tendancielle entre t0 et t4 :  $t(7) = -1,87$ ,  $p = 0,051$  (Figure 42B).

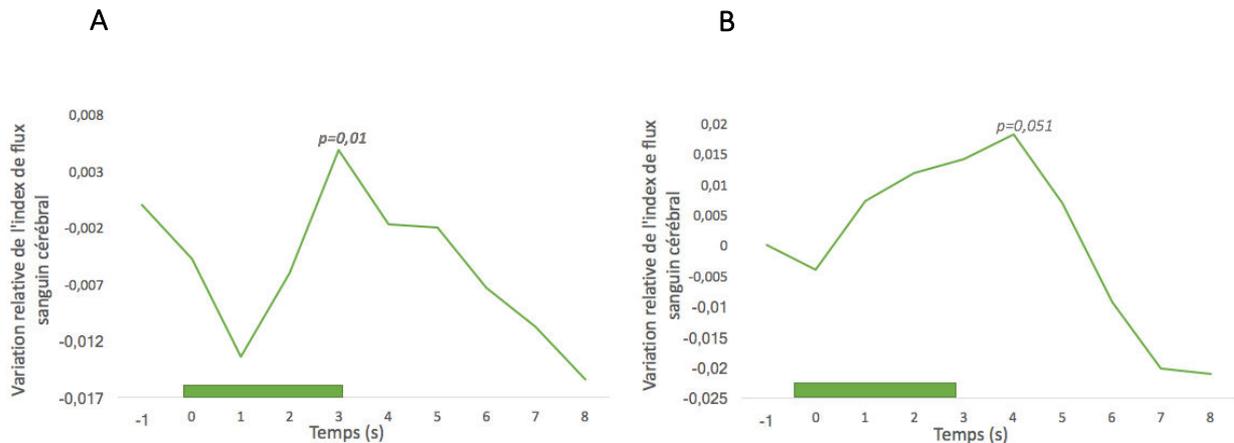


Figure 42 : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 stimuli de pré-omission au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé (A), et à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé (B).

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle vert représente les 3 s de stimulation vibrotactile de t0 à t3. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.

#### Séquence irrégulière (groupe contrôle)

La figure 43 représente la réponse cérébrale moyenne aux 10 stimuli de pré-omission lors de la séquence de stimulation tactile irrégulière effectuée à 32 semaines d'AGc.

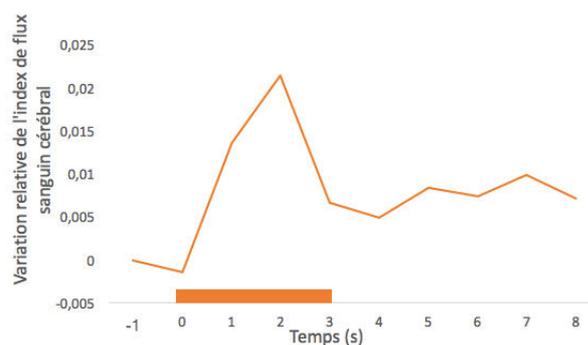


Figure 43 : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 stimuli de pré-omission au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle orange représente les 3 s de stimulation vibrotactile de t0 à t3. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.

Les figures 44 montrent la réponse cérébrale moyenne aux 10 stimuli de pré-omission au cours de la séquence de stimulation tactile à 33 semaines d'AGc (A) et 35 semaines d'âge corrigé (B). L'index de flux sanguin cérébral augmente significativement à 33 semaines d'AG entre t3 et t4 :  $t(8) = -1,97, p = 0,04$ , et à 35 semaines d'AGc : entre t3 et t6 :  $t(5) = -2,33, p = 0,03$ .

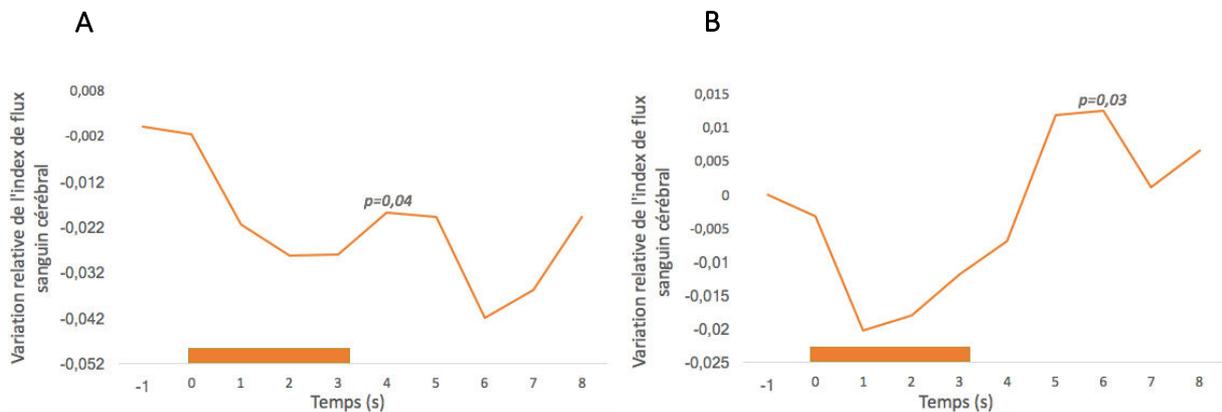


Figure 44 : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 stimuli de pré-omission au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé (A), et à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé (B).

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle orange représente les 3 s de stimulation vibrotactile de t0 à t3. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.

### 3.3.5. Activation du cortex somatosensoriel aux 10 omissions

L'activation du cortex somatosensoriel lors des omissions des stimuli tactiles a été évaluée par des tests de Student pour échantillons appariés entre les valeurs de base du CBF (valeur la plus basse entre t0 et t3 pour le groupe test soumis à la séquence régulière ; valeur la plus basse entre t-2 et t5 pour le groupe contrôle soumis à la séquence irrégulière) et la valeur du 1<sup>er</sup> pic de la réponse pour laquelle la différence était significative (entre t3 et t8 pour les deux groupes), aux deux AGc.

#### Séquence régulière (groupe test)

La figure 45 représente la réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus tactile au cours de la séquence de stimulation régulière effectuée à 32 semaines d'AGc.

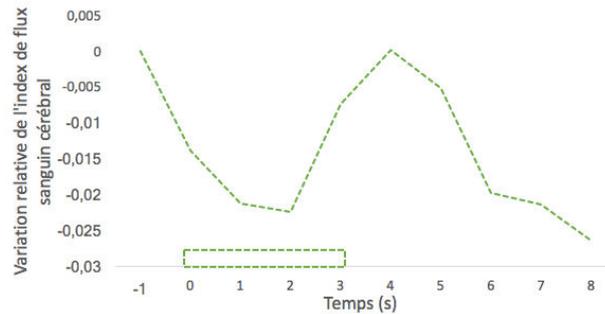


Figure 45 : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle pointillé vert représente les 3 s d'omission où la stimulation vibrotactile aurait dû apparaître de t0 à t3. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.

La figure 46 montre la réponse cérébrale moyenne aux 10 omissions lors de la séquence de stimulation tactile à 33 semaines d'AGc. Il apparaît une augmentation significative l'index de CBF à t2 et t6 :  $t(8) = -2,23, p = 0,02$ . La figure 47 montre la réponse cérébrale à la dixième et dernière omission du stimulus tactile au cours de la séquence de stimulation régulière à 33 semaines d'AGc.

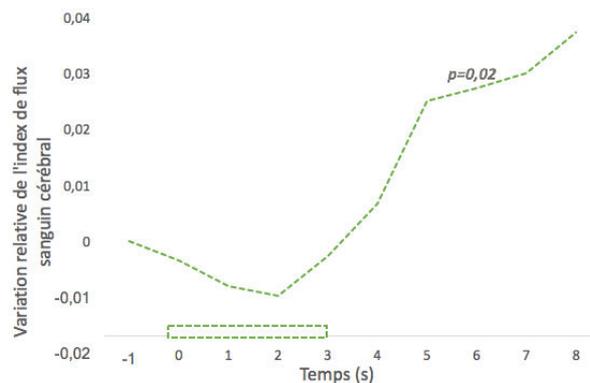


Figure 46 : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle pointillé vert représente les 3 s d'omission où la stimulation vibrotactile aurait dû apparaître de t0 à t3. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.

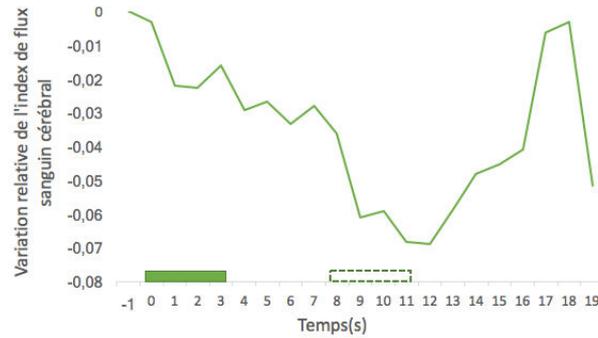


Figure 47 : Réponse cérébrale moyenne lors de la dernière omission du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle vert représente les 3 s du stimulus de pré-omission ( $t_0$  à  $t_3$ ). L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre  $t_3$  et  $t_8$ . Le rectangle pointillé vert représente les 3 s de la dernière omission où la stimulation vibrotactile aurait dû apparaître de  $t_8$  à  $t_{11}$ . L'intervalle interstimulus de 5 s suivant l'omission se situe entre  $t_{11}$  et  $t_{16}$ . Les temps  $t_{16}$  à  $t_{19}$  représentent les dernières secondes d'enregistrement DCS de la mesure expérimentale à la suite de la dernière omission.

La réponse cérébrale moyenne aux 10 stimuli omis au cours de la séquence de stimulation tactile à 35 semaines d'AGc est représentée sur la figure 48. Il n'apparaît pas d'augmentation significative de l'index de CBF entre  $t_1$  et  $t_6$  :  $t(7) = -1,34$ ,  $p = 0,10$ . La figure 49 représente la réponse cérébrale à la dixième et dernière omission du stimulus tactile au cours de la séquence de stimulation régulière à 35 semaines d'AGc.

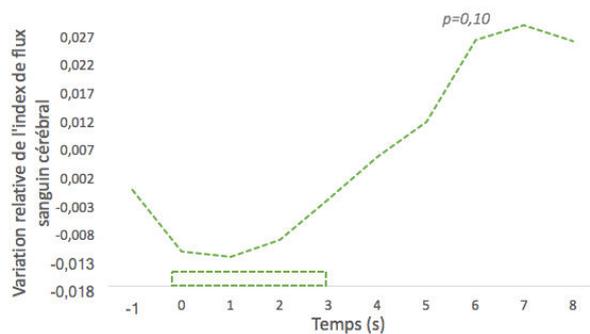
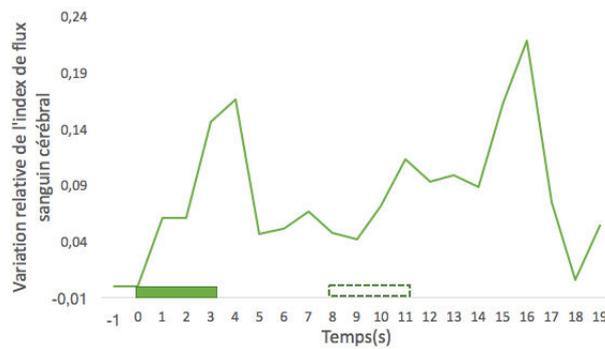


Figure 48 : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle pointillé vert représente les 3 s d'omission où la stimulation vibrotactile aurait dû apparaître  $t_0$  à  $t_3$ . L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre  $t_3$  et  $t_8$ .

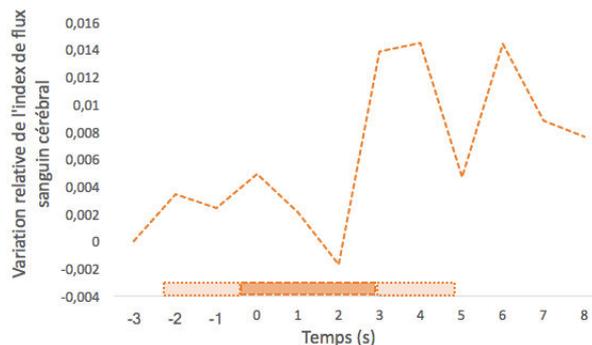


**Figure 49 : Réponse cérébrale moyenne lors de la dernière omission du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile régulière à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.**

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle vert représente les 3 s du stimulus de pré-omission ( $t_0$  à  $t_3$ ). L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre  $t_3$  et  $t_8$ . Le rectangle pointillé vert représente les 3 s de la dernière omission où la stimulation vibrotactile aurait dû apparaître de  $t_8$  à  $t_{11}$ . L'intervalle interstimulus de 5 s suivant l'omission se situe entre  $t_{11}$  et  $t_{16}$ . Les temps  $t_{16}$  à  $t_{19}$  représentent les dernières secondes d'enregistrement DCS de la mesure expérimentale à la suite de la dernière omission.

### Séquence irrégulière (groupe contrôle)

La figure 50 représente la réponse cérébrale moyenne aux 10 stimuli omis lors de la séquence de stimulation tactile irrégulière effectuée à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.

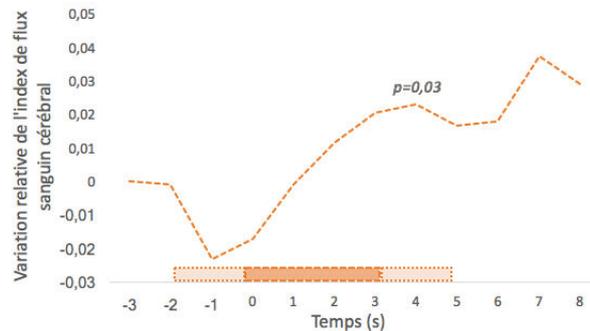


**Figure 50 : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 32 semaines d'âge gestationnel corrigé.**

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle pointillé orange foncé représente les 3 s réelles d'omission de  $t_0$  à  $t_3$ . Les rectangles pointillés orange pâle entre  $t_{-2}$  et  $t_0$  et  $t_3$  et  $t_5$  représentent les 4 s d'intervalles supplémentaires de part et d'autre de l'omission où les sujets pouvaient s'attendre à un stimulus tactile puisque les intervalles interstimulus du groupe contrôle étaient de  $5 \pm 2$  s. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre  $t_3$  et  $t_8$ .

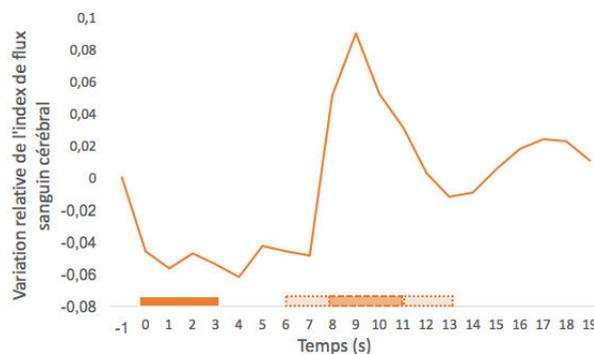
La figure 51 montre la réponse cérébrale moyenne aux 10 omissions du stimulus au cours de la séquence de stimulation à 33 semaines d'AGc. Une augmentation significative de l'index de

CBF est présente entre t-1 et t4 :  $t(8) = -2,02$ ,  $p = 0,03$ . La réponse cérébrale à la dixième et dernière omission du stimulus tactile au cours cette séquence de stimulation est représentée sur la figure 52.



**Figure 51 : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé.**

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle pointillé orange foncé représente les 3 s réelles d'omission de t0 à t3. Les rectangles pointillés orange pâle entre t-2 et t0 et t3 et t5 représentent les 4 s d'intervalles supplémentaires de part et d'autre de l'omission où les sujets pouvaient s'attendre à un stimulus tactile puisque les intervalles interstimulus du groupe contrôle étaient de  $5 \pm 2$  s. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.

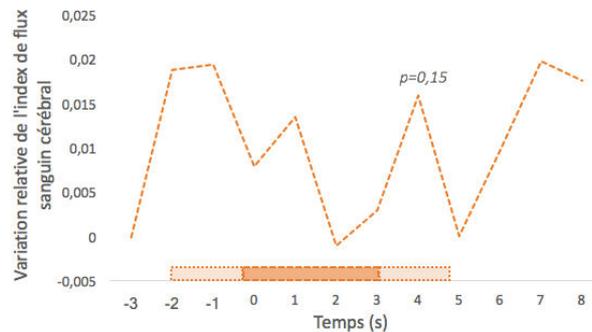


**Figure 52 : Réponse cérébrale moyenne lors de la dernière omission du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 33 semaines d'âge gestationnel corrigé.**

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle orange représente les 3 s du stimulus de pré-omission (t0 à t3). L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8. Le rectangle pointillé orange foncé représente les 3 s réelles de la dernière omission de t8 à t11. Les rectangles pointillés orange pâle entre t6 et t8 et t11 et t13 représentent les 4 s d'intervalles supplémentaires de part et d'autre de l'omission où les sujets pouvaient s'attendre à un stimulus tactile puisque les intervalles interstimulus du groupe contrôle étaient de  $5 \pm 2$  s. L'intervalle interstimulus de 5 s suivant l'omission se situe entre t11 et t16. Les temps t16 à t19 représentent les dernières secondes d'enregistrement DCS de la mesure expérimentale à la suite de la dernière omission.

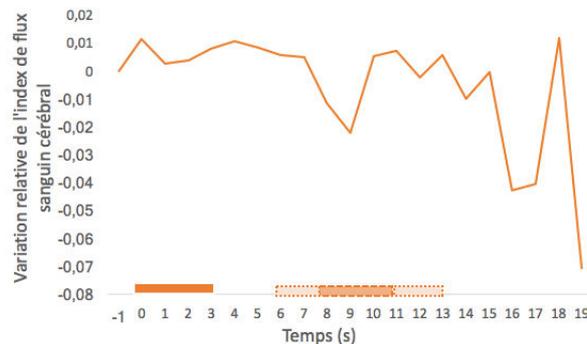
Enfin, la réponse cérébrale moyenne au cours des 10 stimuli omis lors de la séquence de stimulation tactile irrégulière à 35 semaines d'AGc est représentée sur la figure 53. Le test de Student pour échantillons appariés ne montre pas d'augmentation significative de l'index de CBF

relatif entre t2 et t4 :  $t(5) = -1,12$ ,  $p = 0,15$ . La figure 54 représente la réponse cérébrale à la dixième et dernière omission du stimulus tactile au cours de la séquence de stimulation irrégulière à 35 semaines d'AGc.



**Figure 53 : Réponse cérébrale moyenne lors des 10 omissions du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.**

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle pointillé orange foncé représente les 3 s réelles d'omission de t0 à t3. Les rectangles pointillés orange pâle entre t-2 et t0 et t3 et t5 représentent les 4 s d'intervalles supplémentaires de part et d'autre de l'omission où les sujets pouvaient s'attendre à un stimulus tactile puisque les intervalles interstimulus du groupe contrôle étaient de  $5 \pm 2$  s. L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8.



**Figure 54 : Réponse cérébrale moyenne lors de la dernière omission du stimulus au cours la séquence de stimulation tactile irrégulière à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.**

Variation relative de l'index de flux sanguin cérébral en fonction du temps en secondes. Le rectangle orange représente les 3 s du stimulus de pré-omission (t0 à t3). L'intervalle interstimulus de 5 s se situe entre t3 et t8. Le rectangle pointillé orange foncé représente les 3 s réelles de la dernière omission de t8 à t11. Les rectangles pointillés orange pâle entre t6 et t8 et t11 et t13 représentent les 4 s d'intervalles supplémentaires de part et d'autre de l'omission où les sujets pouvaient s'attendre à un stimulus tactile puisque les intervalles interstimulus du groupe contrôle étaient de  $5 \pm 2$  s. L'intervalle interstimulus de 5 s suivant l'omission se situe entre t11 et t16. Les temps t16 à t19 représentent les dernières secondes d'enregistrement DCS de la mesure expérimentale à la suite de la dernière omission.

### 3.3.6. Amplitude des réponses cérébrales

Les variations d'amplitude des réponses cérébrales ont été calculées lors des pré-omissions et des omissions. Elles ont été déterminées pour chaque sujet en soustrayant la valeur de base du CBF à la valeur au pic de la réponse. Elles ont ensuite été moyennées pour chacun des groupes lors des mesures expérimentales de 33 et 35 semaines d'AGc. Les différences de moyenne de variations d'amplitude lors des pré-omissions et lors des omissions ont été évaluées via des tests de Student pour échantillons appariés. Des tests de Student pour échantillons indépendants ont également été effectués au sein de chaque groupe pour évaluer l'effet de l'AGc sur la moyenne des variations d'amplitude lors des pré-omissions d'une part, et lors des omissions d'autre part. Enfin, des tests de Student pour échantillons indépendants ont été réalisés pour évaluer l'effet du type de séquence (régulière ou irrégulière) sur la moyenne des variations d'amplitude lors des pré-omissions et lors des omissions.

#### Séquence régulière (groupe test)

A l'âge de 33 semaines d'AGc, la différence des moyennes des variations d'amplitude des réponses cérébrales entre les pré-omissions et les omissions est tendancielle :  $t(8) = -1,52$ ,  $p = 0,08$  (figure 55). A 35 semaines d'AGc, les moyennes des variations d'amplitude de ces réponses cérébrales ne diffèrent pas :  $t(7) = -1,13$ ,  $p = 0,14$ . Les tests de Student pour échantillons indépendants effectués sur les moyennes des variations d'amplitude de la réponse cérébrale à 33 et 35 semaines d'AGc ne montrent pas de différence significative d'amplitude de la réponse cérébrale aux pré-omissions :  $t(15) = -0,70$ ,  $p = 0,49$ , ni aux omissions :  $t(15) = -0,39$ ,  $p = 0,70$ .

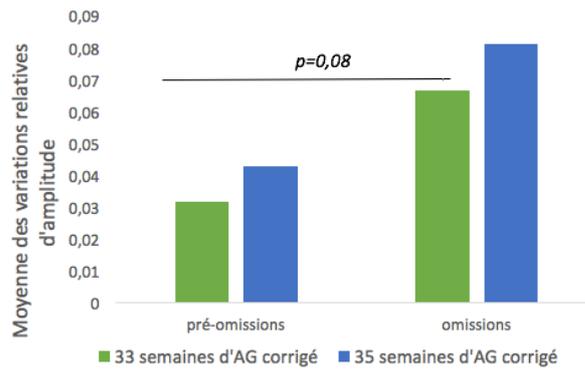


Figure 55 : Amplitude des réponses cérébrales aux pré-omissions et aux omissions lors de la séquence de stimulation tactile régulière à 33 et 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Moyenne des variations relatives d'amplitude aux pré-omissions (gauche) et aux omissions (droite), en fonction de l'âge gestationnel corrigé de mesure (vert : 33 semaines d'AGc ; bleu : 35 semaines d'AGc).

#### Séquence irrégulière (groupe contrôle)

Le test de Student réalisé sur les moyennes des variations d'amplitude des réponses cérébrales montre une différence tendancielle d'amplitude entre les pré-omissions et les omissions à 33 semaines d'AGc :  $t(8) = -1,46$ ,  $p = 0,09$  (figure 56). Les variations d'amplitude de ces réponses aux pré-omissions et aux omissions à 35 semaines d'AGc ne diffèrent pas :  $t(5) = 0,44$ ,  $p = 0,66$ . Les tests de Student pour échantillons indépendants effectués sur les moyennes des variations d'amplitude de la réponse cérébrale à 33 et 35 semaines d'AGc ne montrent pas de différence significative d'amplitude de la réponse cérébrale aux pré-omissions :  $t(13) = -0,38$ ,  $p = 0,70$ , ni aux omissions :  $t(13) = -1,23$ ,  $p = 0,24$ .

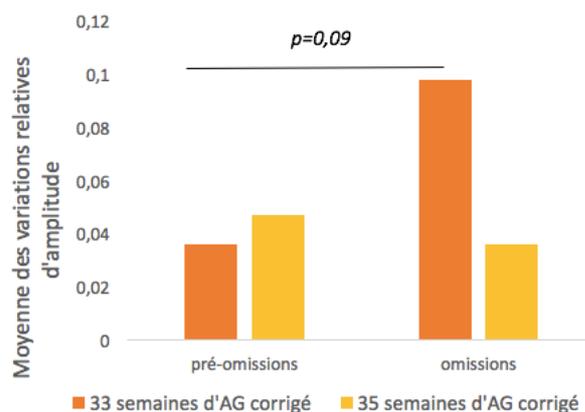


Figure 56 : Amplitude des réponses cérébrales aux pré-omissions et aux omissions lors de la séquence de stimulation tactile irrégulière à 33 et 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Moyenne des variations relatives d'amplitude aux pré-omissions (gauche) et aux omissions (droite), en fonction de l'âge gestationnel corrigé de mesure (orange : 33 semaines d'AGc ; jaune : 35 semaines d'AGc).

Séquences régulière versus irrégulière

Les tests de Student pour échantillons indépendants effectués sur les moyennes des variations d'amplitude des réponses cérébrales aux pré-omissions en fonction de la nature de la séquence de stimulation tactile ne montrent pas de différence significative d'amplitudes à 33 semaines d'AGc :  $t(16) = -0,20$ ,  $p = 0,84$ , ni à 35 semaines d'AGc :  $t(12) = -0,16$ ,  $p = 0,86$ . De façon similaire, les analyses effectuées sur les moyennes des variations d'amplitude des réponses cérébrales aux omissions ne montrent pas de différence significative d'amplitudes en fonction de la nature de la séquence à 33 semaines d'AGc :  $t(16) = -0,70$ ,  $p = 0,49$ , ni à 35 semaines d'AGc :  $t(12) = -1,13$ ,  $p = 0,27$ .

**3.4.5. Évolution des amplitudes des réponses cérébrales**

L'évolution des variations d'amplitude des réponses cérébrales aux stimuli au cours de la procédure expérimentale a été évaluée pour les deux groupes de sujet, à 33 et 35 semaines d'AGc. Pour ce faire, 10 blocs de stimuli ont été créés. Chaque bloc comprenait l'ensemble des stimuli précédant une omission. Les variations d'amplitude des réponses par bloc ont été calculées en soustrayant pour chaque sujet la valeur de base du CBF à la valeur au pic de la réponse, par bloc. Les variations d'amplitude ont été moyennées pour les deux groupes de sujet. L'effet de la répétition des blocs de stimuli sur l'amplitude des réponses a été évaluée par une ANOVA à mesures répétées, avec le bloc comme facteur catégoriel. Des analyses similaires ont été effectuées sur les 12 premiers stimuli de la procédure expérimentale qui constituaient le 1<sup>ère</sup> bloc de stimulation, afin d'évaluer l'effet de la répétition des stimuli avant la 1<sup>ère</sup> omission.

Séquence régulière (groupe test)*Évolution au cours des 10 blocs de stimulation*

L'analyse de la répétition des blocs de stimulations lors de la séquence régulière sur la variation d'amplitude des réponses, par ANOVA à mesures répétées, ne montre pas d'effet de la répétition à 33 semaines d'AGc :  $F(9,72) = 0,98$ ,  $p = 0,45$ , contrairement à ce qui est observable à 35 semaines d'AGc :  $F(9,63) = 2,16$ ,  $p = 0,036$  (figure 57). Des tests post-hoc ont été réalisés. En raison du nombre important de comparaison de moyenne, des comparaisons par correction de Tuckey ont été préférées à des comparaisons par correction de Bonferroni (Field, 2009). Aucune

de ces comparaisons ne montre de différence significative entre les moyennes des blocs de stimulations pris 2 à 2 ( $p_{\text{Tuckey}} > 0,05$ ).

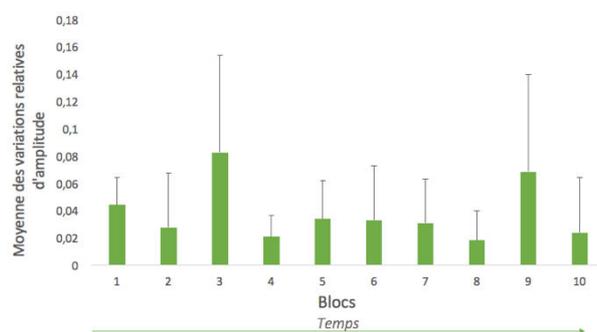


Figure 57 : Évolution des amplitudes moyennes des réponses cérébrales par blocs de stimuli au cours de la séquence de stimulation tactile régulière à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Moyenne +/- SD des variations relatives d'amplitude des réponses cérébrales en fonction des blocs de stimulations tactiles sur l'ensemble de la procédure expérimentale (bloc 1 : début de la séquence de stimulation tactile régulière ; bloc 10 : fin de la séquence de stimulation).

#### *Évolution au cours des 12 premières stimulations*

L'analyse de l'effet de la répétition des 12 premières stimulations de la séquence tactile régulière sur la variation de l'amplitude des réponses cérébrales, réalisée via une ANOVA à mesures répétées, révèle un effet tendanciel de la répétition à 33 semaines d'AGc :  $F(11, 33) = 1,96, p = 0,06$ , contrairement à ce qui est observable à 35 semaines d'AGc :  $F(11, 33) = 0,58, p = 0,87$ .

#### Séquence irrégulière (groupe contrôle)

##### *Évolution au cours des 10 blocs de stimulation*

L'analyse par ANOVA de l'effet de la répétition des blocs de stimulations lors de la séquence irrégulière sur la variation d'amplitude des réponses par blocs ne montrent pas d'effet de la répétition à 33 semaines d'AGc :  $F(9, 72) = 0,57, p = 0,81$ , ni à 35 semaines d'AGc :  $F(9, 45) = 0,72, p = 0,67$ .

##### *Évolution au cours des 12 premières stimulations*

Les tests d'ANOVA de l'effet de la répétition des 12 premières stimulations de la séquence tactile irrégulière sur la variation de l'amplitude des réponses cérébrales, ne montrent pas d'effet

de la répétition à 33 semaines d'AGc :  $F(11, 22) = 1,04, p=0,44$ , ni à 35 semaines d'AGc :  $F(11,11) = 0,39, p=0,93$ .

### 3.4.6. Expériences douloureuses et amplitudes des réponses cérébrales

L'effet des expériences douloureuses répétées sur les variations d'amplitude des réponses cérébrales aux pré-omissions et aux omissions a été évaluée. Pour ce faire, des tests de corrélation de Bravais-Pearson ont été effectués par groupe de sujet et par AGc entre le nombre d'expériences douloureuses vécues par sujet au jour de la mesure, et la moyenne de variation d'amplitude aux pré-omissions d'une part et aux omissions, d'autre part.

#### Séquence régulière (groupe test)

Il n'y a pas de corrélation entre les variations individuelles d'amplitude des réponses cérébrales aux pré-omissions et le nombre d'événements douloureux relevés le jour de la mesure de 33 semaines d'AGc (Bravais-Pearson :  $r=-0,08, p=0,83$ ), ou lors de la mesure de 35 semaines d'AGc (Bravais-Pearson :  $r=0,063, p=0,9$ ).

Concernant l'amplitude des réponses aux omissions, le test de corrélation de Bravais-Pearson ne montre pas de corrélation entre les variations individuelles d'amplitude des réponses cérébrales et le nombre d'expériences douloureuses relevées le jour de la mesure à 33 semaines d'AGc :  $r=-0,51, p=0,15$ . A 35 semaines d'AGc, elles sont corrélées significativement et positivement avec le nombre d'événements douloureux relevés dans les dossiers de soin :  $r=0,75, p=0,3$  (figure 58).

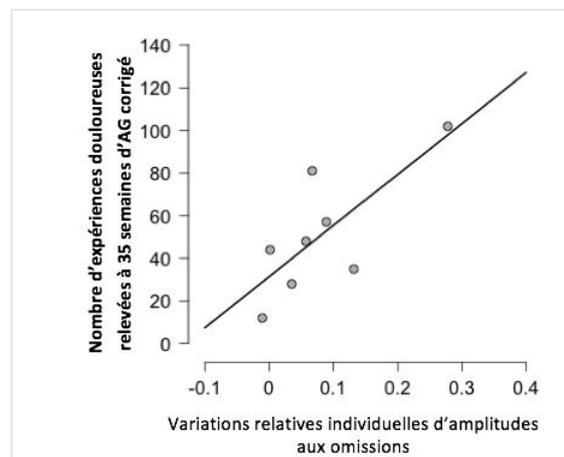


Figure 58 : Amplitudes des réponses cérébrales aux omissions au cours de la séquence tactile régulière en fonction du nombre d'événements douloureux relevés dans les dossiers de soin à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Cependant, après rejet de la valeur extrême de nombre d'évènements douloureux du sujet n°1 (102 expériences douloureuses relevées dans le dossier de soin) nous ne constatons plus de corrélation entre les variations individuelles d'amplitude des réponses aux omissions et du nombre d'évènements douloureux relevés à 35 semaines d'AGc :  $r=0,39$ ,  $p=0,37$ .

#### Séquence irrégulière (groupe contrôle)

Les variations individuelles d'amplitude des réponses cérébrales aux pré-omissions lors de la séquence tactile irrégulière ne sont pas corrélées au nombre d'évènements douloureux relevés dans les dossiers de soin à 33 semaines d'AGc :  $r=-0,21$ ,  $p=0,57$ , ni lors de la mesure de 35 semaines d'AGc (Bravais-Pearson :  $r=0,065$ ,  $p=0,9$ ).

Concernant l'amplitude des réponses aux omissions, il n'y a pas non plus de corrélation entre les variations individuelles d'amplitude des réponses cérébrales et le nombre d'expériences douloureuses relevées dans les dossiers de soin le jour de la mesure de 33 semaines d'AGc :  $r=-0,17$ ,  $p=0,65$ , ni lors de la mesure de 35 semaines d'AGc :  $r=-0,08$ ,  $p=0,86$ .

#### **3.4.7. Paramètres physiologiques et états de vigilance**

La variabilité des paramètres physiologiques : fréquence cardiaque (FC), fréquence respiratoire (FR) et saturation en oxygène ( $spO_2$ ) a été évaluée sur l'ensemble de la procédure expérimentale, en calculant l'écart-type moyen de chacun des paramètres par groupe de sujet, aux AGc de 33 et 35 semaines. Des ANOVA à effet principal ont été effectuées pour tester l'effet de l'AGc sur la FC, la FR et la  $spO_2$  pour chacun des groupes.

L'âge gestationnel corrigé ne semble pas affecter les variations de fréquence respiratoire (FR) ( $F(1,13)=0,15$ ,  $p=0,7$ ) et de saturation en oxygène ( $spO_2$ ) ( $F(1,13)=2,27$ ,  $p=0,15$ ) au cours de la séquence de stimulation tactile régulière. Il existe en revanche un effet principal de l'AGc sur la variation de la fréquence cardiaque (FC) lors de la séquence tactile régulière :  $F(1,13)=10,30$ ,  $p=0,006$ , indiquant une augmentation de la variabilité de la fréquence cardiaque avec l'AGc à la mesure (figure 59).

Il n'apparaît pas d'effet de l'AGc sur les variations de fréquence respiratoire (FR) ( $F(1,13)=1,34$ ,  $p=0,26$ ), de fréquence cardiaque ( $F(1,13)<0,005$ ,  $p=0,98$ ) ou de saturation en oxygène ( $spO_2$ ) ( $F(1,13)=3,11$ ,  $p=0,10$ ) au cours de la séquence de stimulation tactile irrégulière.

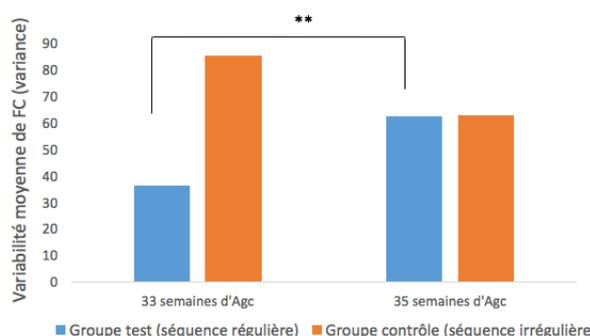


Figure 59 : Variabilité moyenne de la fréquence cardiaque (exprimée en variance) au cours de la séquence de stimulation tactile régulière (bleu) et irrégulière (orange) lors des mesures de 33 et 35 semaines d'âge gestationnel corrigé.

Le tableau 17 synthétise la variabilité des paramètres physiologiques des sujets du groupe test et des sujets du groupe contrôle à l'âge de 33 semaines d'AGc (A), et 35 semaines d'AGc (B). L'effectif total au sein du tableau 17B est de 12 sujets car 2 sujets sur les 14 mesurés à 35 semaines d'AGc n'avaient pas de monitoring de leurs paramètres physiologiques. En prenant le groupe comme facteur catégoriel, les analyses statistiques ne montrent pas d'effet de la nature de la séquence tactile (régulière *versus* irrégulière) sur les variations de fréquence respiratoire (FR) ( $F(1,16)=0,47$ ,  $p=0,5$ ), de fréquence cardiaque ( $F(1,16)= 2,6$ ,  $p=0,12$ ) ou de saturation en oxygène ( $spO_2$ ) ( $F(1,16)=0,04$ ,  $p=0,89$ ) à l'âge de 33 semaines d'AGc. À l'âge de 35 semaines d'AGc, les ANOVA ne montrent pas d'effet principal de la nature de la séquence tactile (régulière *versus* irrégulière) sur les variations de fréquence respiratoire (FR) ( $F(1,10)=0,07$ ,  $p=0,79$ ), de fréquence cardiaque ( $F(1,10)= 0,1$ ,  $p=0,75$ ) ou de saturation en oxygène ( $spO_2$ ) ( $F(1,10)=0,38$ ,  $p=0,58$ ) à l'âge de 35 semaines d'AGc.

(A) Mesure de 33 semaines d'AGc	Ensemble des participants N=18	Groupe Test N= 9	Groupe Contrôle N=9	Statistiques	
				$F(1-16)$	$p$
Fréquence respiratoire (FR)	48,49 (12,40)	47,42 (13,01)	49,56 (11,79)	0,47	0,5
Fréquence cardiaque (FC)	151,43 (7,05)	154,74 (5,84)	148,11 (8,26)	2,6	0,12
Saturation en oxygène ( $spO_2$ )	98,32 (0,87)	98,00 (0,91)	98,64 (0,83)	0,04	0,89

(B) Mesure de 35 semaines d'AGc	Ensemble des participants N=12	Groupe Test N= 6	Groupe Contrôle N=6	Statistiques	
				F(1-10)	p
Fréquence respiratoire (FR)	53,27 (14,06)	49,40 (13,73)	57,13 (14,38)	0,07	0,79
Fréquence cardiaque (FC)	158,54 (8,48)	160,03 (8,66)	157,04 (8,31)	0,1	0,75
Saturation en oxygène (spO <sub>2</sub> )	97,04 (2,13)	96,56 (1,77)	97,51 (2,48)	0,38	0,58

Tableau 17 : Variabilité des paramètres physiologiques (moyenne (écart-type)) lors de la mesure de 33 semaines d'âge corrigé (A), et lors de la mesure de 35 semaines d'âge corrigé (B).

Les états de vigilance ont été analysés en rapportant le nombre de type d'état (I, II et III) observé par sujet au cours des 13 minutes de la procédure expérimentale. Le nombre de type d'état de vigilance a ensuite été moyenné par groupe de sujet et par AGc. La répartition des états I et II a été évaluée par des tests du  $\chi^2$  pour groupes indépendants et pour variables qualitatives nominales, pour évaluer l'effet de l'AGc (intra-groupe), et l'effet de la nature de la séquence tactile (régulière ou irrégulière, inter-groupe), aux deux AGc. La répartition du nombre d'état de vigilance relevé a enfin été transposée en proportion de temps (exprimée en pourcentage) passé dans chacun des états pour les représentations graphiques.

Le test de  $\chi^2$  effectué sur la répartition du nombre d'état 1 et 2 relevés au cours de la séquence de stimulation tactile régulière aux âges de 33 et 35 semaines d'AGc montre que les sujets présentent significativement plus d'état 2 de vigilance à l'âge de 35 semaines d'AGc :  $\chi^2 = 15,02$ ,  $p = 0,0001$  (figure 60A). Le test de  $\chi^2$  effectué sur la répartition du nombre d'état 1 et 2 relevés au cours de la séquence de stimulation tactile irrégulière aux âges de 33 et 35 semaines d'AGc indique que les sujets présentent un nombre équivalent d'état de vigilance 1 et 2 à l'âge de 33 et 35 semaines d'AGc :  $\chi^2 = 0,03$ ,  $p = 0,87$  (figure 60 B).

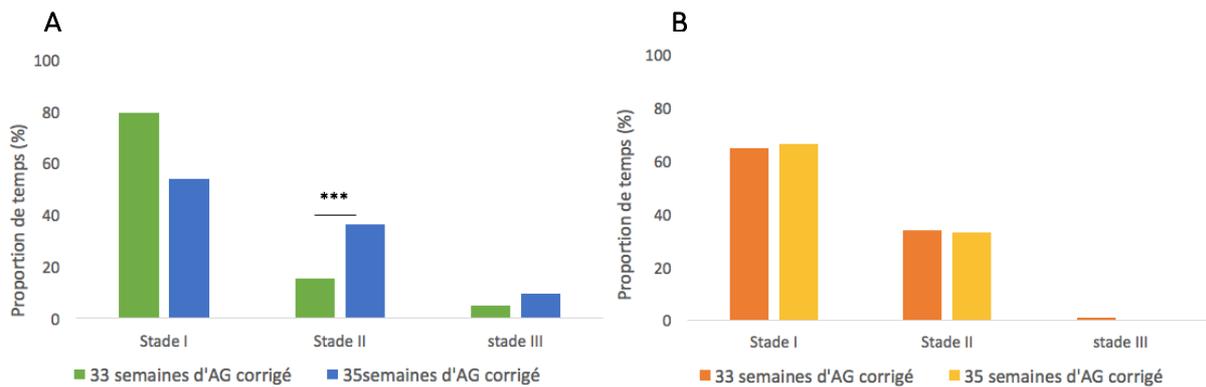


Figure 60 : Proportion de temps (exprimée en pourcentage) passé dans le 1<sup>er</sup>, le 2<sup>nd</sup> et le 3<sup>ème</sup> état de vigilance de Precht (1974), lors de la stimulation tactile régulière (A) et irrégulière (B) en fonction de l'âge gestationnel corrigé.

(A) Proportion de temps en pourcentage passé dans le stade 1, le stade 2 et le stade 3 de vigilance au cours de la séquence de stimulation tactile régulière lors des mesures de 33 semaines d'AGc (vert), et 35 semaines d'AGc (bleu). (B) Proportion de temps en pourcentage passé dans le stade 1, le stade 2 et le stade 3 de vigilance au cours de la séquence de stimulation tactile irrégulière lors des mesures de 33 semaines d'AGc (orange), et 35 semaines d'AGc (jaune).

Le test de  $\chi^2$  effectué sur la répartition du nombre d'état 1 et 2 relevés au cours la mesure de 33 semaines d'AGc en fonction de la nature de la séquence tactile montre que les sujets soumis à la séquence tactile régulière présentent significativement plus d'état de vigilance 1 que ceux soumis à la séquence de stimulation irrégulière :  $\chi^2 = 9,94$ ,  $p = 0,001$ , comme le représente la figure 61A. Le test de  $\chi^2$  effectué sur la répartition du nombre d'état 1 et 2 relevés au cours la mesure de 35 semaines d'AGc en fonction de la nature de la séquence tactile montre que les sujets des groupes contrôle et test présentent un nombre équivalent d'état de vigilance 1 et 2 :  $\chi^2 = 0,91$ ,  $p = 0,34$  (figure 61B).

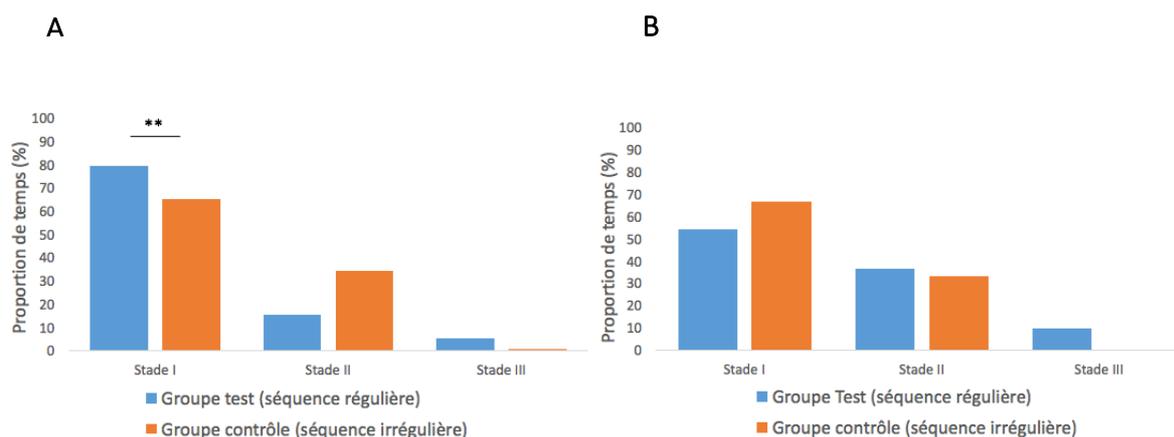


Figure 61 : Proportion de temps (exprimée en pourcentage) passé dans le 1<sup>er</sup>, le 2<sup>nd</sup> et le 3<sup>ème</sup> état de vigilance de Prechtl (1974), lors de la mesure de 33 semaines d'âge gestationnel corrigé (A), et de la mesure de 35 semaines d'âge corrigé (B) en fonction de la nature régulière ou irrégulière de la séquence tactile.

Proportion de temps en pourcentage passé dans le stade 1, le stade 2 et le stade 3 de vigilance au cours de la mesure de 33 semaines d'AGc (A) et 35 semaines d'AGc (B) en fonction de la nature de la séquence tactile (bleu : régulière, groupe test ; orange : irrégulière, groupe contrôle).

### 3.5. Interprétation des résultats et discussion

Les résultats de ce protocole, bien qu'ils soient préliminaires, fournissent des informations sur la perception cérébrale de stimuli tactiles non sociaux par les nouveau-nés prématurés d'une part, et sur leurs capacités à identifier la structure temporelle de ces informations tactiles pour générer une prédiction sensorielle d'autre part.

#### 3.5.1. Activation du cortex somatosensoriel primaire lors des stimuli tactiles

Nous montrons l'existence d'un couplage neurovasculaire lors d'une stimulation tactile non-sociale chez des nouveau-nés grands prématurés aux âges gestationnels corrigés de 33 et 35 semaines. L'application d'une stimulation vibrotactile sur la paume de la main induit en effet une augmentation du flux sanguin cérébral au sein du cortex somatosensoriel primaire. Cette réponse hémodynamique, suivant le principe du couplage neurovasculaire, est la preuve d'une activation cérébrale en réponse à une stimulation tactile non sociale chez le nouveau-né prématuré, au sein d'un cerveau en cours de développement. Ces résultats répliquent ceux de Roche-Labarbe et collaborateurs (2014) qui montrent un couplage neurovasculaire au sein du cortex somatosensoriel chez des prématurés nés entre 33 et 34 SA et testés au cours des 20 premiers jours de vie, lorsqu'ils sont stimulés sur la paume de la main (avec une brosse à dent, pendant 5s). Nos résultats préliminaires tendent à montrer que ce couplage neurovasculaire est

observable à un âge plus précoce, dès 33 semaines d'AGc, avec une stimulation tactile différente en qualité (vibration) et en durée (3s). L'activation du cortex somatosensoriel chez nos sujets est observé sur un nombre important de stimulations. Toutefois, l'activation du cortex somatosensoriel lors du stimulus tactile est également observé lorsque seul un nombre réduit de stimuli (les 10 pré-omissions) est pris en compte dans les analyses statistiques. Les nouveau-nés prématurés, exposés à de nombreux stimuli tactiles passifs au cours de leur hospitalisation, traitent donc ces informations sensorielles. Par ailleurs, l'augmentation du flux sanguin cérébral dans les 5 secondes suivant le stimulus est observée chez les deux groupes de sujets, qu'ils soient soumis à une séquence de stimulation tactile régulière ou irrégulière. Le traitement cérébral perceptif tactile semble donc principalement guidé par la nature même du stimulus. Le traitement de l'afférence sensorielle tactile apparaît selon un modèle ascendant (bottom-up) contrairement au traitement prédictif qui implique un modèle descendant (top-down) des aires supérieures vers les aires inférieures où sont induits les patterns d'activations (Friston, 2005).

L'étude de l'évolution des variations d'amplitude de la réponse cérébrale aux stimuli tactiles répétés au début de la séquence de stimulation ne montre pas de phénomène de suppression par répétition. En effet, bien que le stimulus tactile soit répété, aucune diminution de l'activité neuronale n'est observée chez les nouveau-nés prématurés. De la même façon, l'évolution de l'amplitude des réponses cérébrales par blocs au cours de l'ensemble de la séquence de stimulation tactile ne montre pas de phénomène de suppression par répétition. La diminution des réponses d'orientation (habituation) a pourtant été récemment liée à la diminution de l'activité neuronale lors de la répétition d'un stimulus (Snyder & Keil, 2008) et il est proposé que les phénomènes d'habituation et de suppression par répétition partagent des principes similaires (Turk-Browne et al., 2008). Cette absence de diminution de l'activité neuronale chez nos sujets pourrait être expliquée par un nombre trop réduit de stimuli au début de la séquence tactile. Les nouveau-nés prématurés pourraient nécessiter davantage de répétition de la stimulation vibrotactile pour créer un modèle de représentation neuronale stable de cette stimulation. Nordt et collaborateurs (2016) soulignent en effet que le phénomène de suppression par répétition n'est observable que lorsqu'une représentation interne stable est formée, et que le nombre de répétitions nécessaires à la stabilité de cette représentation peut varier avec le niveau développemental du sujet. C'est ce que nous observons pour les nouveau-nés prématurés nés le plus tôt, de la première étude, pour lesquels davantage de répétition du stimulus était nécessaire avant d'observer une inflexion de la courbe des réponses

comportementales. Par ailleurs, l'absence de diminution de variation de l'amplitude des réponses cérébrales aux stimuli au cours de la répétition des blocs, pourrait être expliquée par la structure même du protocole expérimental. Les blocs de stimuli sont entrecoupés d'omission du stimulus, ce qui pourrait agir comme un déshabituateur et perturber la représentation interne du stimulus.

Enfin, l'absence de corrélation entre l'amplitude des réponses cérébrales aux stimuli tactiles et le nombre d'expériences douloureuses vécues par les nouveau-nés prématurés rejoint les conclusions de Slater et collaborateurs (2010), qui montrent un traitement cérébral indépendant des stimuli tactiles nocifs et non-nocifs. Toutefois, Maitre et ses collaborateurs (2017) indiquent une sensibilité tactile diminuée chez les nouveau-nés prématurés de 1 mois, exposés à des stimulations douloureuses répétées. Cette diminution de la sensibilité tactile est cependant à interpréter en comparaison avec la sensibilité tactile des nouveau-nés à terme, qu'ils ont également mesurée (Maitre et al., 2017). Ainsi, seul un contrôle des amplitudes cérébrales avec des nouveau-nés à terme non exposés à ces événements douloureux pourrait nous permettre d'évaluer une diminution de la sensibilité tactile chez les prématurés.

### 3.5.2. Activation du cortex somatosensoriel primaire lors des omissions du stimulus tactile

Concernant le traitement cérébral des stimuli omis au sein d'une séquence tactile, nos résultats montrent une activation du cortex somatosensoriel primaire chez les nouveau-nés prématurés de 33 semaines d'AGc. Étonnamment, cette augmentation significative du flux sanguin cérébral est observée à la fois lors des omissions au sein d'une séquence de stimulation régulière et irrégulière. Ces résultats montrent, pour la première fois, que la structure temporelle d'une séquence tactile est perçue, apprise et utilisée par les nouveau-nés prématurés pour générer une prédiction sensorielle. Une telle capacité n'avait jamais été étudiée et mise en avant chez des sujets aussi jeunes, même dans les modalités auditive et visuelle qui sont davantage étudiées. L'attente d'un stimulus conduit en effet à sa représentation neuronale (SanMiguel et al., 2013), ici observable par l'activité constatée lorsque le stimulus n'est pas présenté. Cette représentation neuronale du stimulus attendu peut être comprise au sein de la théorie du Codage Prédicatif où les aires cérébrales supérieures prédisent l'apparition du prochain stimulus, et transmettent cette attente aux aires inférieures, ce qui déclenche une activation neuronale (Friston, 2005). De plus, l'attente sensorielle tactile des nouveau-nés prématurés semblent

particulièrement forte, dans la mesure où l'amplitude de la réponse aux omissions est au moins aussi élevée que celle des réponses cérébrales aux stimuli de pré-omissions. Notons que le choix de ces 10 stimuli de pré-omission a été fait pour être en mesure de comparer objectivement les réponses aux stimuli et aux omissions. Les stimuli précédant l'omission ont ainsi été choisis en raison de leur proximité temporelle avec les omissions. Cette proximité permet la comparaison des réponses aux stimulations et aux omissions, qui sont proches en termes de stade de vigilance et d'état cardiovasculaire d'une part, et de même effectif (10) d'autre part. Cette capacité à détecter la structure temporelle et à l'utiliser pour générer une prédiction sensorielle est essentielle pour s'adapter aux changements de l'environnement et préserver ses ressources énergétiques. Elle est donc particulièrement importante pour les nouveau-nés prématurés.

Le fait que les sujets soumis à une séquence de stimulation tactile irrégulière témoignent également d'une activation du cortex somatosensoriel lors de l'omission du stimulus pourrait être lié à une variation insuffisante des intervalles interstimulus (2 s). Si les résultats se confirment pour ces sujets lorsque l'effectif total sera atteint, ils témoigneraient de leur capacité à percevoir la structure temporelle d'une séquence tactile dont les stimulations sont distribuées autour d'une valeur moyenne. Augmenter la distribution des variations d'intervalles interstimulus pour un troisième groupe de sujet, pourrait nous renseigner sur les limites de cette capacité. Cela permettrait d'établir le délai temporel à partir duquel deux afférences sensorielles ne sont plus perçues comme adjacentes et appartenant à même séquence sensorielle. Par ailleurs, bien que les nouveau-nés prématurés de 33 semaines d'AGc présentent une activation du cortex somatosensoriel lors des omissions du stimulus, au sein d'une séquence tactile régulière et irrégulière, la forme de réponse cérébrale entre les deux groupes diffère. Les sujets soumis à la séquence de stimulation irrégulière présentent en effet une réponse cérébrale biphasique : le flux sanguin cérébral augmente au cours des premières secondes suivant l'omission de la stimulation, puis décroît avant d'augmenter à nouveau. Selon la théorie du Codage Prédicatif (Friston, 2005), lorsqu'un décalage existe entre la prédiction sensorielle générée et l'afférence sensorielle, une erreur de prédiction est envoyée aux aires supérieures pour calculer l'amplitude du décalage et mobiliser des ressources attentionnelles. Les intervalles interstimulus étant irréguliers au sein de cette séquence, la forme biphasique de la réponse observée pourrait être interprétée comme une erreur de prédiction, qui pourrait apparaître plus importante que lors des omissions de la séquence régulière et transparente sur le plan neuronal. La prédiction temporelle du prochain stimulus tactile au sein de cette séquence est en effet plus

complexe à établir en raison de la distribution irrégulière de ces stimulations qui peut accroître le décalage entre la prédiction de l'entrée sensorielle, et l'afférence sensorielle. Une telle interprétation nécessite cependant que la forme singulière de la réponse aux omissions lors de la séquence irrégulière persiste une fois l'effectif total atteint.

La capacité des nouveau-nés prématurés à utiliser la régularité des informations tactiles pour générer une prédiction sensorielle dès le début de leur vie est cohérente avec la sensibilité précoce des fœtus et des nouveau-nés à la temporalité et la rythmicité de leur environnement (Provasi et al., 2014). Ces résultats soutiennent par ailleurs la proposition de Barnard et collaborateurs (1983) qui imputent en partie aux difficultés des nouveau-nés prématurés à organiser et synchroniser leurs réponses physiologiques et comportementales le caractère imprévisible des afférences sensorielles auxquelles ils sont soumis.

Les résultats ne montrent pas d'activation du cortex somatosensoriel lors des omissions du stimulus à l'AGc de 35 semaines pour les deux groupes de sujets. Ces résultats pourraient être expliqués par la taille de nos effectifs lors de cette mesure, particulièrement pour les sujets soumis à la séquence de stimulation irrégulière (N=5). A cet âge, le rapport signal/bruit de l'outil DCS est diminué, du fait de l'augmentation de la taille du cerveau des nouveau-nés, qui limite la profondeur de pénétration de la lumière infra-rouge dans les zones corticales.

Par ailleurs, nous avons volontairement choisi un rejet des artefacts de mouvements similaires aux deux âges corrigés, qui ne soit pas trop sévèrement restrictif. Toutefois, la motricité des nouveau-nés prématurés s'accroît avec l'augmentation de leur âge corrigé et de leurs poids, qui permet une force musculaire plus importante. Il est donc possible que davantage d'artefacts de mouvements ait été conservé lors de la mesure de 35 semaines d'AGc. La réponse cérébrale aux omissions suit d'ailleurs une forme similaire à celle observée lors de la mesure de 33 semaines d'AGc. Ceci suggère qu'un rejet des artefacts de mouvements, plus adapté à leur âge, et qu'un effectif plus important pourraient permettre d'observer une activation du cortex somatosensoriel lors des omissions du stimulus tactile, similaire à celle observée à 33 semaines d'AGc.

Alternativement, si ces résultats se confirment lorsque l'effectif total de sujets est atteint, une altération développementale de la capacité à générer des prédictions sensorielles, qui serait liée à l'environnement néonatal précoce, pourrait éventuellement être proposée. Le développement

post-natal dans un milieu très médicalisé pourrait entraver cette capacité précoce à générer une prédiction sensorielle, identifiée à l'âge de 33 semaines d'AGc. Il est pour le moment impossible de conclure dans ce sens. Seules la confirmation de ces résultats sur un effectif complet à 35 semaines d'AGc, et la constitution d'un groupe contrôle de nouveau-nés à terme, pourraient permettre d'aller dans le sens de ces conclusions. Si les nouveau-nés à terme témoignent d'une activation du cortex somatosensoriel lors de l'omission du stimulus et qu'un déficit en termes de prédiction sensorielle était identifié chez les nouveau-nés prématurés à 35 semaines d'AGc, les résultats rejoindraient les données récentes d'Emberson et collaborateurs (2017) indiquant un mécanisme atypique de prédiction sensorielle chez les anciens prématurés de 6 mois d'âge corrigé.

### 3.5.3. Stades de vigilance et paramètres physiologiques

Les résultats montrent que la variabilité des paramètres de fréquences cardiaque, respiratoire, et de saturation en oxygène au cours de la séquence de stimulation tactile est similaire pour les nouveau-nés prématurés soumis à une séquence de nature régulière ou irrégulière à 33 et 35 semaines d'AGc. Toutefois, les nouveau-nés prématurés de 33 semaines d'AGc soumis à la séquence de stimulation tactile régulière passent davantage de temps en sommeil calme (état de vigilance I de Prechtl, 1974) que leurs pairs soumis à la séquence irrégulière. Ceci pourrait être interprété selon la théorie synactive de Als (1986) comme un effet rassurant des stimulations régulières, dont la qualité ferait écho à la rythmicité de l'environnement utérin et favoriserait le sommeil calme des nouveau-nés. Un tel effet « calmant » nous a d'ailleurs fréquemment été rapporté lors de la première étude par les parents des nouveau-nés prématurés.

En revanche, nous observons une variabilité plus importante de la fréquence cardiaque chez les prématurés soumis à une séquence régulière lors de la mesure de 35 semaines d'AGc en comparaison avec la mesure de 33 semaines d'AGc. Cette augmentation de la variabilité est cohérente avec l'augmentation de la proportion de temps passé en sommeil agité (état de vigilance II de Prechtl, 1974) observée pour ces sujets lors de la mesure de 35 semaines d'AGc. Cette variabilité n'est pas observée chez les sujets soumis à la séquence irrégulière. En raison de l'effectif de sujets à 35 semaines d'AGc, l'effet potentiel d'une stimulation vibrotactile sur la variation des états de vigilance des nouveau-nés prématurés n'est pas encore interprétable. Elle

fera cependant l'objet d'une investigation approfondie une fois l'effectif atteint, pour mieux évaluer son influence sur les états de vigilances au cours du développement post-natal.

**Encadré 6, Résumé de l'étude 2**

Une fonction essentielle du cerveau humain est de percevoir et identifier les régularités de l'environnement pour les apprendre et former des prédictions. Elles permettent de planifier et d'organiser notre comportement vis à vis des changements de l'environnement, et d'optimiser l'usage de nos ressources énergétiques. La capacité à former des prédictions temporelles semble émerger très tôt mais le développement de ce processus n'est pas connu. Des compétences élémentaires, certainement liées à cette capacité, sont toutefois présentes dès la naissance, suggérant qu'elle émergerait pendant la période prénatale. Les objectifs de cette étude étaient d'étudier la capacité du cerveau des nouveau-nés prématurés à traiter la durée des intervalles entre des stimuli tactiles, et à former des prédictions sur cette base.

Nous avons inclus 19 nouveau-nés prématurés, nés entre 31 semaines + 0 jour et 32 semaines + 6 jours. Aux âges de 33 et 35 semaines d'AGc, les sujets étaient soumis à une séquence (régulière ou irrégulière) de 84 stimulations vibrotactiles d'une durée de 3s. Lors de cette séquence, 10 stimuli étaient aléatoirement omis. Les réponses cérébrales du cortex somatosensoriel primaire étaient mesurées en termes de variations de flux sanguin cérébral par Spectroscopie de Diffusion fonctionnelle.

Les résultats préliminaires montrent une augmentation significative du flux sanguin cérébral (CBF) lors des stimuli tactiles à 33 et 35 semaines d'AGc. Cette réponse hémodynamique, suivant le principe du couplage neurovasculaire, est la preuve d'une activation cérébrale en réponse à une stimulation tactile non sociale chez le nouveau-né prématuré. Une augmentation significative du CBF est également observée lors des omissions du stimulus à 33 semaines d'AGc, que la stimulation soit régulière ou non. Ce couplage neurovasculaire indique, pour la première fois, la capacité fine et précoce des nouveau-nés grands prématurés à traiter la temporalité d'une séquence tactile et à l'utiliser pour générer une prédiction sensorielle. A l'âge de 35 semaines d'AGc, les réponses cérébrales aux omissions suivent une forme similaire à celle de la mesure de 33 semaines d'AGc, mais l'effectif ne permet pas pour le moment de conclure.

Cette étude fournit des informations importantes sur la perception cérébrale de stimuli tactiles non sociaux par les nouveau-nés prématurés et sur leurs capacités à identifier la structure temporelle de ces informations tactiles pour générer une prédiction sensorielle.

**Mots clefs** : Nouveau-nés prématurés ; Perception tactile ; Traitement temporel ; Prédiction sensorielle ; Cortex somatosensoriel primaire, Réponse hémodynamique.

## Chapitre VI : Discussion générale

---

Ce travail de thèse avait pour objectif d'évaluer les compétences perceptives des nouveau-nés prématurés en étudiant la perception tactile passive et temporelle de ces derniers, et d'explorer l'influence de l'environnement néonatale sur celles-ci. Nous souhaitons caractériser les compétences perceptives sous-tendues par la modalité tactile et comprendre la façon dont les nouveau-nés prématurés se saisissent des informations tactiles passives afin de pouvoir proposer des remédiations précoces à ces patients, davantage adaptées à leurs capacités. Nous souhaitons également évaluer la variabilité d'expression de ses capacités, en fonction d'expériences particulières liées à leur prise en charge, pour tenter d'identifier l'influence de l'environnement néonatal sur le développement perceptif, et mieux comprendre les liens entre la prématurité, la perception tactile, et l'émergence de troubles neurodéveloppementaux. Enfin, nous considérons la naissance prématurée comme un modèle pertinent pour améliorer notre compréhension du développement précoce. Ainsi, deux études ont été réalisées pour caractériser l'expression des capacités de perception tactile passive au niveau comportemental (étude 1) et cérébral (étude 2), ainsi que les capacités cognitives que sous-tend la modalité tactile : l'habituation et la perception et l'utilisation des aspects temporels des séquences de stimulations tactiles.

La première étude avait pour objectif de caractériser l'expression comportementale des capacités des nouveau-nés prématurés à traiter des stimulations tactiles passives, qui constituent la majeure partie des simulations auxquels ils sont soumis. Nous souhaitons mettre en évidence la capacité des nouveau-nés prématurés à interagir avec les stimuli tactiles non-sociaux de leur environnement, au travers de leurs réponses d'orientations, ainsi que leur capacité d'habituation de ces orientations lors de la répétition des stimuli. L'étude avait également pour objectif d'explorer la capacité des nouveau-nés prématurés à percevoir les aspects spatiaux et temporels du stimulus et d'évaluer l'influence des facteurs cliniques sur ces capacités. Les résultats principaux montrent que les nouveau-nés prématurés s'orientent vers un stimulus vibrotactile appliqué sur leur membre supérieur. Nous avons également montré que ces réponses d'orientations font preuve d'habituation lorsque la stimulation tactile est répétée, ce qui met en évidence la capacité des nouveau-nés prématurés à générer une représentation interne du stimulus. Toutefois, nous avons mis en évidence un ralentissement du traitement

cognitif des stimuli tactiles répétés chez les plus grands prématurés, nés à un plus petit poids de naissance et ayant vécu davantage d'expériences douloureuses. Ces trois facteurs étant corrélés, il est impossible de distinguer précisément l'effet individuel de chacun d'entre eux, qui doivent interagir. Enfin, nous avons montré des capacités perceptives fines des nouveau-nés prématurés. Ils perçoivent à la fois le changement de localisation de la stimulation et le changement d'intervalle interstimulus. Cette étude a donc permis de fournir des éléments importants de compréhension de la façon dont les nouveau-nés prématurés perçoivent et traitent une afférence tactile répétée. Bien que celle-ci ne soit pas initiée par ces nouveau-nés, ils sont capables de s'en saisir pour interagir avec leur environnement, et d'adapter cette interaction lors de la répétition du stimulus. Les réponses d'orientations peuvent donc servir à l'évaluation des capacités de perception tactile au sein de cette population. De plus, nous fournissons la première preuve que la capacité à traiter la temporalité dans la modalité tactile émerge très précocement, durant la période prénatale.

Au cours de la seconde étude, nous souhaitons investiguer davantage l'utilisation de la perception tactile par des nouveau-nés prématurés pour percevoir la structure temporelle d'une séquence de stimulation tactile, l'apprendre et l'utiliser pour générer une prédiction sensorielle. Les prédictions sont essentielles à l'adaptation du comportement vis-à-vis des changements de l'environnement et de l'usage des ressources énergétiques (Zakay & Block, 1997). Les résultats préliminaires montrent qu'une stimulation tactile non-sociale produit une activation hémodynamique au sein du cortex somatosensoriel dans les premières secondes suivant la présentation de ce stimulus. L'omission du stimulus au sein d'une séquence de stimulation tactile déclenche elle-aussi une réponse hémodynamique, dont l'amplitude est supérieure à celle de la réponse aux stimuli, ce qui indique que le cerveau des nouveau-nés prématurés élabore une représentation, sous-tendue par un pattern d'activation neuronale, du stimulus attendu. Selon la théorie du codage prédictif, cette réponse provient en effet de l'erreur de prédiction générée par l'omission. Cette étude met donc en évidence, pour la première fois, la capacité des nouveau-nés prématurés à percevoir la temporalité des stimuli tactiles au sein d'une séquence, à l'apprendre et l'utiliser pour générer une prédiction sensorielle, ceci dès la première semaine de vie. Ces résultats soulignent l'importance de proposer des stimulations sensorielles organisées à ces nouveau-nés lors de l'hospitalisation, afin qu'ils puissent organiser leurs réponses comportementales et physiologiques vis à vis des stimulations de leur environnement, et préserver leurs ressources.

Ces travaux de thèse apportent des informations importantes sur le développement perceptif précoce, et sur les capacités cognitives qu'il sous-tend dès la période néonatale. Ils mettent en avant des capacités perceptives tactiles passives et temporelles chez les nouveau-nés prématurés qui doivent être considérées et utilisées lors de la prise en charge néonatale. En effet, la modalité tactile est considérée comme essentielle dans le développement de l'enfant par de nombreux auteurs (Ardiel & Rankin, 2010 ; Lejeune & Gentaz, 2013 ; Segond, 2008), et les capacités qu'elles sous-tend doivent être documentées et supportées dès les premières périodes de la vie. Les nouveau-nés prématurés sont capables de s'orienter vers un stimulus tactile qu'ils n'initient pas pour interagir avec leur environnement. Ils sont donc sensibles très tôt aux nombreuses stimulations tactiles auxquelles ils sont soumis durant l'hospitalisation. Ces réponses d'orientations qui indiquent l'attention des prématurés vers les stimulations doivent être connues des personnes impliquées dans la prise en charge de ces enfants. Elles pourraient notamment permettre de mieux repérer la façon dont ils perçoivent et intègrent les propositions thérapeutiques qui impliquent la modalité tactile, pour lesquelles Feldman (2002) soulignait que les connaissances imparfaites des capacités de perception tactile limitaient l'appréciation d'une sur-stimulation lors de ces soins thérapeutiques. De plus, le traitement perceptif tactile que nous observons sur le plan comportemental est supporté par un traitement cérébral spécifique et fonctionnel au sein du cortex somatosensoriel primaire, à un âge où le cerveau, en cours de structuration, fait preuve d'une plasticité maximale. Il est donc essentiel de soutenir dès le début de l'hospitalisation le développement neurocomportemental de ces nouveau-nés prématurés en proposant des stimulations tactiles réconfortantes et contingentes, nécessaires à une spécialisation cérébrale adéquate au traitement de celles-ci.

Nous ne pouvons en effet pas exclure que des expériences douloureuses répétées aient une influence sur d'autres systèmes que la nociception (Berardi et al., 2000), notamment la perception tactile. Ces expériences liées aux soins quotidiens nécessaires de ces patients doivent donc être contrebalancées par des expériences positives et structurées. En effet, l'intégrité du système nerveux des nouveau-nés prématurés semble préservée, comme en témoigne leurs capacités d'habituation, mais ce traitement cognitif est ralenti chez certains patients, sous l'effet des contraintes corporelles (poids et âge gestationnel de naissance) et environnementales (expériences douloureuses) qui interagissent. Par ailleurs, nous n'avons pas montré d'habituation des réponses neuronales (*i.e.* suppression par répétition) au cours de ces travaux. Nous avons étudié

cette habitude neuronale chez des patients nés à un âge gestationnel plus précoce, qui ont été soumis à un nombre réduit de stimulations tactiles avant la 1<sup>ère</sup> omission de la séquence tactile. De ce fait, si l'âge gestationnel, le poids et les expériences douloureuses interfèrent avec le délai de représentation interne du stimulus, il est possible que le nombre de répétitions en début de la séquence tactile n'ait pas été suffisant pour permettre une représentation stable et donc une suppression par répétition ultérieure. Il est donc pour l'heure impossible d'exclure qu'une exposition répétée à un stimulus tactile douloureux n'engendre pas une « surspécialisation » du traitement nociceptif, qui dépend des stimulations tactiles non nocives, qui serait due à l'exposition répétée à la douleur durant la période de non-spécialisation neuronale initiale que propose la Théorie de la Spécialisation Interactive (M. H. Johnson, 2001). Il paraît donc essentiel de proposer, dès le début de l'hospitalisation, des interventions thérapeutiques organisées et structurées à ces nouveau-nés prématurés pour pallier cette possible influence des expériences douloureuses d'une part, et l'influence des stimulations sensorielles imprévisibles durant leur séjour en Néonatalogie d'autre part. Proposer ces interventions trop tardivement pourrait ne pas suffire à compenser l'effet délétère de leur environnement précoce sur leur développement cérébral, qui sous-tend le développement de leurs capacités cognitives. La capacité de perception des intervalles de temps entre les stimulations implique en effet qu'ils soient également sensibles à des afférences sensorielles imprévisibles, qui perturberaient leur capacité à organiser leurs réponses aux sollicitations de l'environnement, tel que le proposait déjà Barnard et Bee en 1983. Les remédiations sensorielles doivent donc considérer la temporalité dans leurs propositions et associer ces aspects temporels à des interventions en adéquation avec les capacités de traitement des nouveau-nés prématurés.

Pour y parvenir, il est nécessaire de poursuivre les efforts de caractérisation des compétences tactiles des nouveau-nés prématurés. Nous envisageons de continuer à évaluer les compétences perceptives tactiles et temporelles à des âges gestationnels plus précoces. Ceci est en effet essentiel pour aboutir à une représentation complète de leurs capacités de traitement tactile, mais surtout de leur évolution dans un tel environnement néonatal. Les bénéfices des interventions thérapeutiques nous semblent en effet principalement fondés sur leur adéquation avec les capacités des nouveau-nés prématurés. Or ces capacités évoluent au cours du développement et de l'interaction du bébé avec son environnement néonatal, ce qui nécessite une adaptation des propositions thérapeutiques à chaque niveau de développement. Une

intervention bénéfique à un âge gestationnel corrigé donné, pourrait ne pas l'être à un autre, et inversement. De façon similaire, une proposition thérapeutique qui correspond à un patient pourrait ne pas correspondre à un de ses pairs du même âge, en raison de son interaction propre avec l'environnement néonatal, ce qui implique d'adapter individuellement chaque proposition thérapeutique. Pour ce faire, notre capacité à mettre en relation l'activité comportementale, l'activité cérébrale, les mesures physiologiques et les données cliniques sera déterminante.

De plus, il nous semble important que les interventions thérapeutiques issues des soins de développement soient autant que possible dissociées de la prise en charge non-pharmacologique de la douleur. Les effets d'une association cumulative de tels soins avec une expérience douloureuse, au cours d'une période de spécialisation cérébrale importante étant encore méconnus. Il ne peut être exclu que cette association répétée puisse conduire à un conditionnement aversif, qui serait extrêmement délétère pour le développement des sujets. Notamment, l'utilisation du toucher thérapeutique dans la gestion de la douleur, qui pourrait entraîner un conditionnement aversif au toucher social et des déficits de perception tactile passive à long terme. Il est donc important de varier les prises en charge, ce qui implique le développement de méthodes novatrices qui limiteraient le risque d'un conditionnement aversif. Des travaux récents rapportent des effets positifs de l'application d'une vibration mécanique sur la réponse à la douleur aigüe chez le nouveau-né prématuré (Baba, McGrath, & Liu, 2010 ; McGinnis, Murray, Cherven, McCracken, & Travers, 2016). De plus, au cours de ces trois années, les parents des enfants prématurés inclus dans les études nous ont fréquemment rapporté un effet « calmant » de la vibration. Aussi nous projetons d'évaluer, au travers d'un protocole de recherche, l'effet potentiellement calmant de cette séquence de stimulation chez les nouveau-nés grands prématurés dans le cadre de soins de routine non invasifs. Les preuves que des soins de routines non invasifs nécessitant des manipulations (pesée, change de couche) induisent des réponses douloureuses sont en effet croissantes (Catelin et al., 2005 ; Porter et al., 1998 ; Sizun et al., 2002), et soulignent la nécessité de prendre en charge cette douleur. Or, les stratégies pharmacologiques ne peuvent pas être utilisées lors des soins de routines, puisqu'elles engendrent des effets secondaires dangereux (sédation, dépression respiratoire) et sont potentiellement toxiques à long terme (Anand, 2001 ; Carbajal, 2005 ; Sellam, Engberg, Denhaerynck, Craig, & Cignacco, 2013), et l'utilisation répétée des alternatives non pharmacologiques, telles que le peau à peau, le massage ou la solution sucrée est déconseillée

en raison des possibles effets négatifs à long terme. Proposer une intervention thérapeutique libérée de ces limites est donc un défi majeur, auquel nous pensons que la stimulation vibrotactile peut répondre. Elle est d'ores et déjà étudiée et utilisée par des praticiens de divers champs de la médecine (orthopédistes, dentistes, dermatologie, etc.), dont la Néonatalogie ne fait pas encore partie (Baba et al., 2010). Elle pourrait pourtant constituer une alternative de prise en charge non-pharmacologique pertinente et non-coûteuse pour les nouveau-nés prématurés dans le cadre de soins de routine non invasifs. De plus, elle n'implique pas de toucher social, évitant le possible conditionnement aversif en cas d'association répétée avec la douleur de ce stimulus précieux pour le développement des nouveau-nés prématurés.

Enfin, nous souhaitons étendre l'étude des capacités des nouveau-nés prématurés à générer une prédiction sensorielle à la population des nouveau-nés à terme. En effet, la mise en évidence de cette capacité chez des nouveau-nés prématurés de 33 semaines d'AGc est un premier pas dans la distinction des liens entre la prématurité et certains symptômes associés à des troubles neurodéveloppementaux (Bhutta et al., 2002 ; Johnson & Marlow, 2011 ; Leavey et al., 2013). Cependant, Emberson et collaborateurs (2017) ont identifié un mécanisme de prédiction sensorielle atypique chez des nourrissons nés prématurés, qu'ils proposent d'établir comme marqueur neuronal pour identifier précocement les enfants à risque de développement. Un déficit de prédiction sensorielle est d'ailleurs proposé comme symptôme récurrent des TSA (Sinha et al., 2014). La capacité des nouveau-nés prématurés au cours de leur première semaine de vie à produire une prédiction sensorielle semble indiquer que cette capacité n'est pas impactée par la naissance prématurée. Il est donc possible que les troubles ultérieurs de prédiction sensorielle mis à jour par Emberson et collaborateurs (2017) résultent davantage d'une interaction complexe de cette capacité avec la diversité des contraintes qui agissent sur le développement. Cependant, les mesures effectuées à l'âge de 35 semaines d'AGc lors des omissions du stimulus ne permettent pas encore de renseigner l'évolution de cette capacité, et l'éventuelle influence de l'environnement néonatal. Nous pensons donc que l'étude de la capacité des nouveau-nés à terme à générer une prédiction sensorielle, à l'issue de la réalisation de l'ensemble des mesures à 35 semaines d'AGc, pourrait nous permettre d'isoler davantage l'effet de l'environnement néonatal des nouveau-nés prématurés sur ces capacités.

Il nous semble également nécessaire de poursuivre la caractérisation des capacités des nouveau-nés prématurés à générer une prédiction sensorielle aux cours d'études longitudinales

à long terme pour tenter d'identifier les facteurs d'une trajectoire développementale au cours de laquelle pourrait s'altérer cette capacité. Le développement étant dynamique, il est possible qu'un déficit subtil de prédiction sensorielle qui émergerait dans les premiers mois puisse interagir avec les contraintes développementales et évoluer vers un déficit majeur. Non repéré et pris en charge, ce déficit pourrait lui-même évoluer vers une symptomatologie plus complexe. Enfin, chaque sujet étant différent, il nous paraît important de travailler vers une caractérisation individuelle de ces capacités de prédiction sensorielle. Un déficit chez un sujet d'un groupe d'âge pourrait être masqué par la capacité à générer une prédiction sensorielle de ses pairs. Une analyse individuelle de ces capacités est donc une étape essentielle que nous souhaitons réaliser pour être en mesure, à terme, de proposer une remédiation précoce adaptée à chaque sujet.

En conclusion, ce travail de thèse montre que l'étude des sujets nés prématurés est possible et pertinente pour accroître nos connaissances sur le développement précoce perceptif et cognitif. Il apporte des éléments importants de caractérisation des compétences tactiles passives et temporelles chez les nouveau-nés prématurés, qui évoluent dans un milieu précoce où les contraintes qui agissent sur leur développement sont modifiées. Il souligne la nécessité de poursuivre la caractérisation précise de ces compétences à chaque stade de la prématurité, afin d'adapter aux mieux les interventions thérapeutiques qui sont proposées à ces patients. Enfin, ce travail propose des pistes de réflexions concernant la prise en charge de la douleur des nouveau-nés prématurés d'une part, ainsi que des propositions pour le repérage précoce et la remédiation d'une trajectoire développementale atypique chez ces patients.

---

# Références

---

- Abraira, V. E., & Ginty, D. D. (2013). The Sensory Neurons of Touch. *Neuron*, 79(4), 618–639.
- Ackerley, R., Carlsson, I., Wester, H., Olausson, H., & Backlund Wasling, H. (2014). Touch perceptions across skin sites: differences between sensitivity, direction discrimination and pleasantness. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 54.
- Addyman, C., French, R. M., & Mareschal, D. (2011). Learning to perceive time: A connectionist, memory-decay model of the development of interval timing in infants. *Proceedings of the Cognitive Science Society*, (33), 354-359.
- Aeby, A., Wermenbol, V., Ciardelli, R., Müller, M. F., Wetzburger, C., & Van Bogaert, P. (2015). Systematic follow-up of infants born preterm. *Revue Medicale De Bruxelles*, 36(4), 219–222.
- Ahn, R. R., Miller, L. J., Milberger, S., & McIntosh, D. N. (2004). Prevalence of parents' perceptions of sensory processing disorders among kindergarten children. *American Journal of Occupational Therapy*, 58(3), 287–293.
- Alexander, G. M., & Wilcox, T. (2012). Sex Differences in Early Infancy. *Child Development Perspectives*, 6(4), 400-406.
- Allen, M. C. (2008). Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Current Opinion in Neurology*, 21(2), 123–128.
- Als, H. (1986). A Synactive Model of Neonatal Behavioral Organization: Framework for the assessment of neurobehavioral development in the premature infant and for support of infants and parents in the Neonatal Intensive Care environment. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, 6(3), 3–53.
- Als, H., Gilkerson, L., Duffy, F. H., McAnulty, G. B., Buehler, D. M., Vandenberg, K., et al. (2003). A Three-Center, Randomized, Controlled Trial of Individualized Developmental Care for Very Low Birth Weight Preterm Infants: Medical, Neurodevelopmental, Parenting, and Caregiving Effects. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 24(6), 399–408.
- Als, H., Duffy, F. H., McAnulty, G. B., Rivkin, M. J., Vajapeyam, S., Mulkern, R. V., et al. (2004). Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics*, 113(4), 846–857.
- Als, H., Butler, S., Kosta, S., & McAnulty, G. (2005). The Assessment of Preterm Infants' Behavior (APIB): Furthering the understanding and measurement of neurodevelopmental competence

- in preterm and full-term infants. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 11(1), 94–102.
- Als, H. (2009). A Synactive Model of Neonatal Behavioral Organization: Physical & Occupational Therapy in Pediatrics, 6(3-4), 1–12.
- Anand, K. J. S. (2001). Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 155(2), 173–180.
- Ancel, P.-Y. (2000). Etiologie de la grande prématurité. *Médecine Thérapeutique / Pédiatrie*, 3(2), 87–91.
- Ancel, P.-Y. (2009). A brief overview of preterm birth. *Revue De Médecine Périnatale*, 1(3), 155–163.
- Ancel, P.-Y., Goffinet, F., EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn, P., Langer, B., Matis, J., et al. (2015). Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011 Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatrics*, 169(3), 230–238.
- Andrews, K., & Fitzgerald, M. (1994). The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain*, (56), 95-101.
- Ardiel, E. L., & Rankin, C. H. (2010). The importance of touch in development. *Paediatrics & Child Health*, 15(3), 153–156.
- Arichi, T., Fagiolo, G., Varela, M., Melendez-Calderon, A., Allievi, A., Merchant, N., et al. (2012). Development of BOLD signal hemodynamic responses in the human brain. *NeuroImage*, 63(2), 663–673.
- Arpi, E., & Ferrari, F. (2013). Preterm birth and behaviour problems in infants and preschool-age children: a review of the recent literature. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(9), 788–796.
- Arpino, C., Compagnone, E., Montanaro, M. L., Cacciatore, D., De Luca, A., Cerulli, A., et al. (2010). Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review. *Childs Nerv Syst*, 26(9), 1139–1149.
- Aslin, R. N., & Fiser, J. (2005). Methodological challenges for understanding cognitive development in infants. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(3), 92–98.
- Baba, L. R., McGrath, J. M., & Liu, J. (2010). The Efficacy of Mechanical Vibration Analgesia for Relief of Heel Stick Pain in Neonates A Novel Approach. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 24(3), 274–283.
- Badlissi, D., Guillemette, A., & Fadin, A. (2001). Prématurité et petit poids à la naissance : les

- effets du tabagisme actif et passif durant la grossesse. *Can J Public Health*, 94(4), 272-275.
- Baillargeon, R., Spelke, E. S., & Wasserman, S. (1985). Object permanence in five-month-old infants. *Cognition*, 20(3), 191–208.
- Barker, D. P., & Rutter, N. (1995). Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 72(1), F47–8.
- Barnard, K. E., & Bee, H. L. (1983). The impact of temporally patterned stimulation on the development of preterm infants. *Child Development*, 54(5), 1156–1167.
- Barnard, K. E., Brazelton, T. B., & Hill, P. D. (1991). Touch: The Foundation of Experience. *MCN, the American Journal of Maternal/Child Nursing*, 16(6), 332.
- Barry, R. J. (2009). Habituation of the orienting reflex and the development of Preliminary Process Theory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 235–242.
- Bartocci, M., Bergqvist, L. L., Lagercrantz, H., & Anand, K. J. S. (2006). Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*, 122(1), 109–117.
- Basirat, A., Dehaene, S., & Dehaene-Lambertz, G. (2014). A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition*, 132(2), 137–150.
- Bauer, K., Pyper, A., Sperling, P., Uhrig, C., & Versmold, H. (1998). Effects of Gestational and Postnatal Age on Body Temperature, Oxygen Consumption, and Activity during Early Skin-to-Skin Contact between Preterm Infants of 25-30-Week Gestation and Their Mothers. *Pediatric Research*, 44(2), 247–251.
- Benavides-Varela, S., Gómez, D. M., Macagno, F., Bion, R. A. H., Peretz, I., & Mehler, J. (2011). Memory in the neonate brain. *PLoS ONE*, 6(11), e27497.
- Beranova, S., Stoklasa, J., Dudova, I., Markova, D., Kasparova, M., Zemankova, J., et al. (2017). a possible role of the infant/Toddler sensory Profile in screening for autism: a proof-of-concept study in the specic sample of prematurely born children with birth weights <1,500 g. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 191–200.
- Berardi, N., Pizzorusso, T., & Maffei, L. (2000). Critical periods during sensory development. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(1), 138–145.
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama*, 288(6), 728–737.
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., et al. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with

- time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*, 379(9832), 2162–2172.
- Boas, D. A., Franceschini, M. A., Diamond, S. G., & Huppert, T. J. (2009). HomER: a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Applied Optics*, 48(10), D280–D298.
- Bobin-Bègue, A., Provasi, J., Marks, A., & Pouthas, V. (2006). Influence of auditory tempo on the endogenous rhythm of non-nutritive sucking. *Revue Européenne De Psychologie Appliquée/European Review of Applied Psychology*, 56(4), 239–245.
- Bonin, M., Pomerleau, A., & Malcuit, G. (1998). A longitudinal study of visual attention and psychomotor development in preterm and full-term infants during the first six months of life. *Infant Behavior and Development*, 21(1), 103–118.
- Bowlby, J. (1969). *Attachment and Loss*, Basic Books, Michigan.
- Bremner, A. J., Spence, C., & Holmes, N. P. (2008). Infants lost in (peripersonal) space? *Trends in Cognitive Sciences*, 12(8), 298–305.
- Bridger, W. H., Schmidt, K., & Rose, S. A. (1978). Changes in tactile responsivity during sleep in the human newborn infant., 14(2), 163–172.
- Bröring, T., Oostrom, K. J., Lafeber, H. N., Jansma, E. P., & Oosterlaan, J. (2017). Sensory modulation in preterm children: Theoretical perspective and systematic review. *PLoS ONE*, 12(2), e0170828.
- Bulf, H., Johnson, S. P., & Valenza, E. (2011). Visual statistical learning in the newborn infant. *Cognition*, 121(1), 127–132.
- Bullinger, A. (2011). *Le développement sensori-moteur de l'enfant et ses avatars*. Eres, Toulouse
- Bullinger, A., & Goubet, N. (1999). Le bébé prématuré, acteur de son développement. *Enfance*, 52(1), 27–32.
- Buskila, D., Neumann, L., Zmora, E., Feldman, M., Bolotin, A., & Press, J. (2003). Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(11), 1079–82.
- Buss, C., Davis, E. P., Shahbaba, B., Pruessner, J. C., Head, K., & Sandman, C. A. (2012). Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(20), E1312–9.
- Buxton, R. B., Wong, E. C., & Frank, L. R. (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes

- during brain activation: The balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6), 855–864.
- Carbajal, R. (2005). Nonpharmacologic management of pain in neonates. *Archives De Pédiatrie*, 12(1), 110–116.
- Carbajal, R., Rousset, A., Danan, C., Coquery, S., Nolent, P., Ducrocq, S., et al. (2008). Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *Jama*, 300(1), 60–70.
- Cascio, C. J. (2010). Somatosensory processing in neurodevelopmental disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2(2), 62–69.
- Case, R. (1992). Neo-Piagetian theories of intellectual development. In: *Piaget's Theory: Prospects and Possibilities*, (Ed) Psychology Press.
- Case-smith, J. (1991). The effects of tactile defensiveness and tactile discrimination on in-hand manipulation. *The American Journal of Occupational Therapy*, 45(9), 811–818.
- Castral, T. C., Warnock, F., Leite, A. M., Haas, V. J., & Scochi, C. G. S. (2008). The effects of skin-to-skin contact during acute pain in preterm newborns. *European Journal of Pain*, 12(4), 464–471.
- Catelin, C., Tordjman, S., Morin, V., Oger, E., & Sizun, J. (2005). Clinical, Physiologic, and Biologic Impact of Environmental and Behavioral Interventions in Neonates During a Routine Nursing Procedure. *The Journal of Pain*, 6(12), 791–797.
- Cayol, V., Corcos, M., Clervoy, P., & Sperenza, M. (2000). Grossesse et consommation de drogues psychoactives : Etat des lieux et stratégies thérapeutiques. *Annales De Médecine Interne*, 151, B20–B26.
- Chen, H.-L., Chen, C.-H., Wu, C.-C., Huang, H.-J., Wang, T.-M., & Hsu, C.-C. (2009). The Influence of Neonatal Intensive Care Unit Design on Sound Level. *Pediatrics & Neonatology*, 50(6), 270–274.
- Cheour, M., Ceponiene, R., Leppanen, P., Alho, K., Kujala, T., Renlund, M., et al. (2002). The auditory sensory memory trace decays rapidly in newborns. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43(1), 33–39.
- Chhugani, M., & Sarkar, S. (2014). Therapeutic Touch Modalities and Premature Neonate's Health Outcome: A Literature Review. *Journal of Neonatal Biology*, 3(04), 10–12.
- Chomsky, N. (1965). De quelques constantes de la théorie linguistique. (Ed.) Diogène, Paris.
- Cicchetti, D. (1984). The Emergence of Developmental Psychopathology. *Child Development*,

55(1), 1.

- Ciccone, A. (2005). L'expérience du rythme chez le bébé et dans le soin psychique. *Neuropsychiatrie De L'Enfance Et De L'Adolescence*, 53(1-2), 24–31.
- Cito, G., Luisi, S., Mezzesimi, A., Cavicchioli, C., Calonaci, G., & Petraglia, F. (2005). Maternal position during non-stress test and fetal heart rate patterns. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 84(4), 335–338.
- Clayton, K., Fleming, M. J., & Copley, J. (2003). Behavioral Responses to Tactile Stimuli in Children with Cerebral Palsy, 23(1).
- Conway, C. M., & Christiansen, M. H. (2005). Modality-Constrained Statistical Learning of Tactile, Visual, and Auditory Sequences. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 31(1), 24–39.
- Copper, R. L., Goldenberg, R. L., Das, A., Elder, N., Swain, M., Norman, G., et al. (1996). The preterm prediction study: Maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175(5), 1286–1292.
- Costeloe, K. L., Hennessy, E. M., Haider, S., Stacey, F., Marlow, N., & Draper, E. S. (2012). Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345, e7976.
- Crozier, S. C., Goodson, J. Z., Mackay, M. L., Synnes, A. R., Grunau, R. E., Miller, S. P., & Zwicker, J. G. (2016). Sensory Processing Patterns in Children Born Very Preterm. *American Journal of Occupational Therapy*, 70(1), 1–7.
- D'Agata, A. L., Sanders, M. R., Grasso, D. J., Young, E. E., Cong, X., & McGrath, J. M. (2017). Unpacking the Burden of Care for Infants in the NICU. *Infant Mental Health Journal*, 38(2), 306–317.
- De Coster, L., Wolfs, J.-L., Wolfs, J., & Courtois, A. (2007). Le monde temporel du bébé : une mosaïque de compétences temporelles précoces. *Devenir*, 19(1), 47.
- Dekker, T. M., & Karmiloff-smith, A. (2011). The dynamics of ontogeny: a neuroconstructivist perspective on genes, brains, cognition and behavior. *Progress in Brain Research*, 189, 23–33.
- Delion, P., & Vasseur, R. (2011). Périodes sensibles dans le développement psychomoteur de l'enfant de 0 à 3 ans - 1001 bb n°112. (Ed.) Eres.
- DeRegnier, R.-A., Wewerka, S., Georgieff, M. K., Mattia, F., & Nelson, C. A. (2002). Influences of

- postconceptional age and postnatal experience on the development of auditory recognition memory in the newborn infant. *Developmental Psychobiology*, 41(3), 216–225.
- Devouche, E., & Gratier, M. (2001). Microanalyse du rythme. *Devenir*, 13(2), 55–82.
- Diego, M. A., Field, T., & Hernandez-Reif, M. (2009). Procedural pain heart rate responses in massaged preterm infants. *Infant Behavior and Development*, 32(2), 226–229.
- Dreyfus-Brisac, C. (1970). Ontogenesis of sleep in human prematures after 32 weeks of conceptional age. *Developmental Psychobiology*, 3(2), 91–121.
- Droit-Volet, S. (2001). Les différentes facettes du temps. *Enfances & Psy*, no13(1), 26–40.
- Dunbar, R. (1997). *Grooming, Gossip and the Evolution of Language*, (Ed.) Faber & Faber.
- Dunn, W. (1997). The Impact of Sensory Processing Abilities on the Daily Lives of Young Children and Their Families: A Conceptual Model. *Infants & Young Children*, 9(4), 23.
- Dunn, W. (2007). Supporting Children to Participate Successfully in Everyday Life by Using Sensory Processing Knowledge. *Infants & Young Children*, 20(2), 84–101.
- Dunn, W., & Daniels, D. B. (2002). Initial development of the infant/toddler sensory profile. *Occupation Participation Health*, 25(1), 27-41.
- Durduran, T., & Yodh, A. G. (2014). Diffuse correlation spectroscopy for non-invasive, micro-vascular cerebral blood flow measurement. *NeuroImage*, 85, 51–63.
- Eeles, A. L., Anderson, P. J., Brown, N. C., Lee, K. J., Boyd, R. N., Spittle, A. J., & Doyle, L. W. (2013a). Sensory profiles of children born <30weeks' gestation at 2years of age and their environmental and biological predictors. *Early Human Development*, 89(9), 727–732.
- Eeles, A. L., Eeles, A. L., Anderson, P. J., Anderson, P. J., Brown, N. C., Brown, N. C., et al. (2013b). Sensory profiles obtained from parental reports correlate with independent assessments of development in very preterm children at 2years of age. *Early Human Development*, 89(12), 1075–1080. <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.07.027>.
- Elman, J. L. (2005). Connectionist models of cognitive development: where next? *Trends in Cognitive Sciences*, 9(3), 111–117.
- Emberson, L. L., Richards, J. E., & Aslin, R. N. (2015). Top-down modulation in the infant brain: Learning-induced expectations rapidly affect the sensory cortex at 6 months. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(31), 9585–9590.
- Emberson, L. L., Boldin, A. M., Riccio, J. E., Guillet, R., & Aslin, R. N. (2017). Deficits in Top-Down Sensory Prediction in Infants At Risk due to Premature Birth. *Current Biology*, 27(3), 431–436.

- Fabrizi, L., Slater, R., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., Olhede, S., & Fitzgerald, M. (2011). A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Current Biology: CB*, 21(18), 1552–1558.
- Farooqi, A., Hägglöf, B., Sedin, G., Gothefors, L., & Serenius, F. (2007). Mental Health and Social Competencies of 10- to 12-Year-Old Children Born at 23 to 25 Weeks of Gestation in the 1990s: A Swedish National Prospective Follow-up Study. *Pediatrics*, 120(1), 118–133.
- Fearon, I., Hains, S. M. J., Muir, D. W., & Kisilevsky, B. S. (2002). Development of Tactile Responses in Human Preterm and Full-Term Infants From 30 to 40 Weeks Postconceptional Age. *Infancy*, 3(1), 31–51.
- Ferber, S. G., Kuint, J., Weller, A., Feldman, R., Dollberg, S., Arbel, E., & Kohelet, D. (2002). Massage therapy by mothers and trained professionals enhances weight gain in preterm infants. *Early Human Development*, 67(1-2), 37–45.
- Feldman, R. (2002). Les programmes d'intervention pour les enfants prématurés et leur impact sur le développement : et trop et pas assez. *Devenir*, 14(3), 239–26.
- Field, A. (2009). *Discovering Statistics Using SPSS*. Sage Publication, 58, 821.
- Field, T. M., Dempsey, J. R., Hatch, J. et Ting, G. (1979). Cardiac and behavioral responses to repeated tactile and auditory stimulation by preterm and term neonates. *Developmental Psychology*, 15(4), 406–416.
- Field, T. (1995). Massage Therapy for Infants and Children. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 16(2), 105.
- Field, T. M. (2003). Stimulation of Preterm Infants. *Pediatrics in Review*, 24(1), 4–11.
- Field, T.M., Hernandez-Reif, M., Diego, M., Feijo, L., Vera, Y., & Gil, K. (2004). Massage therapy by parents improves early growth and development. *Infant Behavior and Development*, 27(4), 435–442.
- Field, T. M., Diego, M., & Hernandez-Reif, M. (2010). Prenatal depression effects and interventions: A review. *Infant Behavior and Development*, 33(4), 409–418.
- Fifer, W. P., Byrd, D. L., Kaku, M., Eigsti, I.-M., Isler, J. R., Grose-Fifer, J., et al. (2010). Newborn infants learn during sleep, *PNAS*, 107(22), 10320–10323.
- Fiscella, K. (1996). Race, Perinatal Outcome, and Amniotic Infection. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 51(1), 60.

- Fitzgerald, M., & de Lima, J. (2001). Hyperalgesia and allodynia in infants. In Finley, GA. & McGrath, PJ. (Eds.) *Acute and Procedural Pain in Infants and Children*. Seattle: IASP Press, 1–12
- Fodor, J. (1983). *The Modularity of Mind*, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, and London, England.
- Fraisse, P. (1974). *Psychologie du rythme*, Presses universitaires de France.
- Franck, L. S., & Lawhon, G. (1998). Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. *Seminars in Perinatology*, 22(5), 434–443.
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1456), 815–836.
- Galéra, C., & Bouvard, M. P. (2014). Facteurs de risque précoces et trajectoires développementales du trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 172(4), 293–297.
- Gardner, E. P. (2010). Touch. In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester.
- Gelman, R. (1990). Structural constraints on cognitive development: Introduction to a special issue of *Cognitive Science*. *Cognitive Science*, 14(1), 3-9
- Gervain, J., Berent, I., & Werker, J. F. (2012). Blinding at birth: The newborn brain detects identify relations and sequential position in speech, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(3), 564-574.
- Gervain, J., Gervain, J., Macagno, F., Macagno, F., Cogoi, S., Cogoi, S., et al. (2008). The neonate brain detects speech structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(37), 14222–14227.
- Gibson, J. J., & Gibson, J. J. (1962). Observations on active touch. *Psychological Review*, 69(6), 477–491.
- Gilbert, W. M., Nesbitt, T. S., & Danielsen, B. (2003). The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstetrics & Gynecology*, 102(3), 488–492.
- Goldenberg, R. L., Cliver, S. P., Mulvihill, F. X., Hickey, C. A., Hoffman, H. J., Klerman, L. V., & Johnson, M. J. (1996). Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175(5), 1317–1324.
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of

- preterm birth. *The Lancet*, 371(9606), 75–84.
- Gottlieb, G. (1971). Ontogenesis of sensory function in birds and mammals. In: *The biopsychology of development*, 67-128.
- Gottlieb, G. (2002). Emergence of the developmental manifold concept from an epigenetic analysis of instinctive behavior. *Cognitive Development*, 17(3-4), 1287.
- Gottlieb, G. (2007). Probabilistic epigenesis. *Developmental Science*, 10(1), 1–11.
- Granier-Deferre, C., & Schaal, B. (2005). Aux sources foetales des réponses sensorielles et émotionnelles du nouveau-né. *Spirale*, 33(1), 21.
- Graven, S. N. (2000). Sound and the developing infant in the NICU: conclusions and recommendations for care. *Journal of Perinatology*, 20.S8, S88-S93.
- Grotheer, M., & Kovács, G. (2016). Can predictive coding explain repetition suppression? *Cortex*, 80, 113–124.
- Grunau, R. E., Oberlander, T. F., Whitfield, M. F., Fitzgerald, C., & Lee, S. K. (2001). Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. *Pediatrics*, 107(1), 105–112.
- Grunau, R. E., Holsti, L., Haley, D. W., Oberlander, T., Weinberg, J., Solimano, A., et al. (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., Holsti, L., & Peters, J. W. B. (2006). Long-term consequences of pain in human neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 11(4), 268–275.
- Güçlü, B., Tanidir, C., Mukaddes, N. M., & Ünal, F. (2009). Tactile sensitivity of normal and autistic children. *Somatosensory & Motor Research*, 24(1-2), 21–33.
- Halsey, C. L., Collin, M. F., & Anderson, C. L. (1993). Extremely low birth weight children and their peers: a comparison of preschool performance. *Pediatrics*, 91(4), 807–811.
- Harlow, H. F. (1958). The nature of love. In: *American Psychologist*, 13, 573-585.
- Harris, J. A., Miniussi, C., Harris, I. M., & Diamond, M. E. (2002). Transient Storage of a Tactile Memory Trace in Primary Somatosensory Cortex. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(19), 8720–8725.
- Harris, J. J., Reynell, C., & Attwell, D. (2011). The physiology of developmental changes in BOLD functional imaging signals. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(3), 199–216.
- Harrison, L. L. (2001). The use of comforting touch and massage to reduce stress for preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 1(4), 235–

241.

- Háden, G. P., Honing, H., & Winkler, I. (2012). Newborn infants are sensitive to sound timing. *Processings of the 12th International Conference on Music Perception and Cognition*, 378–379.
- Hellerud, B. C., & Storm, H. (2002). Skin conductance and behaviour during sensory stimulation of preterm and term infants. *Early Human Development*, 70(1-2), 35–46.
- Hermann, C., Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., & Flor, H. (2006). Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain*, 125(3), 278–285.
- Herrington, C. J., & Chiodo, L. M. (2014). Human Touch Effectively and Safely Reduces Pain in the Newborn Intensive Care Unit. *Pain Management Nursing*, 15(1), 107–115.
- Hernandez-Reif, M., Field, T., Diego, M., & Largie, S. (2001). Weight perception by newborns of depressed versus non-depressed mothers. *Infant Behavior and Development*, 24(3), 305–316.
- Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., Flor, H., & Hermann, C. (2009). Responses to pain in school-aged children with experience in a neonatal intensive care unit: Cognitive aspects and maternal influences. *European Journal of Pain*, 13(1), 94.
- Hohmeister, J., Kroll, A., Wollgarten-Hadamek, I., Zohsel, K., Demirakça, S., Flor, H., & Hermann, C. (2010). Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: An exploratory fMRI study. *Pain*, 150(2), 257.
- Honda, N., Ohgi, S., Wada, N., Loo, K. K., Higashimoto, Y., & Fukuda, K. (2013). Effect of therapeutic touch on brain activation of preterm infants in response to sensory punctate stimulus: a near-infrared spectroscopy-based study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 98(3), F244–8.
- Hoge, R. D., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G. R., Marrett, S., & Pike, G. B. (1999). Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(16), 9403–9408.
- Hoge, R. D., Franceschini, M. A., Covolan, R. J. M., Huppert, T., Mandeville, J. B., & Boas, D. A. (2005). Simultaneous recording of task-induced changes in blood oxygenation, volume, and flow using diffuse optical imaging and arterial spin-labeling MRI. *NeuroImage*, 25(3), 701–707.
- Hooker, D. (1938). The origin of the grasping movement in man. *Proceedings of the American*

- Philosophical Society, 79(4), 597,606.
- Humphrey, D. E., Humphrey, G. K., & Muir, D. W. (1994). Pattern and space perception in young infants. *Spatial Vision*, 8(1), 141–165.
- Humphrey, T. (1964). Some Correlations between the Appearance of Human Fetal Reflexes and the Development of the Nervous System. *Growth and Maturation of the Brain*, 4, 93–135.
- Humphrey, T. (1970). The development of human fetal activity and its relation to postnatal behavior. *Advances in Child Development and Behavior*, 5, 1-57.
- Inder, T. E., Warfield, S. K., Wang, H., Huppi, P. S., & Volpe, J. J. (2005). Abnormal Cerebral Structure Is Present at Term in Premature Infants. *Pediatrics*, 115(2), 286–294.
- Jacobs, S. E., Sokol, J., & Ohlsson, A. (2002). The newborn individualized developmental care and assessment program is not supported by meta-analyses of the data. *The Journal of Pediatrics*, 140(6), 699–706.
- Jobsis, F. F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198(4323), 1264–1267.
- Johnson, M. H. (2000). Functional Brain Development in Infants: Elements of an Interactive Specialization Framework. *Child Development*, 71(1), 75–81.
- Johnson, M. H. (2001). Functional brain development in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), 475–483.
- Johnson, M. H. (2011). Interactive Specialization: A domain-general framework for human functional brain development? *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(1), 7–21.
- Johnson, S., & Marlow, N. (2011). Preterm Birth and Childhood Psychiatric Disorders. *Pediatric Research*, 69(5 Part 2), 11R–18R.
- Johnston, C. C., Fillion, F., Campbell-Yeo, M., Goulet, C., Bell, L., McNaughton, K., et al. (2008). Kangaroo mother care diminishes pain from heel lance in very preterm neonates: A crossover trial. *BMC Pediatrics*, 8(1), 13.
- Johnston, C., Campbell-Yeo, M., Rich, B., Whitley, J., Fillion, F., Cogan, J., & Walker, C.-D. (2013). Therapeutic touch is not therapeutic for procedural pain in very preterm neonates: a randomized trial. *Clinical Journal of Pain*, 29(9), 824–829.
- Karmiloff, A. (1998). Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(10), 389-398.
- Karmiloff-smith, A. (2009a). Nativism versus neuroconstructivism: Rethinking the study of developmental disorders. *Developmental Psychology*, 45(1), 56–63.

- Karmiloff-smith, A. (2009b). Preaching to the Converted? From Constructivism to Neuroconstructivism. *Child Development Perspectives*, 3(2), 99–102.
- Karmiloff-smith, A., & Thomas, M. (2005). Les troubles du développement viennent-ils confirmer les arguments de la psychologie évolutionniste ? Une approche neuro-constructiviste. *Revue Française De Pédagogie*, 152(1), 11–19.
- Khoshnood, B., & Bouvier-Colle, M. H. (2008). Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health. *Journal de Gynécologie, Obstétrique Et Biologie de la Reproduction*, 37(8), 733-747.
- Kirkham, N. Z., Slemmer, J. A., & Johnson, S. P. (2002). Visual statistical learning in infancy: evidence for a domain general learning mechanism. *Cognition*, 83(2), B35–B42.
- Kisilevsky, B. S., & Muir, D. W. (1984). Neonatal habituation and dishabituation to tactile stimulation during sleep, 20(3), 367–373.
- Kleberg, A., Westrup, B., & Stjernqvist, K. (2000). Developmental outcome, child behaviour and mother–child interaction at 3 years of age following Newborn Individualized Developmental Care and Intervention Program (NIDCAP) intervention. *Early Human Development*, 60(2), 123–135.
- Kleberg, A., Hellström-Westas, L., & Widström, A.-M. (2007). Mothers' perception of Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) as compared to conventional care. *Early Human Development*, 83(6), 403–411.
- Knill, D. C., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in Neurosciences*, 27(12), 712–719.
- Koenig-Zores, C., & Kuhn, P. (2016). Are Neonatal Units an Inhospitable Environment? Perceptual Abilities and Sensory Expectations of Preterm Infants in the Hospital. *Revue De Médecine Périnatale*, 8(3), 141–148.
- Kosonen, K., & Raisamo, R. (2006). Rhythm perception through different modalities. *Proceedings of Eurohaptics*, 365–370.
- Kouider, S., Long, B., Le Stanc, L., Charron, S., Fievet, A.-C., Barbosa, L. S., & Gelskov, S. V. (2015). Neural dynamics of prediction and surprise in infants. *Nature Communications*, 6, 1–8.
- Kuhn, P., Zores, C., Astruc, D., Dufour, A., & Casper, C. (2011). Développement sensoriel des nouveau-nés grands prématurés et environnement physique hospitalier. *Archives De Pédiatrie*, 18, S92–S102.
- Kuzniewicz, M. W., Wi, S., Qian, Y., Walsh, E. M., Armstrong, M. A., & Croen, L. A. (2014).

- Prevalence and Neonatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 164(1), 20–25.
- Larroque, B., Breart, G., Kaminski, M., Dehan, M., André, M., Burguet, A., et al. (2004). Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 89(2), F139–F144.
- Larroque, B., Delobel, M., Arnaud, C., & Marchand, L. (2008). Devenir à 5 et 8 ans des enfants grands prématurés dans l'étude Épipage : développement cognitif, troubles du comportement et scolarisation. *Archives De Pédiatrie*, 15(5), 589-591.
- Lautrey, J. (2006). *Psychologie du développement et psychologie différentielle*. Presses Universitaires de France - PUF.
- Leader, L. R., Baillie, P., Martin, B., & Vermeulen, E. (1982). The assessment and significance of habituation to a repeated stimulus by the human fetus. *Early Human Development*, 7(3), 211–219.
- Leavey, A., Zwaigenbaum, L., Heavner, K., & Burstyn, I. (2013). Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. *The Journal of Pediatrics*, 162(2), 361–368.
- Lecanuet, J. P., & Schaal, B. (1996). Fetal sensory competencies. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 68(1-2), 1–23.
- Lecanuet, J. P., Granier-Deferre, C., & Schaal, B. (2004). 18. Les perceptions fœtales. *Ontogenèse des systèmes et écologie fœtale*. *Traité De Psychiatrie De L'enfant*, Presses universitaires de France.
- Lecanuet, J.-P., & Jacquet, A. Y. (2002). Fetal responsiveness to maternal passive swinging in low heart rate variability state: Effects of stimulation direction and duration. *Developmental Psychobiology*, 40(1), 57–67.
- Lecanuet, J.-P., & Schaal, B. (1996c). Fetal sensory competencies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 68, 1–23.
- Lejeune, F., & Gentaz, É. (2013). Le toucher chez les enfants prématurés. *Enfance*, 2013(01), 33–48.
- Lejeune, F., Audeoud, F., Marcus, L., Streri, A., Debillon, T., & Gentaz, É. (2010). The manual habituation and discrimination of shapes in preterm human infants from 33 to 34+6 post-conceptual age. *PLoS ONE*, 5(2), e9108.
- Lejeune, F., Parra, J., BERNE-AUDEOUD, F., Marcus, L., Barisnikov, K., Gentaz, É., & Debillon, T. (2016). Sound Interferes with the Early Tactile Manual Abilities of Preterm Infants. *Scientific*

- Reports, 6(1), srep23329.
- Lécuyer, R. (2014). *La construction des premières connaissances*, Ed: Dunod.
- Lidow, M. S. (2002). Long-term effects of neonatal pain on nociceptive systems. *Pain*, 99(3), 377–383.
- Lickliter, R. (2000). Atypical Perinatal Sensory Stimulation and Early Perceptual Development: Insights from Developmental Psychobiology. *Journal of Perinatology*, 20, S45–S54.
- Lindstrom, K., Lindström, K., Lindblad, F., Lindblad, F., Hjern, A., & Hjern, A. (2011). Preterm Birth and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Schoolchildren. *Pediatrics*, 127(5), 858–865.
- Liu, L., Johnson, H. L., Cousens, S., Perin, J., Scott, S., Lawn, J. E., et al. (2012). Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*, 379(9832), 2151–2161.
- Ludington-Hoe, S. M., Hosseini, R., & Torowicz, D. L. (2005). Skin-to-skin contact (Kangaroo Care) analgesia for preterm infant heel stick. *AACN Clinical Issues*, 16(3), 373–387.
- Ludington-Hoe, S. M. (2013). Kangaroo Care as a Neonatal Therapy. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 13(2), 73–75.
- Madison, L. S., Adubato, S. A., Madison, J. K., Nelson, R. M., Anderson, J. C., Erickson, J., et al. (1986). Fetal Response Decrement: True Habituation? *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 7(1), 14-20.
- Mahmoudzadeh, M., Dehaene-Lambertz, G., Fournier, M., Kongolo, G., Goudjil, S., Dubois, J., et al. (2013). Syllabic discrimination in premature human infants prior to complete formation of cortical layers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(12), 4846–4851.
- Maitre, N. L., Key, A. P., Chorna, O. D., Slaughter, J. C., Matusz, P. J., Wallace, M. T., & Murray, M. M. (2017). The Dual Nature of Early-Life Experience on Somatosensory Processing in the Human Infant Brain. *Current Biology*, 27(7), 1048–1054.
- Mareschal, D. (2007a). *Neuroconstructivism: How the brain constructs cognition*. Oxford University Press.
- Mareschal, D. (2007b). *Neuroconstructivism: Perspectives and prospects*. Oxford University Press.
- Marlier, L., Gaugler, C., Astruc, D., & Messer, J. (2007). La sensibilité olfactive du nouveau-né prématuré. *Archives De Pédiatrie*, 14(1), 45-53.
- Martel, M. J., & Milette, I. (2006). *Les soins du développement : des soins sur mesure pour le*

- nouveau-né malade ou prématuré. Montréal : Editions du CHU de Sainte-Justine.
- McAnulty, G. B., Butler, S. C., Bernstein, J. H., Als, H., Duffy, F. H., & Zurakowski, D. (2010). Effects of the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) at Age 8 Years: Preliminary Data. *Clinical Pediatrics*, 49(3), 258-270.
- McGinnis, K., Murray, E., Cherven, B., McCracken, C., & Travers, C. (2016). Effect of Vibration on Pain Response to Heel Lance. *Advances in Neonatal Care*, 0, 1–10.
- Mento, G., & Bisiacchi, P. S. (2012). Neurocognitive development in preterm infants: Insights from different approaches. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(1), 536–555.
- Mercer, B. M., Goldenberg, R. L., Moawad, A. H., Meis, P. J., Iams, J. D., Das, A. F., et al. (1999). The Preterm Prediction Study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181(5), 1216-1221.
- Mirmiran, M., & Ariagno, R. L. (2000). Influence of light in the NICU on the development of circadian rhythms in preterm infants. *Seminars in Perinatology*, 24(4), 247–257.
- Mitchell, A., & Boss, B. J. (2002). Adverse Effects of Pain on the Nervous Systems of Newborns and Young Children: A Review of the Literature. *Journal of Neuroscience Nursing*, 34(5), 228–236.
- Molina, M., & Jouen, F. (1998). Modulation of the palmar grasp behavior in neonates according to texture property. *Infant Behavior and Development*, 21(4), 659–666.
- Molina, M., & Jouen, F. (2001). Modulation of manual activity by vision in human newborns. *Developmental Psychobiology*, 38(2), 123–132.
- Molina, M., le Molina, M., Sann, C., David, M., Tour, Y., Touré, Y., et al. (2015). Active touch in late-preterm and early-term neonates. *Developmental Psychobiology*, 57(3), 322–335.
- Montagu, A. (1986). *Touching: the human significance of the skin*. 3rd. NY: Perennial Library.
- Montangero, J. (2001). Pourquoi tant de critiques à l'Œuvre de Piaget? *Intellectica*, 2(33), 245-273.
- Moreau, T., Helfgott, E., Weinstein, P., & Milner, P. (1978). Lateral differences in habituation of ipsilateral head-turning to repeated tactile stimulation in the human newborn. *Perceptual and Motor Skills*, 46, 427–436.
- Mori, H., & Kuniyoshi, Y. (2010). A human fetus development simulation: Self-organization of behaviors through tactile sensation (pp. 82–87). Presented at the 2010 IEEE 9th International Conference on Development and Learning (ICDL 2010), IEEE.

- Moster, D., Lie, R. T., & Markestad, T. (2009). Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*, 359(3), 262–273.
- Muller, J. B., Castaing, V., Denizot, S., & Caillaux, G. (2014). Le programme NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program). Principes et théorie. *Motricité Cérébrale : Réadaptation, Neurologie Du Développement*, 35(1), 41–43.
- Nakano, T., Watanabe, H., Homae, F., & Taga, G. (2009). Prefrontal Cortical Involvement in Young Infants' Analysis of Novelty. *Cerebral Cortex*, 19(2), 455–463.
- Nordt, M., Hoehl, S., & Weigelt, S. (2016). The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex*, 80, 61–75.
- Nyqvist, K. H., Häggkvist, A.-P., Hansen, M. N., Kylberg, E., Frandsen, A. L., Maastrup, R., et al. (2013). Expansion of the Baby-Friendly Hospital Initiative Ten Steps to Successful Breastfeeding into Neonatal Intensive Care. *Journal of Human Lactation*, 29(3), 300–309.
- Otte, R. A., Winkler, I., Braeken, M. A. K. A., Stekelenburg, J. J., van der Stelt, O., & Van den Bergh, B. R. H. (2013a). Detecting violations of temporal regularities in waking and sleeping two-month-old infants. *Biological Psychology*, 92(2), 315–322.
- Otte, R. A., Winkler, I., Braeken, M. A. K. A., Stekelenburg, J. J., van der Stelt, O., & Van den Bergh, B. R. H. (2013b). Detecting violations of temporal regularities in waking and sleeping two-month-old infants. *Biological Psychology*, 92(2), 315–322.
- Ouss-Ryngaert, L., Alvarez, L., & Boissel, A. (2012). Autisme et prématurité : état des lieux. *Archives De Pédiatrie*, 19(9), 970–975.
- Partanen, E., Kujala, T., Näätänen, R., Liitola, A., Sambeth, A., & Huotilainen, M. (2013). Learning-induced neural plasticity of speech processing before birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(37), 15145–15150.
- Parush, S., Sohmer, H., Steinberg, A., & Kaitz, M. (1997). Somatosensory functioning in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39(7), 464–468.
- Petrou, S. (2005). The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112(s1), 10–15.
- Piaget, J. (1936). *La naissance de l'intelligence chez l'enfant*. Paris: Neuchatel: Delachaux et Nieslé.
- Piaget, J. (1975). *L'équilibration Des Structures Cognitives*, Presses universitaires de France - PUF.
- Piaget, J. & Inhelder, B. (1973). *La psychologie de l'enfant*, Presses universitaire de France - PUF.

- Pinheiro, J. C., & Bates, D. (2009). *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. Springer Science & Business Media.
- Porter, F. L., Wolf, C. M., & Miller, J. P. (1998). The Effect of Handling and Immobilization on the Response to Acute Pain in Newborn Infants. *Pediatrics*, 102(6), 1383–1389.
- Prechtl, H. F. R. (1974a). The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Research*, 76(2), 185–212.
- Prechtl, H. F. R. (1974b). The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Research*, 76(2), 185–212.
- Provasi, J., & Bobin-Bègue, A. (2008). Synchronisation motrice à un tempo auditif chez le nourrisson. JM Hoc & Y Corson (Ed).
- Provasi, J., Anderson, D. I., & Barbu-Roth, M. (2014). Rhythm perception, production, and synchronization during the perinatal period. *Frontiers in Psychology*, 5, 1048.
- Puts, N. A. J., Puts, N. A. J., Wodka, E. L., Wodka, E. L., Tommerdahl, M., Tommerdahl, M., et al. (2014). Impaired tactile processing in children with autism spectrum disorder. *Journal of Neurophysiology*, 111(9), 1803-1811.
- Rabinowicz, T., Rabinowicz, T., de Courten-Myers, G. M., de Courten-Myers, G. M., Petetot, J. M., Petetot, J. M.-C., et al. (1996). Human Cortex Development. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 55(3), 320–328.
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., et al. (2009). Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 135–138.
- Rauh, V. A., Perera, F. P., Horton, M. K., Whyatt, R. M., Bansal, R., Hao, X., et al. (2012). Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(20), 7871–7876.
- Recanzone, G. H. (2002). Auditory Influences on Visual Temporal Rate Perception. *Journal of Neurophysiology*, 89(2), 1078–1093.
- Rinaldi, L., & Karmiloff-smith, A. (2017). Intelligence as a Developing Function: A Neuroconstructivist Approach. *Journal of Intelligence*, 5(2), 18.
- Rochat, P. (1987). Mouthing and grasping in neonates: Evidence for the early detection of what hard or soft substances afford for action. *Infant Behavior and Development*, 10(4), 435–449.
- Roche-Labarbe, N., Fenoglio, A., Radhakrishnan, H., Kocienski-Filip, M., Carp, S. A., Dubb, J., et al.

- (2014). Somatosensory evoked changes in cerebral oxygen consumption measured non-invasively in premature neonates. *NeuroImage*, 85, 279–286.
- Roegiers, É., Alderson, M., & Van Durme, T. (2013). Les pratiques entourant les soins de développement : exploration des barrières à l'adoption et stratégies proposées par les experts pour les pallier. *Recherche en Soins Infirmiers*, 115(4), 92–106.
- Romero, R., Espinoza, J., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., et al. (2006). The preterm parturition syndrome. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(s3), 17–42.
- Rose, S. A. (1983). Differential Rates of Visual Information Processing in Full-Term and Preterm Infants. *Child Development*, 54(5), 1189.
- Rose, S. A., Feldman, J. F., & Jankowski, J. J. (2002). Processing speed in the 1st year of life: A longitudinal study of preterm and full-term infants. *Developmental Psychology*, 38(6), 895–902.
- Rose, S. A., Schmidt, K., & Bridger, W. H. (1976). Cardiac and behavioral responsivity to tactile stimulation in premature and full-term infants. *Developmental Psychology*, 12(4), 311–320.
- Ryckman, J., Hilton, C., Rogers, C., & Pineda, R. (2017). Sensory processing disorder in preterm infants during early childhood and relationships to early neurobehavior. *Early Human Development*, 113, 18–22.
- Saffran, J. R., Saffran, J. R., Johnson, E. K., Aslin, R. N., Newport, E. L., & Newport, E. L. (1999). Statistical learning of tone sequences by human infants and adults. *Cognition*, 70(1), 27–52.
- Saffran, J., Aslin, R., & Newport, E. (1996). Statistical learning by eight-month-old infants, 274(5294), 926–928.
- Saliba, E. (2015). Lésions cérébrales du nouveau-né prématuré. *Contraste*, N° 41(1), 85–105.
- SanMiguel, I., Saupe, K., & Schröger, E. (2013). I know what is missing here: electrophysiological prediction error signals elicited by omissions of predicted "what" but not "when." *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 1-10.
- Sann, C., & Streri, A. (2007). Perception of object shape and texture in human newborns: evidence from cross-modal transfer tasks. *Developmental Science*, 10(3), 399–410.
- Sann, C., & Streri, A. (2008a). Inter-manual transfer of object texture and shape in human neonates. *Neuropsychologia*, 46(2), 698–703.
- Sann, C., & Streri, A. (2008b). The limits of newborn's grasping to detect texture in a cross-modal transfer task. *Infant Behavior and Development*, 31(3), 523–531.

- Sansavini, A., Guarini, A., & Caselli, M. C. (2013). Preterm Birth: Neuropsychological Profiles and Atypical Developmental Pathways. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 17(2), 102–113.
- Sayeur, M. S. (2011). Les troubles cognitifs, comportementaux et d'apprentissage chez les enfants nés prématurément : une revue de littérature. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*, 3(2), 14–22.
- Scafidi, F. A., Field, T., & Schanberg, S. M. (1993). Factors that Predict which Preterm Infants Benefit Most from Massage Therapy. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 14(3), 176.
- Schaal, B., Goubet, N., & Delaunay-El Allam, M. (2011). Concordances et discordances entre sensorialité et écologie néonatales : attentes sensorielles et réponses adaptatives chez l'enfant prématuré. In *Le développement de l'enfant né prématuré (SOLAL)*. Marseille: D. Mellier.
- Schaal, B., Rouby, C., Marlier, L., Soussignan, R., Kontar, F., Tremblay, R.E. (1995). Variabilité et universaux au sein de l'espace perçu des odeurs. *Approches inter-culturelles de l'hédonisme olfactif*. Presented at the Actes du Colloque, L'espace des odeurs, des parfums, des atmosphères, Pierrefonds: J.R. Pitte et Deleau.
- Schwartz, M., & Kotz, S. A. (2013). A dual-pathway neural architecture for specific temporal prediction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2587–2596.
- Segond, H. (2008). Le toucher en développement: Perception tactile et continuité transnatale. In G. Chasseigne (Ed.), *Cognition, Santé, Vie quotidienne*, 75-108.
- 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. *European Journal of Pain*, 17(2), 255–263.
- Simons, S. H. P., Van Dijk, M., Anand, K. 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. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(11), 1058–1064.
- Sinha, P., Kjelgaard, M. M., Gandhi, T. K., Tsourides, K., Cardinaux, A. L., Pantazis, D., et al. (2014). Autism as a disorder of prediction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(42), 15220–15225.
- Sirois, S., & Mareschal, D. (2002). Models of habituation in infancy. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(7), 293–298.

- Sizun, J., Ansquer, H., Browne, J., Tordjman, S., & Morin, J.-F. (2002). Developmental care decreases physiologic and behavioral pain expression in preterm neonates. *The Journal of Pain*, 3(6), 446–450.
- Slater, R., Worley, A., Fabrizi, L., Roberts, S., Meek, J., Boyd, S., & Fitzgerald, M. (2010). Evoked potentials generated by noxious stimulation in the human infant brain. *European Journal of Pain*, 14(3), 321–326.
- Snyder, K. A., & Keil, A. (2008). Repetition Suppression of Induced Gamma Activity Predicts Enhanced Orienting toward a Novel Stimulus in 6-month-old Infants. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(12), 2137–2152.
- Spelke, E. S. (1991). Physical Knowledge in Infancy: Reflections on Piaget's Theory. In S. Carey and R. Gelman (Ed.) *Epigenesis of the Mind: Essays in Biology and Cognition*.
- Stefanics, G., Háden, G., Huotilainen, M., Balázs, L., Sziller, I., Beke, A., et al. (2007). Auditory temporal grouping in newborn infants. *Psychophysiology*, 44(5), 697–702.
- Stjernqvist, K., & Svenningsen, N. W. (1999). Ten-year follow-up of children born before 29 gestational weeks: health, cognitive development, behaviour and school achievement. *Acta Paediatrica*, 88(5), 557–562.
- Streri, A., & Gentaz, É. (2004). Cross-modal recognition of shape from hand to eyes and handedness in human newborns. *Neuropsychologia*, 42(10), 1365–1369.
- Streri, A., Hevia, M., Izard, V., & Coubart, A. (2013). What do We Know about Neonatal Cognition? *Behavioral Sciences*, 3(1), 154–169.
- Symington, A., & Pinelli, J. (2006). Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants., (2), CD001814.
- Tarullo, A. R., Balsam, P. D., & Fifer, W. P. (2010). Sleep and infant learning. *Infant and Child Development*, 20(1), 35–46.
- Thomas, M., & Baughman, F. (2014). Neuroconstructivism: Understanding typical and atypical developmental trajectories. *Enfance*, 2014(3), 205–236.
- Thompson, R. F., & Spencer, W. A. (1966). Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological Review*, 73(1), 16–43.
- Toutain, S., Simmat-Durand, L., Crenn-Hébert, C., Simonpoli, A. M., Vellut, N., Genest, L., et al. (2010). Conséquences, pour l'enfant à naître, du maintien de la consommation d'alcool pendant la grossesse. *Archives De Pédiatrie*, 17(9), 1273–1280.
- Turk-Browne, N. B., Scholl, B. J., & Chun, M. M. (2008). Babies and brains: habituation in infant

- cognition and functional neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2(16), 1-11.
- Turkewitz, G., & Kenny, P. A. (1982). Limitations on input as a basis for neural organization and perceptual development: A preliminary theoretical statement. *Developmental Psychobiology*, 15(4), 357–368.
- Van de Weijer-Bergsma, E., Wijnroks, L., & Jongmans, M. J. (2008). Attention development in infants and preschool children born preterm: A review. *Infant Behavior and Development*, 31(3), 333–351.
- VanZanten, H. A., Havenaar, A. J., Stigt, H. J. H., Ligthart, P. A. H., & Walther, F. J. (2007). The kangaroo method is safe for premature infants under 30 weeks of gestation during ventilatory support. *Journal of Neonatal Nursing*, 13(5), 186–190.
- Vickers, A., Ohlsson, A., Lacy, J. B., & Horsley, A. (2005). Massage for promoting growth and development of preterm and / or low birth-weight infants (Review). *The Cochrane Library*, (3).
- Walker, D., Grimwade, J., & Wood, C. (1971). Intrauterine noise: A component of the fetal environment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 109(1), 91–95.
- Weiss, S. J., Wilson, P., Hertenstein, M. J., & Campos, R. (2000). The tactile context of a mother's caregiving: implications for attachment of low birth weight infants. *Infant Behavior and Development*, 23(1), 91–111.
- Westermann, G., Mareschal, D., Johnson, M. H., Sirois, S., Spratling, M. W., & Thomas, M. S. C. (2007). Neuroconstructivism. *Developmental Science*, 10(1), 75–83.
- Whitfield, M. F., & Grunau, R. E. (2000). Behavior, Pain Perception, and the Extremely Low-Birth Weight Survivor. *Clinics in Perinatology*, 27(2), 363–379.
- White-Traut, R. C., Nelson, M. N., Burns, K., & Cunningham, N. (1994). Environmental influences on the developing premature infant: theoretical issues and applications to practice. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 23(5), 393–401.
- Wickremasinghe, A. C., Rogers, E. E., Johnson, B. C., Shen, A., Barkovich, A. J., & Marco, E. J. (2013). Children born prematurely have atypical Sensory Profiles. *Journal of Perinatology*, 33(8), 631–635.
- Williams, A. L., van Drongelen, W., & Lasky, R. E. (2007). Noise in contemporary neonatal intensive care. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 121(5), 2681–2690.
- Winkler, I., Háden, G. P., Ladinig, O., Sziller, I., & Honing, H. (2009). Newborn infants detect the beat in music. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

- America, 106(7), 2468–2471.
- Wisborg, K., Ingerslev, H. J., & Henriksen, T. B. (2010). In vitro fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study. *Fertility and Sterility*, 94(6), 2102–2106.
- Wood, N. S., Marlow, N., Costeloe, K., Gibson, A. T., & Wilkinson, A. R. (2000). Neurologic and Developmental Disability after Extremely Preterm Birth. *N Engl J Med*, 343(6), 378–384.
- Woodward, L. J., Anderson, P. J., Austin, N. C., Howard, K., & Inder, T. E. (2006). Neonatal MRI to Predict Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *The New England Journal of Medicine*, 355(7), 685–694.
- Zakay, D., & Block, R. A. (1997). Temporal Cognition. *Current Directions in Psychological Science*, 6(1), 12–16.

# Annexes

---

## Annexe 1 .....

Dumont, V., Giovannella, M., Zuba, D., Lebargy, S., Durduran, T., Zabalía, M., Guillois, B. et Roche-Labarbe, N. (2017, juin). Preterm neonates perceive missing stimuli in a regular tactile sequence: A DCS study. *Conference proceedings of the annual meeting of the Organization for Human Brain Mapping, OHBM 2017*, Vancouver, Canada.

## Annexe 2.....

Dumont, V., Bulla, J., Bessot, N., Gonidec, J., Zabalía, M., Guillois, B. et Roche-Labarbe, N. (2017). The manual orienting response habituation to repeated tactile stimuli in preterm neonates: discrimination of stimulus locations and interstimulus intervals. *Developmental Psychobiology*, 59 :590-602. <https://doi.org/10.1002/dev.21526>

## Annexe 3.....

Dumont, V., Delaunay El-Allam, M., Guillois, B., Zabalía, M. et Roche-Labarbe, N. La perception tactile et ses implications dans la prise en charge néonatale. *Revue de Médecine Périnatale* (en révision).

## Annexe 4 .....

Dumont, V., Delaunay-El Allam, M., and Roche-Labarbe, N. Psychobiological foundations of early sensorimotor development and implications for neonatal care. In *International Handbook of Psychobiology*. P Murphy. Routledge PLC, Taylor & Francis Group Ltd, Oxford, UK.



## RESEARCH ARTICLE

WILEY *Developmental Psychobiology*

# The manual orienting response habituation to repeated tactile stimuli in preterm neonates: Discrimination of stimulus locations and interstimulus intervals

Victoria Dumont<sup>1</sup>  | Jan Bulla<sup>2</sup> | Nicolas Bessot<sup>3</sup> | Julie Gonidec<sup>1</sup> |  
Marc Zabalía<sup>1</sup> | Bernard Guillois<sup>1,4</sup> | Nadège Roche-Labarbe<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Normandie University, UNICAEN, EA7452, Caen, France<sup>2</sup> Department of Mathematics, University of Bergen, Bergen, Norway<sup>3</sup> Normandie University, UNICAEN, INSERM, COMETE, Caen, France<sup>4</sup> Service de Néonatalogie, CHU de Caen, Caen, France**Correspondence**

Victoria Dumont, Normandy University, EA 7452 – UNICAEN, Esplanade de la Paix, F-14032 CAEN Cedex, France.

Email: victoria.dumont@unicaen.fr

Nadège Roche-Labarbe, Normandy University, INSERM U1075, COMETE – UNICAEN, Esplanade de la Paix, F-14032 CAEN Cedex, France.

Email: nadege.roche@unicaen.fr

**Funding information**

Fondation de France; The Region Normandie council

Preterm infants frequently develop atypical sensory profiles, the tactile modality being particularly affected. However, there is a lack of recent investigation of neonatal tactile perception in a passive context, especially in preterms who are particularly exposed to this tactile stimuli. Our aims were to provide evidence of orienting responses (behavioral modifications directing subject's attention towards stimuli) and habituation to passive tactile stimuli in preterm neonates, to explore their ability to perceive spatial and temporal aspects of the stimulus, and to evaluate the effect of clinical factors on these abilities. We included 61 preterm neonates, born between 32 and 34 weeks of gestational age. At 35 weeks of corrected gestational age, we measured orienting responses (forearm, hand, and fingers movements) during vibrotactile stimulation of their hand and forearm; during a habituation and dishabituation paradigm, the dishabituation being either a location change or a pause in the stimulation sequence. Preterm newborns displayed a manual orienting response to vibrotactile stimuli which significantly decreased when the stimulus was repeated, regardless of the stimulated location on the limb. Habituation was delayed in subjects born at a younger gestational age, smaller birth weight, and having experienced more painful care procedures. Preterm neonates perceived changes in stimulus location and interstimulus time interval. Our findings provide insights on several aspects of the perception of repeated tactile stimuli by preterm neonates, and the first evidence of the early development of temporal processing abilities in the tactile modality. Future work will investigate the links between this ability and neurodevelopmental disorders.

**KEYWORDS**

habituation, orienting response, preterm neonates, spatial discrimination, tactile perception, temporal processing

**1 | INTRODUCTION**

The tactile modality is the earliest to develop in humans (Gottlieb, 1971) and the first sensory modality by which the fetus becomes

acquainted with its environment (Segond, 2008). Electrophysiological works in preterm neonates showed that afferent somatosensory pathways to the primary cortex are functional before 25 weeks of gestation (Granier-Deferre & Schaal, 2005), making touch the sensory

modality most involved in a preterm neonate's first interactions with her environment. Despite the importance of touch for early development, neonatal abilities in the tactile modality remain poorly characterized, compared with auditory and language perception abilities in particular (Andrews & Fitzgerald, 1994; Benavides-Varela et al., 2011). This may be partly explained by the greater difficulty to generate tactile stimuli that are both standardized and appropriate for such young subjects.

A few studies described neonatal haptic perception, using the grasping behavior and habituation paradigm. They showed that term newborns discriminate objects they hold on the basis of substance (Rochat, 1987), texture (Molina & Jouen, 1998), and weight (Hernandez-Reif, Field, Diego, & Largie, 2001). A recent study also described manual discrimination of shapes in preterm neonates as young as 33 weeks of gestational age (wGA) (Lejeune et al., 2010). However, haptic perception integrates tactile, motor and proprioceptive information. This active touch is thus very different from strictly tactile perception (Gibson, 1962).

Passive tactile stimulation, not initiated by the neonate but received by her, involving all tactile stimulation which did not involve haptic perception, constitutes the major part of tactile stimulation received at that age (Als, 1986). It includes caressing, patting, rocking, and all acts of care. How newborns perceive these tactile stimuli has received little experimental attention, with the exception of perioral and mouth stimulations in the context of nutrition. For instance, Moreau, Helfgott, Weinstein, and Milner (1978) showed that newborns aged 24–72 h, when stimulated on one side of the mouth, turn their head toward the stimulated side, a behavior known as the rooting reflex. Outside this context, passive tactile perception has been studied mainly through habituation paradigms, that have been used for decades to study perception and memory in the human infant (Rankin et al., 2009; Snyder & Keil, 2008).

Habituation is the simplest form of learning, and one of the primary processes used to assess neurological integrity in premature and term neonates and infants (Leader, Baillie, Martin, & Vermeulen, 1982). It allows the organism to preserve its resources when an innocuous stimulus is frequent (Thompson & Spencer, 1966), which is crucial for newborns. Habituation is the decrease of some aspect of the orienting response across repeated stimuli. The orienting response directs the subject's attention toward stimuli in the environment (Barry, 2009). It involves behavioral components such as movement, for example, in newborns in the case of tactile stimulation (puff of air, caress) made on the forearm (Humphrey, Humphrey, & Muir, 1994) or the ear (Kisilevsky & Muir, 1984) as well as physiological components such as heart beat changes (Fearon, Hains, Muir, & Kisilevsky, 2002) or electrodermal activity (Hellerud & Storm, 2002). Recently, behavioral components of orienting were linked to neural activity (EEG-measured) induced by a visual stimulus (digitized color photographs of faces) in 6-month-old infants. The authors argued that the habituating effect of the repetition on behavioral orienting responses was sustained by neural repetition suppression (Snyder & Keil, 2008). The relationship between behavioral habituation and neural repetition suppression is receiving increasing attention (Nordt, Hoehl, & Weigelt, 2016).

Moreover, Kisilevsky and Muir (1984) showed that habituation and dishabituation of behavioral orienting response to a repeated tactile stimulus is possible in newborn infants and thus that habituation paradigm commonly used in infancy studies can be extended to the tactile modality in newborn infants. The gestational age at which human fetuses first display behavioral orienting responses to a vibrotactile stimulus applied on the mother's abdomen ranges from 22 to 30 weeks (Leader et al., 1982), and fetuses aged 28–37 weeks display habituation to repeated vibrotactile stimuli (Madison et al., 1986). Neonates born at 33 wGA and tested at 5 weeks of life (term equivalent) are capable of behavioral habituation to a repeated tactile stimulus (2.5 s long filament stroke applied five times with 30 s interstimulus intervals) on the lower abdomen (Rose, Schmidt, & Bridger, 1976). Differences in responses to tactile stimulation between preterm and full-term neonates were reported by Rose et al. (1976) and thereafter confirmed by Field, Dempsey, Hatch, Ting, and Clifton (1979) using a similar procedure. They observed that the repetition of tactile stimuli resulted in a decrement of cardiac and behavioral orienting responses in full-term neonates, while preterm infants only showed a decrease of behavioral responses (scored on a movement scale ranging from 0 = *no movement* to 4 = *limbs movements*). More recently, Fearon, Hains, Muir, and Kisilevsky (2002) showed an increasing correlation between cardiac acceleration and body movements (scored on a 0–4 movement scale), induced by repeated tactile stimuli (eight 4 s long forearm stroke with 30 s interstimulus intervals) between 30 and 40 wGA. Therefore, the gradual maturation of physiological and motor systems may produce various forms of responses to tactile stimuli at different ages.

During their hospital stay, preterm neonates are exposed to constant, non-ecological tactile stimulation, at the most critical time of growth of their nervous system (Rabinowicz, de Courten-Myers, Petetot, Xi, & de los Reyes, 1996). The NICU sensory environment acts upon this immature nervous system to produce responses that are different from what both *in utero* fetuses, and full-term neonates in an ecological context, may produce. Animal and human studies have shown how maladapted sensory inputs can affect the development of brain structure and function, as well as the infant's behavior (Als et al., 2004). These studies mostly focused on specific but frequent stimuli in Neonatology units: painful care procedures. They provided evidence that repeated painful experiences lead to changes in the thresholds and perception of pain in these patients (Lidow, 2002; Mitchell & Boss, 2002). Preterm infants are, at term-equivalent age, more sensitive to pain (Slater et al., 2010). Moreover, this increased sensitivity to somatic pain is found later among school-aged children and adolescents who were born preterm (Buskila et al., 2003; Hermann, Hohmeister, Demirakça, Zohsel, & Flor, 2006; Hohmeister, Demirakça, Zohsel, Flor, & Hermann, 2009; Hohmeister et al., 2010). Invasive procedures associated with routine care also contribute to changes in stress response systems (Grunau, Holsti, & Peters, 2006) and may lead to permanent alterations in other sensory systems (Berardi, Pizzorusso, & Maffei, 2000). Although Fabrizi et al. (2011) showed that the differentiation of specific neuronal responses to painful vs. innocuous tactile stimuli in the somatosensory cortex appeared around 35 wGA,

noxious stimuli produce stronger hemodynamic responses in the somatosensory cortex than innocuous tactile stimuli, as soon as 28 wGA (Bartocci, Bergqvist, Lagercrantz, & Anand, 2006). This suggests that these stimuli are perceived as having different intensities early on, and this is sufficient for sensitization and global processing alterations. However, and according to the Interactive Specialization Theory (Johnson, 2011), behavior is the produce of biological substrate and sensory environment interactions and involves that sensory experience that is specific to premature neonates in the NICU, like the frequent painful tactile stimuli associated with care, may lead to specific tactile processing and responses.

According to Als's Synactive theory (Als, 1986), any inadequate (in quantity or quality) or disorganized stimulation will cause a defensive or withdrawal reaction from the neonate. It is, therefore, necessary to propose sensory experiences when the corresponding sensory system is able to process this specific stimulus (Feldman, 2002) and allow the neonate to play with his approach and avoidance systems, allowing stabilization of the five systems necessary for its development. Proposing adequate stimulation is only possible if we first characterize the sensory abilities of preterm newborns. This characterization is urgent as recent data show that children born prematurely frequently develop atypical sensory profiles, especially in the auditory, vestibular, and tactile modalities (Crozier et al., 2016; Eeles et al., 2013; Wickremasinghe et al., 2013). Besides, developmental disorders observed in this population led several authors to suggest a crucial role of touch in early human brain development and its pathologies (Barnard, Brazelton, & Berry, 1990; Lejeune & Gentaz, 2013). The etiology of these neurodevelopmental disorders remains unclear but somatosensory processing plays a central role in the development of social behavior, communication, and motor abilities (Cascio, 2010). It is, therefore, essential to explore the relationships between prematurity, atypical somatosensory processing and neurodevelopment. The first step is to characterize the early development of tactile perception and cognition.

The present study investigates passive tactile perception and cognition in preterm neonates. We measured manual orienting responses (i.e., limb motor activity) during passive tactile stimulation of preterm infants' hand and forearm, during a habituation and dishabituation paradigm, the dishabituation being either a location change or a pause in the stimulation sequence. Manual orienting responses refers to orienting responses of the forearm, hand and fingers, in others words, manual orienting is motor activity of the limb after stimulation.

Our aims were to provide evidence of manual orienting and habituation in preterm neonates, to describe behavioral signs of fine tactile spatial discrimination abilities by showing that these newborns discriminate two points of tactile stimulation of the limb, and to evaluate the effect of the number of painful procedures experienced on these abilities. We hypothesized that preterm neonates would display reduced orienting as we repeated the stimulus during *familiarization*, i.e., habituate, and increased orienting when we presented the familiar stimulus after a dishabituating stimulus (location change) but not after a pause. We did not have a priori assumption

about the response to the location change itself, a differential response regardless of its direction being sufficient to show discrimination (Turk-Browne, Scholl, & Chun, 2008). Moreover, when using a habituation and dishabituation paradigm, the dishabituation stimulus by itself need not even trigger a response on its own (Rankin et al., 2009). Finally, we hypothesized that the number of painful experiences would correlate with orienting activity levels, either positively in the case of sensitization or negatively in the case of global threshold increase.

## 2 | METHODS

The study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki, and approved by the regional ethics committee (CPP Nord-Ouest III, Caen, France). Participants were included after we obtained approval from their neonatologist and informed consent from the parents.

### 2.1 | Participants

We recruited 74 preterm neonates in the neonatal intensive care unit of the University Hospital of Caen, France. To be included in the study, all infants had to be born between 32 weeks + 0 day and 34 weeks + 6 days of gestational age (GA). Were excluded from the study neonates with an invasive respiratory assistance (i.e., ventilation on an intubation probe), a neurological disease (intraventricular hemorrhage grade 3 or 4, periventricular leukomalacia, or any other brain structure alteration) assessed by transfontanelar echography, a viral infection (respiratory syncytial virus, rotavirus), a patent bacterial infection (C-reactive protein concentration >20 mg/L), and an ongoing sedation (Fentanyl, Midazolam, Ketamine) during the 48 h preceding the day of the measurement.

All participants had an APGAR score between 7 and 10 at 5 min, except one who scored 6 and increased afterwards (9 at 10 min).

Ten participants were transferred to another hospital before the measurement, two did not meet inclusion criteria the day of the measurement, and one could not be analyzed because of video file corruption. The final sample consisted of 61 preterm neonates (30 girls), randomly distributed into three experimental groups of 21, 20, and 20 subjects (groups 1, 2, and 3, respectively). Table 1 presents detailed participants' information.

### 2.2 | Acquisition protocol

We performed one measurement on each participant, at 35 weeks of corrected GA ( $SD = 0.12$ ,  $min = 34.71$ ,  $max = 35.43$ ), at the infants' bedside in their own room, during the first sleep period (Prechtl, 1974) following a feeding. Vigilance stages are differentiated by the variability of the cardiac and respiratory rhythms given by the monitor (Dreyfus-Brisac, 1970) and by the behavioral observation of the child (Prechtl, 1974). These observations were carried out in real time by the experimenter. The first sleep cycle allows sensory information

**TABLE 1** Participants' characteristics (mean [SD] range)

	All participants, N = 61	Group 1, N = 20	Group 2, N = 21	Group 3, N = 20	Statistics	
					F (2-58)	p
Gestational age at birth (weeks)	33.53 (0.80) 32–34.85	33.57 (0.78) 32–34.85	33.27 (0.84) 32–34.71	33.77 (0.71) 32.14–34.85	2.1	0.13
Birth weight (g)	1886.33 (384.85) 930–2570	1893 (362.08) 1240–2570	1842.38 (389.56) 1300–2510	1927.90 (417.55) 930–2490	0.34	0.74
Chronological age at measurement (days)	10.65 (5.26) 2–21	10.7 (5.08) 3–21	12.33 (5.69) 4–21	8.74 (4.51) 2–20	2.39	0.1
Corrected gestational age at measurement (weeks)	35.03 (0.12) 34.71–35.43	35.05 (0.10) 35–35.28	35.03 (0.15) 34.71–35.43	35.02 (0.10) 34.85–35.28	0	0.73
Number of painful events recorded	27.2 (18.12) 6–103	28.45 (15.63) 13–61	27.86 (17.14) 6–76	25.15 (22.04) 6–103	0.04	0.96
Number of intrauterine growth restriction	23	7	10	6	0.7	0.5
Number of males/females	31/30	12/8	11/10	08/12	0.79	0.45

processing (Fifer et al., 2010) and behavioral responses to tactile stimulation (Rose, Schmidt, & Bridger, 1978; Tarullo, Balsam, & Fifer, 2011).

### 2.2.1 | Stimuli

We placed a coin vibrator (VPM2 at 200 Hz, from Solarbotics Ltd., Calgary, Alberta, Canada) on the right hand palm (all three groups) and forearm of the participant (groups 1 and 2) and secured them using tubular elastic net bandage (Surgifix®) (Figure 1). Vibrators were controlled from a laptop computer outside of the incubator or crib, using home-made electronic interface and Matlab® program (The Mathworks, Inc., Natick, MA). After a few minutes for the participants



**FIGURE 1** Vibrators set-up on a participant. Vibrators placed on the right hand palm and forearm of the participant, secured by tubular elastic net bandage.

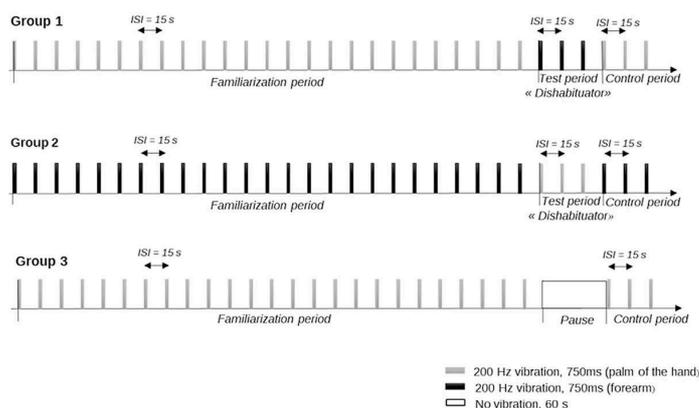
to settle with the material on their limb, they were presented with a fixed trials habituation and dishabituation procedure (Figure 2). *Familiarization* was composed of 25 repetitions of the vibrotactile stimulus (750 ms long vibration, 15 s interstimulus intervals [ISI]) in one location (palm of the hand for groups 1 and 3, forearm for group 2). The stimulus duration was selected to be close to the duration of ecological stimulus such as a short caress, yet short enough to limit overlap between stimulation and response.

A study by Bremner, Mareschal, Llyod-Fox, and Spence (2008) used 8-s ISI and showed that infants aged between 6.5 and 10 months display manual orienting responses to a vibrotactile stimulus within 4–5 s after the stimulus. Preterm neonates have a slower nervous system and less muscular strength; therefore, the ISI was extended to 15 s to be able to measure their full manual orienting responses.

*Familiarization* was followed by a *test* consisting in three vibrations on the alternate location in groups 1 and 2, or a pause of equivalent duration (1 min) in group 3 which served as a “control” test period. Finally, in the *post-test control* period, we presented the original stimulus three times again, for all groups. The program saved for each participant a text file listing stimuli locations and Central Processing Unit (CPU) times of onsets.

### 2.2.2 | Clinical data

Clinical data were recorded the day of measurement in the participant's medical records: sex, gestational age and weight at birth, chronological age, and corrected gestational age at the time of measurement. We also recorded the presence or absence of intra uterine growth restriction, and noxious experience. Noxious experience was quantified as the number of events recorded in each participant's medical records from birth to the time of measurement. The medical record is filled out by the nurse or physician every time a caregiving act is performed, at any time of the day or night, including



**FIGURE 2** Schema of the fixed trials habituation and dishabituation procedure by group. The procedure is composed of three periods: *Familiarization* (25 repetitions of the vibrotactile stimulus, 750 ms long, 15 s interstimulus intervals) in one location (palm of the hand for groups 1 and 3, forearm for group 2), *Test* (i.e., Dishabituator) (three vibrations on the alternate location in groups 1 and 2), or a pause of equivalent duration (1 min, in group 3), and *Control* (three vibrations on the original location, for all groups).

weekends and holidays. We included all caregiving acts usually taken into account in studies of neonatal pain (see Bartocci et al., 2006; Carbajal et al., 2008; Fabrizi et al., 2011). These are all acts involving skin breaking, such as blood pricks and intravenous drip insertion, and acts reported as painful or uncomfortable by adults and children, like tracheal or nasal aspiration.

Maternal history (such as psychotropic medication) was also recorded.

### 2.2.3 | Behavioral data

Two high-definition video cameras filmed the infant's right upper limb, head, and torso. Except for the placement of the bandage and vibrators on the right upper limb, the infants were neither manipulated nor displaced during the study. When the parents were present, they did not speak or come close to the neonate during acquisition. Video images were time stamped with CPU time using WebcamXP 5 software.

Two independent coders, who were blind to stimuli timing and groups, coded the videos using The observer XT<sup>®</sup> software (Noldus, Wageningen, the Netherlands). We coded the onsets and ends of movements of the fingers, wrist, and elbow of the stimulated limb, as well as global movements involving the stimulated limb (e.g., stretching). Only the active part of a movement (involving muscle contraction) was coded; subsequent relaxation was not considered part of the response. Coder 1 coded all the participants, coder 2 coded the first 17 participants. Inter-observer reliability was calculated on double-coded videos, Cohen's kappa shows a strong agreement between the two coders: Kappa = 0.78 ( $p < 0.001$ ), IC = 81.44% (0.5;1). Coded data were exported to Matlab<sup>®</sup> (The MathWorks, Inc.) and a home-made program was used to extract the number of movements beginning after each stimulus, the total duration of movement after each stimulus, and the latency for the apparition of the first movement after each stimulus. Movements of the stimulated limb that started during a

global movement (e.g., whole-body stretching or startles) were not exported and not considered in statistical analysis.

For each subject, we transformed the values of the three dependent variables (*absolute number of movements* beginning after each stimulus, *total duration of movement* after each stimulus, and *latency for the apparition of the first movement* after each stimulus) into relative values by subtracting their mean and dividing them by their standard deviation.

Then we applied log-transformation to obtain a skewness value of approximately zero.

### 2.3 | Preliminary analysis

The three dependent variables (*absolute number of movements* beginning after each stimulus, *total duration of movement* after each stimulus, and *latency for the apparition of the first movement* after each stimulus) were first analyzed independently. Because these three variables are components of the same phenomenon, motor activity after a stimulus (orienting), we subsequently summed them into an orienting score, that is a single variable integrating the three aspects of the response. Thus, the orienting score reflects motor activity by taking into account how fast after stimulation the subject moves, how much and how long he moves.

### 2.4 | Analysis

We first investigated the effect of the group on the orienting response during the three experimental periods (*Familiarization*, *Test*, *Control*) using an analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements. Then, we continued with a modeling approach. The data set is of longitudinal structure, with two principal effects present: the evolution during stimulus repetition, and the three experimental periods. Linear mixed-effects models were used to examine these effects: in order to evaluate which model is most appropriate for the data, we considered

various model specifications and compared them with the model selection criteria Akaike Information Criterion (AIC), Bayesian Information Criterion BIC, and Likelihood Ratio Tests following Pinheiro and Bates (2000). Then, we performed post hoc-like comparisons between stimuli 25 and 26 (last familiarization vs. first test) and between stimuli 28 and 29 (last test vs. first control). Although stimuli 26, 27, and 28 were not presented in group 3, we coded the pause in 15 s segments to obtain the subject's reaction to the absence of stimuli 26, 27, and 28. We compared scores at the beginning of the *Test* pause with scores of the last *Familiarization* stimulus, and scores at the end of the *Test* pause with scores of the first *Control* stimulus. Finally, we investigated the effect of clinical factors: *gestational age at birth*, *weight at birth*, *number of painful events*, at pivotal moments of the stimulation protocol: stimuli 1 (first familiarization), 13 (middle of familiarization), 25 (last familiarization), 26 (first test), and 29 (first control). Statistical analyses were carried out using the software R 3.1.2 (www.r-project.org) and an  $\alpha$  level below 0.05 was considered significant for all tests.

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Preliminary analysis

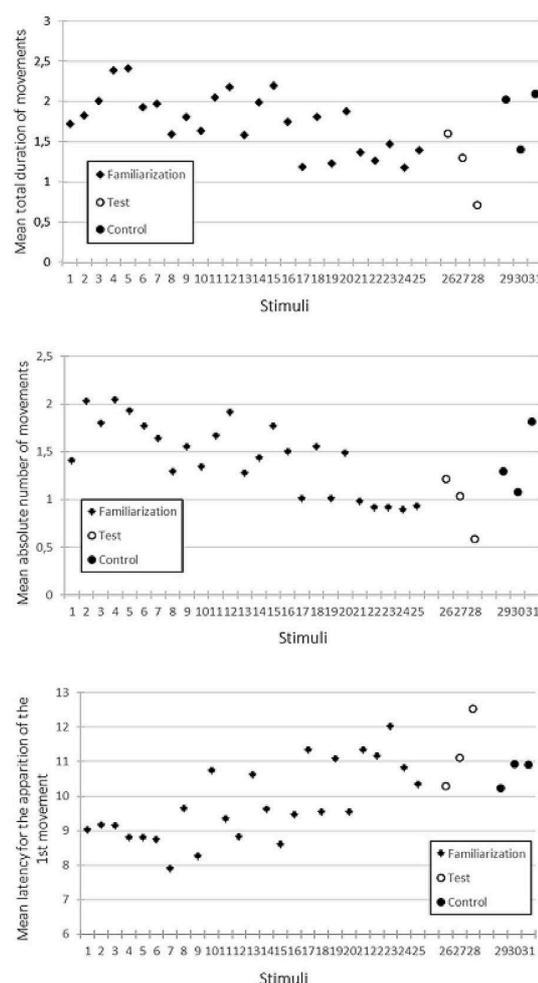
Figure 3 shows the evolution of each dependent variable: *absolute number of movements* beginning after each stimulus, *total duration of movement* after each stimulus, and *latency for the apparition of the first movement* after each stimulus. We found that they were strongly correlated (Table 2), therefore, analyzing them independently would require multiple redundant comparisons and increase the risk of type I error. Therefore, all subsequent results were obtained on the orienting score.

#### 3.2 | Effect of the group

Figure 4 shows the mean orienting score for each group at each stimulus. There was no statistically significant difference between groups. We performed an ANOVA for repeated measurements, separately for each of the three experimental periods (*Familiarization*, *Test*, and *Control*), with the group as a factor, which did not reveal any effect of the group (*Familiarization*,  $F(2;58) = 0.91$ ,  $p = 0.406$ ; *Test*,  $F(2;58) = 0.41$ ,  $p = 0.661$ ; *Control*,  $F(2;58) = 0.02$ ,  $p = 0.974$ ). An ANOVA for repeated measurements across all periods and trials with the group as a factor did not find any effect of the group ( $F(2;58) = 0.56$ ,  $p = 0.57$ ). Therefore, the three groups were pooled and the group was not considered a factor in subsequent analyses.

#### 3.3 | Effect of stimulus repetition and experimental periods

Figure 5 shows the mean orienting score for pooled groups at each stimulus. Table 3 shows the different model numbers and specifications, and reports the corresponding AIC and BIC. Both criteria are model selection criteria, working in similar ways. They penalize the



**FIGURE 3** Evolution of the three dependent variables during the three periods, groups pooled. Stimuli 1–25: *Familiarization*; stimuli 26–28: *Test*; stimuli 29–31: *Control*.

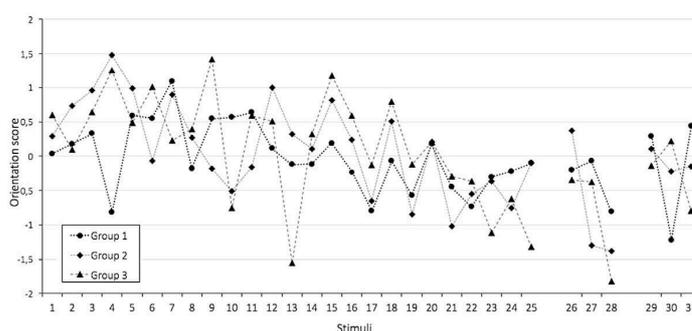
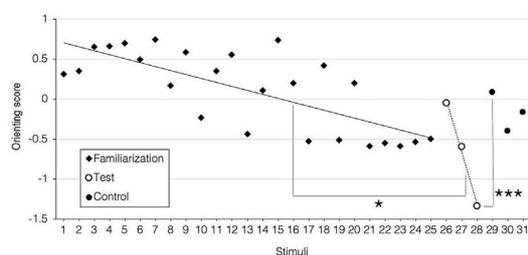
goodness of fit of a model (measured in terms of log-likelihood) by its complexity (measured by the number of parameters). All models were estimated by maximization of the log-likelihood. When comparing two models, lower values of AIC and BIC, respectively, indicate the preferred model. The first model has a constant intercept only ( $m_0$ , the so-called null model). Then, we added the “repetition” variable ( $m_1$ ) and “period” variable ( $m_2$ ), respectively, in a univariate setting. Subsequently, the model was extended by allowing both variables to enter the model simultaneously: additive, i.e., without interaction ( $m_3$ , different intercepts by period but common slope), with interaction effect only in the slope ( $m_4$ , different slopes by period but common intercept), and with full interaction ( $m_5$ , different intercepts and slopes by group). It may be noted that we also investigated if inclusion of a group effect as covariate would affect the results. This was not the case, which confirms the results of the preliminary ANOVA.

We considered an additional simplified model ( $m_{5s}$ ) for which *Familiarization* and *Control* periods possess a common intercept, while

**TABLE 2** Pearson's correlation coefficient  $r$  between the three dependent variables (*absolute number of movements* beginning after each stimulus, *total duration of movement* after each stimulus, and *latency for the apparition of the first movement* after each stimulus)

Dependent variables	Total duration of movements	Absolute number of movement	latency for the apparition of the first movement
Total duration of movements	–	0.91***	–0.79***
Absolute number of movement	0.91***	–	–0.82***
Latency for the apparition of the first movement	–0.79***	–0.82***	–

Asterisks indicate statistical significance.

**FIGURE 4** Evolution of the orienting during the three periods, by group. Stimuli 1–25: *Familiarization*; stimuli 26–28: *Test*; stimuli 29–31: *Control*. Circles: group 1; squares: group 2; triangles: group 3.**FIGURE 5** Evolution of the orienting score during the three periods, groups pooled. Black squares: *Familiarization*; white circles: *Test*; black circles: *Control*. Trend lines for *Familiarization* and *Test* periods are represented according to the  $m_{5s}$  model parameters. Stars indicate statistically significant differences between *Familiarization* and *Test* model slopes, and between last *Test* and first *Control* stimuli.

the intercept of the *Test* period is different from the two other periods. In addition, a non-zero slope is only present during *Familiarization* and *Test* periods. Note that we transformed the repetition effect by a period-specific linear shift, such that the intercept values correspond to the middle of the respective period. Both AIC and BIC reported in Table 3 select  $m_{5s}$  as preferred model. Table 4 shows those models from Table 3 which are subject to a maximal gain in terms of log-likelihood for the smallest number of parameters added. It also supports the choice of  $m_{5s}$  by means of an LRT, as shown in the last column of the table. Table 5 presents the estimated parameters of the

preferred model. The estimates were obtained by re-fitting the final model  $m_{5s}$  via maximization of the restricted log-likelihood (REML, for a more precise estimation of the within- and between-subject variability). The estimates reveal a significant difference between the estimated intercepts of the *Familiarization* and *Control* periods compared to the *Test*. Moreover, the slope during the *Test* is significantly steeper than that of the *Familiarization*.

Subsequently, we performed Student's  $t$ -tests to compare orienting scores between stimuli 25 and 26 (last familiarization vs. first test) and between stimuli 28 and 29 (last test vs. first control) as post-hoc tests. No significant difference was found between stimuli 25 and 26 ( $t(60) = -1.12$ ,  $p = 0.268$ ), however, a highly significant difference was found between stimuli 28 and 29 ( $t(60) = -3.24$ ,  $p = 0.001$ ). Figure 6 shows the mean orienting score for pooled groups 1 and 2 and group 3 during the *Test* and *Control* periods.

### 3.4 | Effect of clinical factors

Effects of clinical factors were tested at pivotal moments of the stimulation protocol: stimuli 1 (first familiarization), 13 (middle of familiarization), 25 (last familiarization), 26 (first test), and 29 (first control). Table 6 presents Pearson's correlation coefficient  $r$  between the orienting score at each of these stimuli and gestational age at birth, weight at birth, and the number of painful experiences. We found a significant negative correlation between the orienting score and gestational age at birth ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.007$ ) only at stimulus 13. We

**TABLE 3** Different models numbers and specifications and corresponding number of degrees of freedom (df), Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC), and log-likelihood (logLik)

Model number	Model specification	df	AIC	BIC	logLik
m <sub>0</sub>	Intercept: constant Slope: -	4	9218,37	9240,55	-4605.18
m <sub>1</sub>	Intercept: constant Slope: repetition effect	5	9199,22	9226,94	-4594.61
m <sub>2</sub>	Intercept: period effect Slope: -	6	9213,90	9247,17	-4600.95
m <sub>3</sub>	Intercept: period effect Slope: repetition effect	7	9196,68	9235,50	-4591.34
m <sub>4</sub>	Intercept: constant Slope: repetition effect, period effect	7	9196,74	9235,56	-4591.37
m <sub>5</sub>	Intercept: period effect Slope: repetition effect, period effect	9	9194,32	9244,23	-4588.16
m <sub>5s</sub>	Intercept: Familiarization and Control vs. Test Slope: varying repetition effect in Familiarization and Test, none in Control	7	9191,56	9230,37	-4588.78

**TABLE 4** Model selection

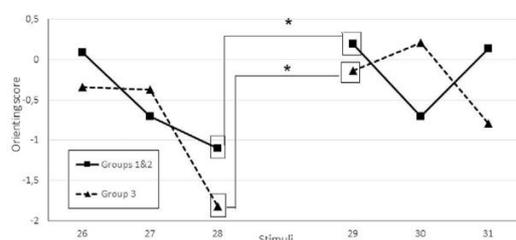
Model number	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
1. m <sub>0</sub>	4	9218.37	9240.55	-4605.18			
2. m <sub>3</sub>	5	9199.22	9226.94	-4594.61	m <sub>0</sub> vs. m <sub>3</sub>	21.15	<.0001
3. m <sub>5s</sub>	7	9191.56	9230.37	-4588.78	m <sub>3</sub> vs. m <sub>5s</sub>	11.66	0.0029

Columns from left to right: model name, number of degrees of freedom (df) of the model, Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC), log-likelihood (logLik), models tested by a Likelihood Ratio Test (LRT) (Test), statistic of the LRT (L.Ratio), p-value of the LRT.

**TABLE 5** Parameters of the best model fitted to the orienting score

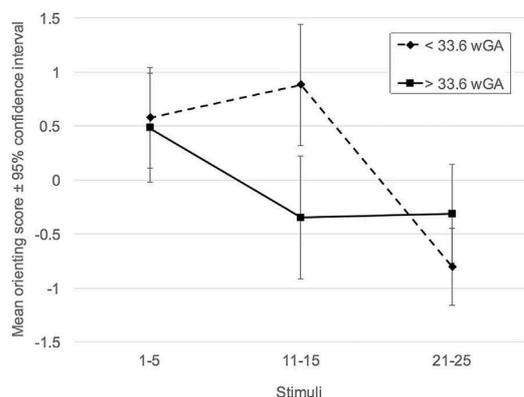
Parameters of the best model	Value	SD	t-value	p-value
Intercept:				
Familiarization and Control periods	0.073	0.0818	0.897	0.3701
ΔTest period	-0.743	0.2408	-3.084	0.0021
Slope:				
Repetition effect on Familiarization and Test periods	-0.048	0.0119	-4.081	0.0000
ΔRepetition effect on Test period	-0.596	0.2445	-2.438	0.0149

Columns from left to right: name of the parameter, estimated parameter value, standard deviation of the estimate (SD), resulting t-, and p-value.

**FIGURE 6** Orienting score during the Test and Control periods, depending on groups. Stimuli 26–28: Test; stimuli 29–31: Control. Continuous line: groups 1 and 2 (three vibrations on the alternate location during the Test period); Dotted line: group 3 (pause of equivalent duration: 1 min, during the Test period). Stars indicate statistically significant differences between last Test and first Control stimuli.

also found a significant negative correlation between the orienting score and weight at birth only at stimulus 13 ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.008$ ). Finally, we found a significant positive correlation between the orienting score and the number of painful experiences, still only at stimulus 13 ( $r = 0.26$ ,  $p = 0.041$ ). It is worth noting that these three factors are of course themselves strongly correlated: neonates who were born at a smaller gestational age had a lower birth weight ( $r = 0.51$ ,  $p < 0.0001$ ), and experienced more painful events ( $r = -0.64$ ,  $p = <0.00001$ ). Figure 7 illustrates the effect of the gestational age at birth on the mean orienting score at the beginning (stimuli 1–5), middle (stimuli 11–15), and end (stimuli 21–25) of Familiarization.

We finally investigated the effect of sex on the orienting score. We performed an ANOVA for repeated measurements separately for each of the three experimental periods (Familiarization, Test, and Control),



**FIGURE 7** Mean orienting scores  $\pm 95\%$  confidence interval at the beginning, middle and end of *Familiarization*, depending on gestational age at birth. This figure was obtained by dividing the subjects in two groups depending on their gestational age at birth (median-split). Beginning of *Familiarization*: stimuli 1–5; middle: stimuli 11–15; end: stimuli 21–25. Solid line: subjects born before 33.57 wGA; dotted line: subjects born after 33.57 wGA.

with the sex as a factor. We did not find any effect of the sex (*Familiarization*,  $F(1;59) = 0.26$ ,  $p = 0.614$ ; *Test*,  $F(1;59) = 0.002$ ,  $p = 0.956$ ; *Control*,  $F(1;59) = 0.48$ ,  $p = 0.489$ ).

## 4 | DISCUSSION

There is a lack of recent and in-depth investigation of behavioral orienting in neonates in a passive and non-nutritive context, especially in preterm newborns who are particularly exposed to this kind of stimuli. This study takes the initial observations of Rose et al. (1976), Field et al. (1979), and Fearon et al. (2002) further, using a higher number of a more precisely timed familiarization stimulus, and three different stimulation sequences. This protocol provides insights on several aspects of the perception of repeated tactile stimuli by premature neonates.

### 4.1 | Manual orienting responses and habituation

We show that preterm newborns aged 35 weeks of corrected GA display manual orienting responses to a short vibrotactile stimulus. The reduction in motor activity in the course of familiarization

cannot be attributed to fatigue, since a significant dishabituation was observed in the *Control* period following the *Test* period as evidenced by the significant increase in orienting score to the familiar stimulation (stimulus 29, compared with stimulus 28). Besides, the 15-s interval used in this study exceeds the limits of sensory memory trace (1.5 s in the auditory cortex of term newborns (Cheour et al., 2002), 1.2 s in the somatosensory cortex of adults (Harris, Miniussi, Harris, & Diamond, 2002)), ensuring that retention of the familiar stimulus (i.e., Habituation) observed in preterm neonates relies on memory representations instead of sensory traces (Benavides-Varela et al., 2011).

Moreover, habituation was observed regardless of stimulus location (palm or forearm), confirmed by the absence of a group effect on the orienting response to the *Familiarization* period. Therefore, our results do not support a lower sensitivity or habituation ability of the forearm compared with the hand, as may be the case in adults (Ackerley, Carlsson, Wester, Olausson, & Backlund Wasling, 2014). This may be due to interindividual variability concealing smaller between groups differences. Alternatively, it could be explained in the frame of the Interactive Specialisation Theory (Johnson, 2011), considering that at such a young age there is not a strong specialization of the hands as the primary tactile area of the limb and that other areas of a neonate's body may be as sensitive or capable of habituating to tactile stimuli as the hand or the mouth. This is an important possibility, because we tend to consider the mouth and cheeks as primary tactile areas in newborns, and little thought has been given to other areas except in the infant massage literature (Chhugani & Sarkar, 2014; Harrison, 2001).

### 4.2 | Effect of clinical factors on habituation

We did not find a global effect of clinical factors on orienting scores, but we observed an effect specific to the habituation pattern. Neonates born at a smaller gestational age, smaller birth weight, and having experienced more painful procedures, show higher orienting scores after 13 stimulus repetitions whereas there is no effect at the beginning or the end of the *Familiarization*. This delayed response decrease may be explained by a slower formation of the internal representation of the familiar stimulus by our subjects who were born more premature. Indeed, several authors have proposed that the number of repetitions required to reach habituation is related to the quality of the internal representation of the repeated stimuli formed in the central nervous system (Nakano, Watanabe, Homae, & Taga, 2009;

**TABLE 6** Pearson's correlation coefficient  $r$  between the orienting score and clinical factors at pivotal stimuli

Stimulus number	1	13	25	26	29
Gestational age at birth	0.02	-0.33**	0.16	0.001	0.07
Weight at birth	0.13	-0.33**	0.23	0.03	0.16
Painful events number	0.042	0.26*	-0.12	0.03	-0.10

Asterisks indicate statistical significance.

Turk-Browne, Scholl & Chun, 2008). The Bayesian coding hypothesis postulates that the brain infers an internal model of the outside world from sensory inputs, model that is used to create expectations on subsequent inputs (Knill et al., 2004). The predictive coding model of this hypothesis proposes that the brain continuously produces such expectations and compares them with inputs. A new, unexpected input generates a surprise or error signal and response enhancement; conversely, an expected stimulus will lead to repetition suppression, the neural analog of behavioral habituation (Grotheer & Kovács, 2016). Recently, Nordt, Hoehl, and Weigelt (2016) emphasized that repetition suppression only appears when a stable representation of the stimulus has been formed, and that the number of repetitions needed for this may vary with the subject's developmental level or pathology. It is therefore plausible that our younger subjects require more repetitions for habituation, as pointed out by some researchers in habituation studies in preterm infants (Bonin, Pomerleau, & Malcuit, 1998; Rose, 1983; Rose, Feldman, & Jankowski, 2002; van de Weijer-Bergsma, Wijnroks, & Jongmans, 2008). An alternative explanation is that the higher number of painful procedures experienced by these subjects leads to an over specialization in pain processing of the somatosensory cortex, at the expense of innocuous stimuli processing. This hypothesis is consistent with the Interactive Specialisation Theory (Johnson, 2011), and with experimental data showing independence of tactile and pain sensitization in preterm neonates (Slater et al., 2010). The gestational age and pain experience being correlated, we cannot distinguish their effects, and it is likely that the two factors add up or interact, resulting in this delayed habituation.

#### 4.3 | Spatial discrimination

Although we could not find statistical difference between the three groups, the *Test* period was different in the first two groups (location change) compared to the third group (pause). Thus, they rely on different mechanisms, one being spatial discrimination, the other being temporal perception. The dishabituation observed in the *Control* phase indicates that subjects of the first two groups discriminate between the two stimulated locations on the limb, that are only around 5 cm apart. This finding reveals fine tactile discrimination abilities in preterm neonates in the context of passive tactile stimulation, without the haptic component that was involved in the study by Lejeune et al. (2010).

#### 4.4 | Temporal perception

The absence of a group effect on the orienting response to the first control stimulus (29), as well as the significant difference between stimuli 28 and 29 in group 3, shows that subjects of the third group perceive the longer interstimulus interval and this violation of temporal regularity acts as a dishabituator. Since numerous studies provided evidence of long-lasting recognition memory in fetuses and newborns (for example: Benavides-Varela et al., 2011; deRegnier, Wewerka, Georgieff, Mattia, & Nelson, 2002), this dishabituation cannot be attributed to a failure to remember the familiar stimulus after 1 min.

This perception of interstimulus interval change by preterm neonates is a particularly important finding that we did not expect and that, to our knowledge, has never been reported before at such a young age. Thus, the rhythm perception already highlighted during the perinatal period seems possible even in preterm infants (Provasi, Anderson, & Barbu-Roth, 2014). So far, the study of temporal information processing abilities in the human neonate has been mainly conducted in the auditory modality, due to the fundamental role of timing in oral language acquisition (Otte et al., 2013) and the global overrepresentation of auditory studies in the field of infant cognitive neuroscience. Otte et al. (2013), investigating the ability of 2-month-old infants to discriminate auditory stimuli presented with different interstimulus intervals, showed that they are already capable of detecting a deviation as small as 200 ms. Basirat, Dehaene, and Dehaene-Lambertz (2014) showed that 3-month-old infants process novelty in a time sequence, the violation of a local expectation producing an auditory mismatch negativity. Finally, term newborns were shown to process the time interval between two auditory stimuli (Håden, Honing, & Winkler, 2012) and spontaneously group elements of an acoustic sequence according to their temporal proximity (Stefanics et al., 2007). The fact that premature infants in our study perceived a violation of temporal regularity in the stimulation sequence indicates that the ability to process temporal information emerges prenatally across multiple modalities, possibly fostered by the temporal structure of the uterine sensory environment: the mother's sleep/wake and feeding cycles, her walk, heart beat and respiratory cycle as well as external stimuli perceived *in utero* such as dancing or conversations (Coster, Wolfs, & Courtois, 2007). Depending on the modality, the frequency range that can be perceived is probably different, faster for auditory and slower for tactile and vestibular in particular (Kosonen & Raisamo, 2006; Recanzone, 2003). Time interval perception is central to human cognition (Zakay & Block, 1997). The ability to identify temporal structures in the environment, and use them to form predictions, is an essential function of the human brain, making sense of the environmental changes and allowing us to optimize the use of our attentional, memory and motor resources (Schwartz & Kotz, 2013). These predictions also underlie the micro and macro levels of social interaction (Addyman et al., 2011).

Future studies are needed to further investigate the emergence of tactile and temporal processing abilities in premature neonates, who are exposed to an artificial environment where tactile stimulations are numerous and often maladapted or painful, as well as lacking the temporal structure of a natural, social environment (Als, 1986). Children who were born premature have a three- to fourfold increased risk of neurodevelopmental disorders such as Autism Spectrum Disorder (ASD) (Leavey, Zwaigenbaum, Heavner, & Burstyn, 2013), Attention Deficit Hyperactivity disorder (ADHD) (Lindström, Lindblad, & Hjern, 2011) as well as educational and social impairments (Bhutta et al., 2002; Johnson & Marlow, 2011; Larroque, Delobel, Arnaud, & Marchand, 2008). These risks are inversely proportional to the gestational age at birth. In these neurodevelopmental disorders, atypical tactile information processing is commonly reported, involving impairments in filtering or habituating to tactile input (Puts, Wodka,

Tommerdahl, Mostofsky, & Edden, 2014). ASD patients often display tactile defensiveness that is not always related to a perceptual threshold difference, but to a difference in processing tactile information, modulated, at least partly, by emotional afferents (Cascio, 2010). Similarly, tactile perceptual thresholds are normal in children with ADHD, suggesting that tactile defensiveness results more from a cognitive or emotional impairment than a sensory one (Parush, Sohmer, Steinberg, & Kaitz, 2008). It is still unclear what are the respective contributions of perinatal brain injury and sensory dystimulation during the first weeks of life to this vulnerability. Barnard and Bee (1983) have proposed that these difficulties could be exacerbated by the temporally unpredictable quality of the stimulation received in the neonatology unit. They have shown how temporally structured patterns of kinesthetic and auditory stimuli can improve some aspects of premature infant's development (i.e., decrease of abnormal reflexes, better orienting responses, better mental development index on Bayley Scale to 24-months). A better understanding of these patients' tactile and temporal processing abilities may, therefore, allow us to propose adaptations of their sensory environment, perhaps even therapeutic interventions.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This research is supported by grants from the Fondation de France ([www.fondationdefrance.org](http://www.fondationdefrance.org)) and the region Normandie council ([www.normandie.fr](http://www.normandie.fr)). We are very grateful to all the babies and their parents for their participation, and the nurses, physicians, and staff in the Neonatology Unit at the Caen University Hospital for their help and support. We also thank Maryse Delaunay – El Allam for helpful comments on earlier versions of the protocol, Marc Agueret for advice about statistical analysis, and Olivier Giuliani for his help building the stimulation interface.

#### REFERENCES

- Ackerley, R., Carlsson, I., Wester, H., Olausson, H., & Backlund Wasling, H. (2014). Touch perceptions across skin sites: Differences between sensitivity, direction discrimination and pleasantness. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 54. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.0054>.
- Addyman, C., French, R. R. M., Mareschal, D., Thomas, E., Umr, L., Erasmus, P., ... Mareschal, D. (2011). Learning to perceive time: A connectionist, memory-decay model of the development of interval timing in infants. *Proceedings of 33rd Annual Conference of the Cognitive Science Society*, 354–359.
- Als, H. (1986). A synactive model of neonatal behavioral organization. *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics*, 6(3–4), 3–53. [https://doi.org/10.1080/J006v06n03\\_02](https://doi.org/10.1080/J006v06n03_02).
- Als, H., Duffy, F. H., Mcanulty, G. B., Rivkin, M. J., Mulkern, R. V., Warfield, S. K., ... Eichenwald, E. C. (2004). Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics*, 113(4), 846–857.
- Andrews, K., & Fitzgerald, M. (1994). The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: Sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain*, 94, 90154–90156. <https://doi.org/10.1016/0304-3959>.
- Barnard, K., Brazelton, B., & Berry, T. (1990). Touch: The foundation of Experience. *Intl Universities Pr Inc*.
- Barnard, K. E., & Bee, H. L. (1983). The impact of temporally patterned stimulation on the development of preterm infants. *Child Development*, 54(5), 1156–1167. <https://doi.org/http://doi.org/10.2307/1129671>.
- Barry, R. J. (2009). Habituation of the orienting reflex and the development of Preliminary Process Theory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.07.007>.
- Bartocci, M., Bergqvist, L. L., Lagercrantz, H., & Anand, K. J. S. (2006). Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*, 122(1–2), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.015>.
- Basirat, A., Dehaene, S., & Dehaene-Lambert, G. (2014). A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition*, 132(2), 137–150. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2014.03.013>.
- Benavides-Varela, S., Gómez, D. M., Macagno, F., Bion, R. A. H., Peretz, I., & Mehler, J. (2011). Memory in the neonate brain. *PLoS ONE*, 6(11), e27497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027497>.
- Berardi, N., Pizzorusso, T., & Maffei, L. Critical periods during sensory development. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(1), 138–145. <https://doi.org/10.1016/S0959-4388>.
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Craddock, M. M., & Anand, K. J. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm. *JAMA*, 288(6), 728. <https://doi.org/10.1001/jama.288.6.728>.
- Bonin, M., Pomerleau, A., & Malcuit, G. (1998). A longitudinal study of visual attention and psychomotor development in preterm and full-term infants during the first six months of life. *Infant Behavior and Development*, 21(1), 103.
- Bremner, A. J., Mareschal, D., Llyod-Fox, S., & Spence, C. (2008). Spatial localization of touch in the first year of life: Early influence of a visual spatial code and the development of remapping across changes in limb position. *Journal of Experimental Psychology: General*, 137(1), 149–162.
- Buskila, D., Neumann, L., Zmora, E., Feldman, M., Bolotin, A., & Press, J. (2003). Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(11), 1079–1082. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.11.1079>.
- Carbajal, R., Rousset, A., Danan, C., Coquery, S., Nolent, P., Ducrocq, S., ... Béart, G. (2008). Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*, 300(1), 60–70. <https://doi.org/10.1001/jama.300.1.60>.
- Cascio, C. J. (2010). Somatosensory processing in neurodevelopmental disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2(2), 62–69. <https://doi.org/10.1007/s11689-010-9046-3>.
- Cheour, M., Ceponiene, R., Lepänen, P., Alho, K., Kujala, T., Renlund, M., ... Näätänen, R. (2002). The auditory sensory memory trace decays rapidly in newborns. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43(1), 33–39.
- Chugani, M., & Sarkar, S. (2014). Therapeutic touch modalities and premature neonate's health outcome: A literature review. *Journal of Neonatal Biology*, 3(4), 10–12. <https://doi.org/10.4172/2167-0897.1000148>.
- Coster, L. De, Wolfs, J., & Courtois, A. (2007). Le monde temporel du bébé: une mosaïque de compétences temporelles précoces. *Devenir*, 19(1), 47. <https://doi.org/10.3917/dev.071.0047>.
- Crozier, S. C., Goodson, J. Z., Mackay, M. L., Synnes, A. R., Grunau, R. E., Miller, S. P., & Zwicker, J. G. (2016). Sensory processing patterns in children born very preterm. *American Journal of Occupational Therapy*, 70(1), 1–7. <https://doi.org/10.5014/ajot.2016.018747>.
- deRegnier, R.-A., Wewerka, S., Georgieff, M. K., Mattia, F., & Nelson, C. A. (2002). Influences of postconceptional age and postnatal experience on the development of auditory recognition memory in the newborn infant. *Developmental Psychobiology*, 41(3), 216–225. <https://doi.org/10.1002/dev.10070>.
- Dreyfus-Brisac, C. (1970). Ontogenesis of sleep in human prematures after 32 weeks of conceptional age. *Developmental Psychobiology*, 3(2), 91–121.

- Eeles, A. L., Anderson, P. J., Brown, N. C., Lee, K. J., Boyd, R. N., Spittle, A. J., & Doyle, L. W. (2013). Sensory profiles of children born <30weeks' gestation at 2years of age and their environmental and biological predictors. *Early Human Development*, *89*(9), 727–732. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.05.005>.
- Fabrizi, L., Slater, R., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., Olhede, S., & Fitzgerald, M. (2011). A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Current Biology*, *21*(18), 1552–1558. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.08.010>.
- Fearon, I., Hains, S. M. J., Muir, D. W., & Kisilevsky, B. S. (2002). Development of tactile responses in human preterm and full-term infants from 30 to 40 weeks postconceptional age. *Infancy*, *3*(1), 31–51. [https://doi.org/10.1207/S15327078IN0301\\_2](https://doi.org/10.1207/S15327078IN0301_2).
- Feldman, R. (2002). Les programmes d'intervention pour les enfants prématurés et leur impact sur le développement: et trop et pas assez. *Devenir*, *14*(3), 239–263.
- Field, T. M., Dempsey, J. R., Hatch, J., Ting, G., & Clifton, R. K. (1979). Cardiac and behavioral responses to repeated tactile and auditory stimulation by preterm and term neonates. *Developmental Psychology*, *15*(4), 406–416. <https://doi.org/http://doi.org/10.1037>
- Fifer, W. P., Byrd, D. L., Kaku, M., Eigsti, I.-M., Isler, J. R., Grose-Fifer, J., & Balsam, P. D. (2010). Newborn infants learn during sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(22), 10320–10323. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005061107>.
- Gibson, J. (1962). Observations on active touch. *Psychological Review*, *69*(6), 477–491. <https://doi.org/10.1037/h0046962>.
- Gottlieb, G. (1971). Ontogenesis of sensory function in birds and mammals. In E. Tobach, L. Aronson, & E. Shaw (Eds.), *The biopsychology of development* (pp. 66–128).
- Granier-Deferre, C., & Schaal, B. (2005). Aux sources foetales des réponses sensorielles et émotionnelles du nouveau-né. *Spirale*, *33*(3/3), 21. <https://doi.org/10.3917/spi.033.0021>.
- Grotheer, M., & Kovács, G. (2016). Can predictive coding explain repetition suppression? *Cortex*, *1*–12. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.11.027>.
- Grunau, R. E., Holsti, L., & Peters, J. W. B. (2006). Long-term consequences of pain in human neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *11*(4), 268–275. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.02.007>.
- Håden, G., Honing, H., & Winkler, I. (2012). Newborn infants are sensitive to sound timing. Proceedings of the 12th International Conference on Music Perception and Cognition and the 8th Triennial Conference of European Society for the Cognitive Sciences of Music, 378–379.
- Harris, J. A., Miniussi, C., Harris, I. M., & Diamond, M. E. (2002). Transient storage of a tactile memory trace in primary somatosensory cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *22*(19), 8720–8725.
- Harrison, L. L. (2001). The use of comforting touch and massage to reduce stress for preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, *1*(4), 235–241. <https://doi.org/10.1053/nbin.2001.28103>.
- Hellerud, B., & Storm, H. (2002). Skin conductance and behaviour during sensory stimulation of preterm and term infants. *Early Human Development*, *70*(1–2), 35–46. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(02\)00070-1](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(02)00070-1).
- Hermann, C., Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., & Flor, H. (2006). Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain*, *125*(3), 278–285. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.026>.
- Hernandez-Reif, M., Field, T., Diego, M., & Lergie, S. (2001). Weight perception by newborns of depressed versus non-depressed mothers. *Infant Behavior and Development*, *24*(3), 305–316. [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(01\)00081-9](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(01)00081-9).
- Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., Flor, H., & Hermann, C. (2009). Responses to pain in school-aged children with experience in a neonatal intensive care unit: Cognitive aspects and maternal influences. *European Journal of Pain*, *13*(1), 94.
- Hohmeister, J., Kroll, A., Wollgarten-Hadamek, I., Zohsel, K., Demirakça, S., Flor, H., & Hermann, C. (2010). Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: An exploratory fMRI study. *Pain*, *150*(2), 257.
- Humphrey, D. E., Humphrey, G. K., & Muir, D. W. (1994). Pattern and space perception in young infants. *Spatial Vision*, *8*(1), 141–165. <https://doi.org/10.1163/156856894x00288>.
- Johnson, M. H. (2011). Interactive specialization: A domain-general framework for human functional brain development? *Developmental Cognitive Neuroscience*, *1*(1), 7–21. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.07.003>.
- Johnson, S., & Marlow, N. (2011). Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatric Research*, *69*(5 PART 2), 22–28. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212f2aa0>.
- Kisilevsky, B. S., & Muir, D. W. (1984). Neonatal habituation and dishabituation to tactile stimulation during sleep. *Developmental Psychology*, *20*(3), 367–373. <https://doi.org/http://doi.org/10.1037/0012-1649.20.3.367>.
- Knill, D. C., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: The role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in Neurosciences*, *27*(12), 712–719. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.10.007>.
- Kosonen, K., & Raisamo, R. (2006). Rhythm perception through different modalities. Proceedings of Eurohaptics, 365–370.
- Larroque, B., Delobel, M., Arnaud, C., & Marchand, L. (2008). Devenir à 5 et 8 ans des enfants grands prématurés dans l'étude Épipage: développement cognitif, troubles du comportement et scolarisation. *Archives De Pédiatrie*, *15*(5), 589–591. [http://doi.org/10.1016/S0929-693X\(08\)71843-8](http://doi.org/10.1016/S0929-693X(08)71843-8).
- Leader, L. R., Baillie, P., Martin, B., & Vermeulen, E. (1982). The assessment and significance of habituation to a repeated stimulus by the human fetus. *Early Human Development*, *7*(3), 211–219. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(82\)90084-6](https://doi.org/10.1016/0378-3782(82)90084-6).
- Leavey, A., Zwaigenbaum, L., Heavner, K., & Burstyn, I. (2013). Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. *The Journal of Pediatrics*, *162*(2), 361–368. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.040>.
- Lejeune, F., Audeoud, F., Marcus, L., Streri, A., Debillon, T., & Gentaz, E. (2010). The manual habituation and discrimination of shapes in preterm human infants from 33 to 34 + 6 post-conceptional age. *PLoS ONE*, *5*(2), e9108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009108>.
- Lejeune, F., & Gentaz, É. (2013). Le toucher chez les enfants prématurés. *Enfance*, *2013*(1), 33–48. <https://doi.org/10.4074/S0013754513010155>.
- Lidow, M. S. (2002). Long-term effects of neonatal pain on nociceptive systems. *Pain*, *99*(3), 377–383. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00258-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00258-0).
- Lindström, K., Lindblad, F., & Hjern, A. (2011). Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics*, *127*(5), 858–865. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1279>.
- Madison, L. S., Aduato, S. A., Madison, J. K., Nelson, R. M., Anderson, J. C., Erickson, J., . . . Goodlin, R. C. (1986). Fetal response decrement: True habituation. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, *7*(1), 14–20.
- Mitchell, A., & Boss, B. J. (2002). Adverse effects of pain on the nervous systems of newborns and young children: A review of the literature. *Journal of Neuroscience Nursing*, *34*(5), 228–236.
- Molina, M., & Jouen, F. (1998). Modulation of the palmar grasp behavior in neonates according to texture property. *Infant Behavior and Development*, *21*(4), 659–666. [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(98\)90036-4](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(98)90036-4).
- Moreau, T., Helfgott, E., Weinstein, P., & Milner, P. (1978). Lateral differences in habituation of ipsilateral head-turning to repeated tactile stimulation in the human newborn. *Perceptual and Motor Skills*, *46*(2), 427–436. <https://doi.org/10.2466/pms.1978.46.2.427>.
- Nakano, T., Watanabe, H., Homae, F., & Taga, G. (2009). Prefrontal cortical involvement in young infants' analysis of novelty. *Cerebral Cortex*, *19*(2), 455–463. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn096>.

- Nordt, M., Hoehl, S., & Weigelt, S. (2016). The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex*, *80*, 61–75. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Otte, R. A., Winkler, I., Braeken, M. A. K. A., Stekelenburg, J. J., Van Der Stelt, O., & Van Den Bergh, B. R. H. (2013). Detecting violations of temporal regularities in waking and sleeping two-month-old infants. *Biological Psychology*, *92*(2), 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.09.009>.
- Parush, S., Sohmer, H., Steinberg, A., & Kaitz, M. (2008). Somatosensory functioning in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *39*(7), 464–468. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07466.x>.
- Pinheiro, J. C., & Bates, D. M. (2000). *Mixed-effects models in S and S-PLUS*. Verlag New York: Springer.
- Precht, H. F. R. (1974). The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Research*, *76*(2), 185–212. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90454-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90454-5).
- Provasi, J., Anderson, D. I., & Barbu-Roth, M. (2014). Rhythm perception, production, and synchronization during the perinatal period. *Frontiers in Psychology*, *5*, 1048. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01048>.
- Puts, N. a. J., Wodka, E. L., Tommerdahl, M., Mostofsky, S. H., & Edden, R. a. E. (2014). Impaired tactile processing in children with autism spectrum disorder. *Journal of Neurophysiology*, *111*(9), 1803–1811. <https://doi.org/10.1152/jn.00890.2013>.
- Rabinowicz, T., de Courten-Myers, G. M., Petetot, J. M., Xi, G., & de los Reyes, E. (1996). Human cortex development: Estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *55*(3), 320–328. <https://doi.org/10.1097/00005072-199603000-00007>.
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., & Thompson, R. F. (2009). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, *92*(2), 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.09.012>.
- Recanzone, G. H. (2003). Auditory influences on visual temporal rate perception. *Journal of Neurophysiology*, *89*(2), 1078–1093. <https://doi.org/10.1152/jn.00706.2002>.
- Rochat, P. (1987). Mouthing and grasping in neonates: Evidence for the early detection of what hard or soft substances afford for action. *Infant Behavior and Development*, *10*(4), 435–449. [https://doi.org/10.1016/0163-6383\(87\)90041-5](https://doi.org/10.1016/0163-6383(87)90041-5).
- Rose, S. A., Schmidt, K., & Bridger, W. H. (1976). Cardiac and behavioral responsivity to tactile stimulation in premature and full-term infants. *Developmental Psychology*, *12*(4), 311–320. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.12.4.311>.
- Rose, S. A., Schmidt, K., & Bridger, W. H. (1978). Changes in tactile responsivity during sleep in the human newborn infant. *Developmental Psychology*, *14*(2), 163–172.
- Rose, S. A. (1983). Differential rates of visual information processing in full-term and preterm infants. *Child Development*, *54*(5), 1189.
- Rose, S. A., Feldman, J. F., & Jankowski, J. J. (2002). Processing speed in the 1st year of life: A longitudinal study of preterm and full-term infants. *Developmental Psychology*, *38*(6), 895.
- Schwartz, M., & Kotz, S. A. (2013). A dual-pathway neural architecture for specific temporal prediction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10), 2587–2596. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.005>.
- Segond, H. (2008). Le toucher en Développement: Perception tactile et continuité transnatale. In *Cognition, Santé et Vie Quotidienne - Vol. 1*, Edition: Publibook Université - Collection Sciences Humaines/Psychologie Cognitive, Publisher: G. Chasseigne, pp. 75–108.
- Slater, R., Fabrizi, L., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., & Fitzgerald, M. (2010). Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *Neuroimage*, *52*(2), 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.253>.
- Snyder, K. A., & Keil, A. (2008). Repetition suppression of induced gamma activity predicts enhanced orienting toward a novel stimulus in 6-month-old infants. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(12), 2137–2152. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20149>.
- Stefanics, G., Håden, G., Huotilainen, M., Lászlo, B., Ziller, I., Beke, A., & Winkler, I. (2007). Auditory temporal grouping in newborn infants. *Psychophysiology*, *44*(5), 697–702. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00540.x>.
- Tarullo, A. R., Balsam, P. D., & Fifer, W. P. (2011). Sleep and infant learning. *Infant and Child Development*, *20*, 35–46. <https://doi.org/10.1002/icd.685>.
- Thompson, R. F., & Spencer, W. A. (1966). Habituation: A model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological Review*, *73*(1), 16–43.
- Turk-Browne, N. B., Scholl, B. J., & Chun, M. M. (2008). Babies and brains: Habituation in infant cognition and functional neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, *2*, 1–11. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.016.2008>.
- Van de Weijer-Bergsma, E., Wijnroks, L., & Jongmans, M. J. (2008). Attention development in infants and preschool children born preterm: A review. *Infant Behavior and Development*, *31*(3), 333.
- Wickremasinghe, A. C., Rogers, E. E., Johnson, B. C., Shen, A., Barkovich, A. J., & Marco, E. J. (2013). Children born prematurely have atypical sensory profiles. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, *33*(8), 631–635. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.12>.
- Zakay, D., & Block, R. (1997). Temporal cognition. *Current Directions in Psychological Science*, *6*(1), 12–16.

**How to cite this article:** Dumont V, Bulla J, Bessot N, et al. The manual orienting response habituation to repeated tactile stimuli in preterm neonates: Discrimination of stimulus locations and interstimulus intervals. *Developmental Psychobiology*. 2017;59:590–602. <https://doi.org/10.1002/dev.21526>

## La perception tactile et ses implications dans la prise en charge néonatale

### **Auteurs :**

V. Dumont<sup>1</sup>, M. Delaunay - El Allam<sup>1</sup>, B. Guillois<sup>2</sup>, M. Zabalía<sup>1</sup>, N. Roche-Labarbe<sup>3</sup>

### **Affiliations :**

<sup>1</sup>Normandie Univ, UNICAEN, LPCN, 14000 Caen, France

<sup>2</sup>CHU Côte de Nacre, Service de Néonatalogie, 14033 Caen, France

<sup>3</sup>Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE, 14000 Caen, France

Correspondance : [victoria.dumont@unicaen.fr](mailto:victoria.dumont@unicaen.fr), 02 31 56 62 18 ou [nadege.roche@unicaen.fr](mailto:nadege.roche@unicaen.fr),  
02 31 56 62 18

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer.

---

**Titre complet :**

La perception tactile et ses implications dans la prise en charge néonatale

**RESUME :**

Le défi des soins en néonatalogie est de surmonter la discontinuité transnatale qui est accentuée lors d'une naissance prématurée, et a fortiori source de risques. Pour ce faire, des interventions thérapeutiques sont proposées dans les services de néonatalogie. Elles impliquent fréquemment des stimulations sensorielles tactiles fondées sur l'importance de cette modalité pour le développement physique et psychologique, le bien-être et le lien d'attachement du nouveau-né humain. Pourtant, en dépit du développement précoce de la modalité tactile et de son rôle critique dans les interactions avec l'environnement, nous manquons encore de connaissances fondamentales pour comprendre son fonctionnement et ses implications à long terme sur le développement moteur, émotionnel, cognitif et social. Ces connaissances sont attendues des praticiens qui souhaitent proposer des interventions thérapeutiques novatrices, et adaptées aux capacités de ces nouveau-nés. Ainsi, nous proposons de tirer parti des compétences tactiles précoces des nouveau-nés prématurés, telles que leurs réponses d'orientation, pour caractériser les interactions entre la perception tactile, les soins de développement et les méthodes de prise en charge de la douleur. L'évaluation et la compréhension de ces interactions est en effet nécessaire pour envisager des stimulations sensorielles tactiles préventives et thérapeutiques pour les soins néonataux, qui respectent l'équilibre entre les avantages à court terme et les conséquences à long terme.

**MOTS CLES:** Perception tactile, néonatalogie, douleur, soins de développement

---

**Version anglaise :**

Tactile perception and implications for neonatal care

**ABSTRACT :**

The challenge of neonatal care is to overcome the risks posed by the transnatal discontinuity, particularly in case of premature birth when this discontinuity occurs at a non-optimal time in development. For this reason, sensory therapeutic interventions are proposed in Neonatology units. They frequently involve tactile stimulation, based on the importance of the tactile modality for physical and psychological growth, well-being and bonding of the human neonate. However, despite the early development of the tactile modality and its critical role in neonatal interactions with the environment, we still lack fundamental knowledge of its functioning and long-term implications on motor, emotional, cognitive and social development. This knowledge is needed for clinicians to propose innovative therapeutic interventions, adapted to the capabilities of premature neonates. Therefore, we propose to take advantage of tactile processing abilities in preterm neonates, like their orienting responses, to characterize interactions between tactile perception, developmental care and pain management methods. Evaluation and understanding of these interactions are indeed necessary to imagine preventive and therapeutic tactile interventions for neonatal care, that respect the balance between short-term benefits and long-term effects.

**KEYS WORDS :** Tactile perception, neonatology, pain, developmental care

---

## 1/ INTRODUCTION

L'importance de la modalité tactile pour le développement individuel est reconnue depuis longtemps, néanmoins elle demeure moins étudiée que des modalités plus tardives, telle que l'audition, chez le nouveau-né humain [1]. Pourtant, les cliniciens qui prennent en charge des nouveau-nés prématurés et des enfants fragiles recourent à des interventions thérapeutiques qui impliquent la composante tactile. Toutefois, l'évolution de l'environnement néonatal des dernières décennies et les possibles influences des expériences sensorielles précoces sur la perception tactile restent trop peu documentés. De plus amples connaissances fondamentales pourraient orienter les hypothèses cliniques et encadrer les observations des praticiens. Dans cet article, nous souhaitons souligner l'importance de la modalité tactile pour comprendre le développement très précoce et la façon dont elle peut servir des arguments rationnels et des hypothèses vérifiables dans le domaine croissant des thérapies sensorielles et des soins de développement chez les nouveau-nés prématurés et à terme.

Dans un premier temps, nous aborderons le développement prénatal du système somatosensoriel, puis la discontinuité transnatale induite par la prématurité. Nous définirons les réponses d'orientation, marqueurs de l'interaction d'un nouveau-né avec son environnement, et décrirons les différents facteurs qui influencent leur expression. Enfin, nous reviendrons sur les interventions thérapeutiques tactiles proposées dans les services de néonatalogie et sur leurs possibles limitations, qui nécessitent de repenser la prise en charge sensorielle du nouveau-né prématuré.

## 2/ DEVELOPPEMENT PRENATAL DU SYSTEME SOMATOSENSORIEL

La somesthésie est le premier système par lequel l'organisme humain en développement prend connaissance de son environnement, et les perceptions qu'elle sous-

---

tend (proprioception, perception tactile, nociception et thermoception) émergent in utero, préparant ainsi le fœtus à la vie néonatale. En raison de l'hétérochronie sensorielle développementale, et de son antériorité ontogénétique et phylogénétique, la perception tactile est considérée comme la fondation du développement affectif et cognitif [2].

Le fœtus développe sa sensibilité tactile au travers de l'activation des récepteurs de sa peau, ses muscles et tendons, mais également par les contractions utérines, les mouvements de sa mère et sa propre activité motrice [3]. L'étude des réactions à des stimulations tactiles chez les fœtus avortés a permis de décrire l'expansion céphalo-caudale des récepteurs tactiles. Dès 7-8 semaines d'âge gestationnel (AG), des réponses motrices labiales sont provoquées par un toucher léger sur la lèvre supérieure [4]. A partir de 11 semaines d'AG, les récepteurs tactiles sont présents sur les zones faciales et les plantes palmaires, pour être finalement présents sur tout le corps à 20 semaines d'AG. Ainsi, les structures anatomiques périphériques du système somatosensoriel sont présentes dans leur forme finale au 5<sup>ème</sup> mois de gestation. Les études électrophysiologiques effectuées chez des nouveau-nés prématurés ont montré que les voies somatosensorielles afférentes au cortex primaire étaient fonctionnelles avant 25 semaines d'AG [3]. La différenciation des réponses neuronales spécifiques à des stimuli inoffensifs vs. des stimuli douloureux au sein du cortex somatosensoriel apparaît aux alentours de 35 semaines d'AG [5], toutefois Bartocci, Bergqvist, Lagercrantz et Anand [6], ont montré en 2006 qu'il existait, au niveau cortical, une intégration centrale des informations à la fois tactiles et douloureuses chez les nouveau-nés prématurés, dès 28 semaines d'AG.

### 3/LA DISCONTINUITÉ TRANSNATALE DANS LES UNITÉS DE SOINS INTENSIFS NEONATALES

La naissance induit des changements dans l'environnement sensoriel, avec à la fois des continuités et des discontinuités selon les stimuli. Si certains stimuli sensoriels familiers sont

préservés (tels que les flaveurs du liquide amniotique, qui dépendent de l'alimentation maternelle et seront ré-expérimentées après la naissance si l'enfant est allaité au sein), d'autres stimuli seront nouveaux. C'est le cas de la plupart des stimuli tactiles. In utero, les stimulations tactiles sont présentes mais peu variées, elles ne sont sans doute jamais douloureuses et leur température est constante. À la naissance, les stimuli varient en texture, en pression et en température. Certains de ces stimuli pourront même être aversifs, tandis que d'autres devraient être agréables. La plupart sont des stimulations tactiles passives, non initiées par le nouveau-né [7]. Elles comprennent les caresses et tapotements, le portage et bercement, et tous les actes de soins. Ces changements sont normaux et bienvenus lors d'une naissance à terme et lorsque le cerveau est structurellement et fonctionnellement capable de traiter ces nouveaux stimuli. En revanche, les cliniciens s'inquiètent depuis des années de l'impact de cette discontinuité et de l'environnement sensoriel inapproprié d'une unité de soins intensifs sur les nouveau-nés prématurés. En effet, durant leur séjour à l'hôpital, les nouveau-nés prématurés sont exposés à des stimulations tactiles constantes mais très éloignées de l'écologie anténatale. Malgré cette inquiétude, les travaux sur la perception tactile passive néonatale restent très rares et l'état des connaissances par conséquent limité. Or chez les nouveau-nés prématurés, les risques liés à la discontinuité multi-sensorielle transnatale sont amplifiés car l'écart entre l'écologie de l'utérus et l'unité de soins intensifs néonataux est plus important que lors d'une naissance à terme. L'environnement des soins intensifs associe privations sensorielles, sur-stimulations, et stimulations nocives, inconfortables ou inappropriées au niveau de développement. De telles entrées sensorielles inadaptées peuvent affecter le développement structurel et fonctionnel du cerveau ainsi que le comportement du nourrisson [7]. Par ailleurs, les dernières revues de littérature disponibles indiquent une prévalence accrue de difficultés de modulation sensorielle chez les enfants anciens prématurés

[8], notamment dans la modalité tactile [9]. Si des difficultés scolaires et sociales sont aussi fréquemment rapportées chez les enfants nés prématurés [10], ils ont en outre un risque accru de développer des troubles neurodéveloppementaux tels qu'un Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH), ou un Trouble du Spectre Autistique (TSA) [8]. Or, des patterns de traitement sensoriel atypiques sont fortement associés à ces troubles neurodéveloppementaux [8] et un traitement de l'information tactile atypique est couramment rapporté, impliquant des altérations dans la filtration ou l'habituation aux entrées tactiles [11].

#### 4/LES REPONSES D'ORIENTATION : MARQUEURS DE L'INTERACTION ENTRE LE NOUVEAU-NE ET SON ENVIRONNEMENT

Immédiatement après la naissance, les nouveau-nés interagissent avec leur environnement au travers de la perception et de la production de stimuli. Ils sont dotés de compétences sensori-motrices qui sont fonctionnelles avant la naissance, et qui continueront à se développer pendant la petite enfance au travers des influences multi-sensorielles de plus en plus complexes et de l'activité motrice. Bien que la plupart des auteurs s'accordent à dire que ces premières compétences constituent la base du développement sensori-moteur et cognitif ultérieurs, les études en psychobiologie périnatale sont encore rares et le développement des capacités de perception tactile reste mal caractérisé. Or, en l'absence de validation expérimentale, l'hypothèse communément admise faisant de la perception tactile et de l'intégration sensori-motrice le fondement du développement cognitif demeure une intuition. Une telle validation est nécessaire pour comprendre le développement et proposer aux nouveau-nés des interventions thérapeutiques fondées sur des hypothèses.

Une approche pertinente pour l'étude des capacités de perception tactile chez les sujets très jeunes est d'analyser les réponses d'orientation. La réponse d'orientation dirige

---

l'attention du sujet vers des stimuli saillants de l'environnement [12], et ceci même lors de stimulations passives (lorsque la stimulation n'est pas initiée par le fœtus ou le nouveau-né mais qu'il s'en saisit pour percevoir son environnement). Les réponses d'orientation impliquent des composantes comportementales telles que le mouvement, par exemple chez les nouveau-nés lorsqu'un stimulus tactile (bouffée d'air, caresse) est présenté sur l'avant-bras [13], ainsi que des composantes végétatives telles que des changements du rythme cardiaque ou de l'activité électrodermale. Initialement, les réponses d'orientation les plus flagrantes ont été observées chez les nouveau-nés à terme lors de stimulations péri-orales. Lorsqu'ils sont stimulés sur une joue ou sur un côté de la bouche, les nouveau-nés dirigent leur tête du côté de la stimulation [14]. Ce comportement, appelé réponse d'enracinement ou réflexe de foussement, fut interprété à l'origine comme un réflexe adaptatif facilitant l'alimentation.

Des réponses d'orientation très précoces à la stimulation tactile passive ont été observées à travers des paradigmes d'habituation [15]. L'habituation correspond à la diminution de certains aspects de la réponse d'orientation au cours de la répétition d'un stimulus. Elle est considérée comme la forme la plus simple d'apprentissage, et comme un mécanisme permettant à l'organisme de préserver ses ressources quand un stimulus est fréquent mais inoffensif [16]. Ce mécanisme est donc adaptatif, en particulier pour les nouveau-nés qui ont des ressources énergétiques très limitées. L'âge gestationnel auquel les fœtus humains témoignent pour la première fois de réponses d'orientation comportementales à un stimulus vibrotactile appliqué sur l'abdomen de la mère varie de 22 à 30 semaines de gestation [17]. Les fœtus âgés de 28 à 37 semaines font preuve d'habituation à de tels stimuli vibrotactiles répétés [18].

Les réponses d'orientation sont également observables en période néonatale auprès des nouveau-nés prématurés bien que celles qui impliquent une composante végétative diffèrent

---

de celles observées chez les nouveau-nés à terme [19,20]. En effet, la répétition d'un stimulus tactile entraîne une diminution des réponses d'orientation à la fois cardiaques et comportementales chez les nouveau-nés à terme, tandis que les nouveau-nés prématurés témoignent uniquement d'une diminution des réponses comportementales. Ainsi, les patterns de réponses aux stimulations sensorielles paraissent être dépendants de la maturation progressive des systèmes biologiques et moteurs puisqu'ils varient en fonction des différents âges et populations néonatales. D'ailleurs, une augmentation de la corrélation entre l'accélération cardiaque et les mouvements corporels induits par des stimuli tactiles répétés (caresse sur le bras de 4,5 s) est observée entre 30 et 40 semaines d'AG chez les nouveau-nés prématurés [21].

Les services de Néonatalogie constituant un univers sensoriel précoce particulier, il est nécessaire de poursuivre les efforts actuels de caractérisation des capacités de perception tactile chez les nouveau-nés prématurés, capacités qui pourraient interagir et être modulées par l'exposition à la douleur ou à d'autres facteurs de stress. En effet, Dumont et coll. [22] ont montré récemment une habituation des réponses d'orientation manuelle à des stimuli vibrotactiles chez des nouveau-nés prématurés de 35 semaines d'AG corrigé, avec un effet spécifique des facteurs cliniques : l'habituation était retardée chez les sujets nés à un âge gestationnel et un poids de naissance plus faibles et ayant vécu d'avantage d'expériences douloureuses, ces trois facteurs étant fortement corrélés. Afin que les réponses d'orientation puissent être exploitées pour la surveillance des nouveau-nés soumis à des interventions thérapeutiques ou comme marqueurs de développement, ainsi que le préconise la méthode NIDCAP, il est donc indispensable de caractériser finement ces réponses en fonction des nombreux facteurs qui influencent leur expression.

---

## 5/INTERVENTION THERAPEUTIQUES TACTILES EN NEONATALOGIE

Durant leur séjour en unité de soins intensifs néonataux, les nouveau-nés prématurés sont exposés à des stimulations inadéquates en qualité et en quantité survenant au cours de la période la plus critique de développement de leur système nerveux [23]. Les études animales ont montré comment des privations sensorielles ou des restrictions motrices périnatales peuvent retarder le développement des réseaux neuronaux du cortex sensori-moteur et du cervelet, en impactant à la fois la prolifération neuronale et les manifestations motrices [24]. A l'inverse, un enrichissement sensoriel et moteur peut améliorer le développement neuronal. Des effets similaires sont trouvés chez les nouveau-nés humains [7]. Notons par ailleurs que chez les nouveau-nés prématurés, les stimuli inadéquats interagissent avec la perturbation des cycles chronobiologiques, la séparation maternelle et la manipulation non sociale, ce qui exacerbe possiblement leurs effets. Dans la mesure où les nouveau-nés ne sont pas capables de se soustraire de ces stimulations, il a été proposé qu'une partie des conséquences négatives de la naissance prématurée puisse être attribuée aux expériences sensorielles stressantes précoces [7].

En 1986, Als et coll., ont proposé une approche novatrice et personnalisée de la prise en charge des nouveau-nés prématurés fondée sur leur théorie synactive du développement : le Programme de soins et d'évaluation individualisée du développement néonatal (ou NIDCAP pour Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program) [25]. Cette approche place le bébé comme principal acteur de son développement, par l'intermédiaire de systèmes d'approche et de retrait interagissant les uns avec les autres et avec l'environnement. Selon cette théorie, toute stimulation inadéquate (en quantité ou en qualité) ou désorganisée provoquera une réaction de retrait du nouveau-né. Il est donc nécessaire de proposer un stimulus sensoriel uniquement lorsque le système sensoriel correspondant est capable de le

traiter [26], et de permettre au nouveau-né de jouer avec ses systèmes d'approche et de retrait, sans les saturer. En théorie, les réponses comportementales sont donc utilisées pour ajuster le niveau et la qualité des stimulations à l'état de chaque nouveau-né, mais en pratique, cet aspect complexe à mettre en place est souvent négligé. En dépit des difficultés éventuelles d'implémentation du NIDCAP, il semble possible d'améliorer plusieurs aspects du développement de l'enfant né prématuré en modifiant son environnement sensoriel de façon spécifique. Le toucher est notamment considéré comme un composant essentiel du programme NIDCAP, et plusieurs interventions de « toucher thérapeutique » ont été proposées, telles que le massage pour l'apaisement du nouveau-né ou la prise en charge de sa douleur [27].

En effet, tous les nouveau-nés d'une unité de soins intensifs, et particulièrement les nouveau-nés prématurés, sont exposés quotidiennement à de multiples stimulations douloureuses [28]. Or, une expérience périnatale répétée de douleurs iatrogènes conduit à des changements dans les seuils de détection nociceptifs [29], et les enfants nés prématurés demeurent, à l'âge équivalent du terme, plus sensibles à la douleur [30]. Cette augmentation de la sensibilité à la douleur persiste longtemps puisqu'elle est retrouvée chez les adolescents nés prématurément [31]. Les procédures invasives associées aux soins de routine contribuent également à des altérations permanentes dans les systèmes de réponse au stress et dans d'autres systèmes sensoriels [32]. Il a notamment été montré récemment un émoussement de la sensibilité tactile chez les nouveau-nés prématurés exposés à des procédures douloureuses répétées [33]. En plus d'une hyper-sensibilité à la douleur et des changements structurels et physiologiques dans le système nerveux central et le substrat autonome, une douleur procédurale précoce et répétée conduit à une instabilité physiologique, des troubles

---

alimentaires et du sommeil [29]. Ces observations des conséquences à court et long terme appuient la demande des parents de mieux soulager la douleur de leur nouveau-né.

Les efforts initiaux de prise en charge de la douleur néonatale consistaient en des anesthésiques pharmacologiques, locaux ou systémiques, mais ceux-ci sont insatisfaisants pour des douleurs aiguës répétées car ils manquent d'efficacité, présentent des effets secondaires dangereux (sédation, dépression respiratoire) ou sont potentiellement toxiques à long terme [34,35]. Dans la mesure où les dystimulations douloureuses sont toujours associées aux soins médicaux nécessaires, les alternatives non pharmacologiques sont de plus en plus recherchées en Néonatalogie. Parmi elles, l'administration orale de glucose a reçu le plus d'attention car elle entraîne une diminution des expressions faciales et vocales de la douleur. Elle est maintenant universellement recommandée dans la gestion de la douleur procédurale pour les nouveau-nés [36]. Le goût sucré est considéré comme ayant des propriétés analgésiques chez le nouveau-né, médiées par la libération endogène centrale d'opiacés [37]. Néanmoins, des travaux récents ont mis en doute les propriétés analgésiques du goût sucré. Premièrement, il n'atténue ni l'activité cérébrale spécifique de la douleur, ni le réflexe nociceptif spinal de retrait chez les nourrissons [38]. Deuxièmement, le développement de réponses hyperalgésiques a été rapporté après que des procédures douloureuses aient été associées de façon répétée à une solution sucrée durant la période néonatale [39]. En conséquence, la question se pose des effets néfastes immédiats et à long terme de l'utilisation cumulée de solutions sucrées lors de procédures douloureuses chez des nouveau-nés prématurés [40]. De plus, l'association systématique de la douleur et du goût sucré pourrait engendrer un conditionnement aversif au goût sucré, alors que celui-ci constitue normalement un stimulus attractif stimulant la prise alimentaire, un enjeu crucial pour les nouveau-nés prématurés. Il serait nécessaire de varier les

---

prises en charge pour pallier les éventuels effets délétères liés au recours systématique à la même proposition thérapeutique.

Certaines alternatives non pharmacologiques pour l'analgésie proviennent aussi des composantes tactiles des soins de développement. Le plus fréquemment rapporté est la méthode du Peau à Peau, en référence à la méthode de soins Kangourou (i.e. Kangaroo Mother Care, KMC), qui implique de placer l'enfant prématuré sur le torse de son parent, sans aucun vêtement ou linge entre eux. Plusieurs études ont montré que, outre les effets bénéfiques de cette méthode sur la régulation physiologique et la croissance, le positionnement en peau à peau avant et pendant une procédure de soins douloureux diminue la réactivité douloureuse comportementale et physiologique chez les nouveau-nés prématurés [41,42]. Même les nouveau-nés grands prématurés peuvent bénéficier de cette méthode, puisque le contact maternel en peau à peau, en plus de faciliter le maintien de leur homéostasie, semble également diminuer leur réponse à la douleur et faciliter une stabilisation plus rapide de leur état physiologique après la procédure douloureuse [41]. Plus généralement, le toucher humain doux semble réduire les réponses physiologiques et comportementales à la douleur aiguë chez des enfants prématurés âgés de 27 à 37 semaines d'âge gestationnel [43]. L'atténuation de l'activation cérébrale lors d'une ponction sanguine a également été observée en utilisant le toucher thérapeutique [44]. La thérapie par le massage peut également agir comme un stimulus apaisant ou un distracteur. En effet, l'utilisation de massages sous forme de pressions modérées chez les nourrissons prématurés âgés de 22 à 35 semaines d'âge gestationnel limite l'augmentation de la fréquence cardiaque pendant la procédure douloureuse, ce qui peut être interprété comme une atténuation de douleur ressentie [45].

Malgré ces rapports encourageants, il convient de noter que le toucher thérapeutique peut également avoir des effets néfastes [46]. Les soins Kangourou semblent sans danger chez

les nouveau-nés prématurés sous assistance ventilatoire avant 30 semaines d'AG [47], toutefois, certains enfants prématurés âgés de 28 semaines ou moins présentent des périodes de désaturation lorsqu'ils sont touchés, ou sont incapables de maintenir leur température corporelle lors de soins Kangourou [48]. Par ailleurs, bien que la plupart des nouveau-nés maintiennent leur stabilité physiologique pendant et après un massage, d'autres éprouvent une instabilité physiologique impliquant des épisodes apnéiques immédiatement après la session de massage, suggérant qu'un niveau de sur-stimulation perturbant l'homéostasie du nouveau-né était atteint [26], sans que le soignant ne s'en aperçoive. Ce constat souligne le besoin de recherches supplémentaires pour identifier les types et la quantité de toucher à fournir aux enfants prématurés en fonction de leur âge gestationnel, de leur condition médicale et de leur niveau de douleur [49].

La plupart des études sur le toucher thérapeutique chez les nouveau-nés reconnaissent la nécessité d'une stimulation sensori-motrice appropriée au début de la vie des nouveau-nés prématurés et son rôle critique dans le développement physique et psychologique, le bien-être et le lien d'attachement [2, 50]. La naissance prématurée propulse les nouveau-nés immatures et parfois malades dans un environnement très technique où ils reçoivent très peu de stimulations réconfortantes ou contingentes, puisque la plupart des stimulations tactiles qu'ils reçoivent sont associées aux soins médicaux. Il peut sembler paradoxal de mettre en avant le manque de toucher non-procédural social chez les nouveau-nés prématurés, et d'utiliser en même temps des soins de développement tels que le massage ou le peau à peau comme une méthode de prise en charge de la douleur. Même s'ils semblent efficaces comme analgésiques non-médicamenteux, nous devrions être particulièrement vigilants à ce que ces interventions soient utilisées en priorité comme soins de développement et non pas associées uniquement à des événements douloureux. L'association systématique entre le toucher thérapeutique et la

---

douleur pourrait conduire à un conditionnement aversif au toucher et à des déficits à long terme dans le traitement tactile passif. Par ailleurs, il a été montré très récemment que l'exposition répétée à des procédures douloureuses chez les nouveau-nés prématurés, lorsqu'elle n'était pas contrebalancée par une exposition suffisante à des expériences tactiles positives, pouvait contribuer à une atténuation du traitement cortical des stimuli tactiles non nocifs à la sortie d'hospitalisation [33]. Maitre et coll. (2017) soulignent que cette atténuation du traitement de l'information tactile va modifier les capacités d'exploration motrice, tactile et multi-sensorielle de l'environnement de ces enfants prématurés, ainsi que leurs interactions sociales [33]. La qualité des expériences tactiles est donc essentielle, puisque ce sont elles qui vont former la base somatosensorielle du développement perceptif, cognitif et social ultérieur.

La douleur néonatale doit être prise en charge, en utilisant autant que possible des méthodes non-pharmacologiques, et nous souhaitons attirer l'attention sur la nécessité de mener davantage de recherches fondamentales sur les capacités tactiles et le traitement sensori-moteur chez les nouveau-nés et sur les effets à long terme des thérapies sensorielles dans et hors d'un contexte douloureux. De telles études permettraient de proposer des protocoles thérapeutiques sensoriels individuels plus sûrs et plus efficaces. Les nouvelles solutions de gestion de la douleur devront être distinctes des soins de développement et sans risque de provoquer une aversion à des stimuli précieux pour le développement tels que le toucher social humain, ou le goût sucré. Pour atteindre cet objectif, il faudra également que les capacités de traitement et la réponse au traitement soient surveillées individuellement et systématiquement. Il est donc crucial de définir des indicateurs de qualité et de niveau de stimulation adéquats ou inadéquats. Ces marqueurs pourraient être des mesures d'activité

physiologique ou cérébrale, ou encore comportementale en profitant des réponses d'orientation, et devront être absolument inoffensifs.

#### 6/ORIENTATIONS ACTUELLES EN MATIERE DE RECHERCHE

La douleur est actuellement l'un des sujets de recherche les plus actifs en Néonatalogie. Des efforts considérables ont été entrepris pour promouvoir l'utilisation d'alternatives non-pharmacologiques, toutefois nous manquons toujours d'évaluation à long-terme de leurs effets sur le développement neurophysiologique et comportemental des enfants prématurés. Une stimulation sensorielle associée de façon répétée à la douleur, ou à un contexte stressant, pourrait avoir des conséquences néfastes, outrepassant possiblement les bénéfices analgésiques. La question des effets néfastes immédiats et à long terme de l'utilisation cumulée de solution sucrée lors des procédures douloureuses chez les nouveau-nés prématurés a d'ailleurs été posée. Toutefois, de tels effets restent peu documentés à ce jour. Par ailleurs, d'autres recherches sont nécessaires pour clarifier les interactions entre les interventions sensorielles pour l'analgésie et la perception à long terme des stimuli inoffensifs utilisés comme interventions. En particulier, nous voulons souligner l'importance de varier les alternatives non pharmacologiques de prise en charge de la douleur pendant l'hospitalisation d'un nouveau-né prématuré, afin de limiter autant que possible le conditionnement aversif à des stimuli sensoriels initialement attractifs, tel que le toucher social et le goût sucré.

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

#### 7/RÉFÉRENCES

- [1] Streri A, Hevia M, Izard V, Coubart A. What do We Know about Neonatal Cognition? Behavioral Sciences. 2013, 3(1):154–69.
- [2] Segond H. Le toucher en développement : Perception tactile et continuité transnatale. Cognition. 2008.
- [3] Granier-Deferre C, Schaal B. Aux sources foetales des réponses sensorielles et

- émotionnelles du nouveau-né. *Spirale*. 2005;33(1):21.
- [4] Humphrey T. Some Correlations between the Appearance of Human Fetal Reflexes and the Development of the Nervous System. In: *Growth and Maturation of the Brain*. Elsevier; 1964. vol 4, pp. 93–135.
- [5] Fabrizi L, Slater R, Worley A, Meek J, Boyd S, Olhede S, et al. A Shift in Sensory Processing that Enables the Developing Human Brain to Discriminate Touch from Pain. *Current Biology*. Elsevier Ltd; 2011 Sep;21(18):1552–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2011.08.010>
- [6] Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJS. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*. 2006 May;122(1):109–17.
- [7] Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, et al. Early experience alters brain function and structure. *PEDIATRICS*. 2004 Apr;113(4):846–57.
- [8] Bröring T, Oostrom KJ, Lafeber HN, Jansma EP, Oosterlaan J. Sensory modulation in preterm children: Theoretical perspective and systematic review. Key A, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2017;12(2):e0170828.
- [9] Crozier SC, Goodson JZ, Mackay ML, Synnes AR, Grunau RE, Miller SP, et al. Sensory Processing Patterns in Children Born Very Preterm. *Am J Occup Ther*. 2016 Jan;70(1):7001220050p1–7.
- [10] Larroque B, Delobel M, Arnaud C, Marchand L. Devenir à 5 et 8 ans des enfants grands prématurés dans l'étude Épipage: développement cognitif, troubles du comportement et scolarisation: Outcome at 5 and 8 years of children born very preterm. *Archives de Pédiatrie*. 2008, [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(08\)71843-8](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(08)71843-8)
- [11] Cascio CJ. Somatosensory processing in neurodevelopmental disorders. *J Neurodevelop Disord*. 2010 Apr;2(2):62–9.
- [12] Barry RJ. Habituation of the orienting reflex and the development of Preliminary Process Theory. *Neurobiology of Learning and Memory*. Elsevier Inc; 2009 Sep;92(2):235–42.
- [13] Humphrey DE, Humphrey GK, Muir DW. Pattern and space perception in young infants. *Spatial Vision*. 1994 Jan;8(1):141–65.
- [14] Moreau T, Helfgott E, Weinstein P, Milner P. Lateral differences in habituation of ipsilateral head-turning to repeated tactile stimulation in the human newborn. *Perceptual and Motor Skills*. 1978;46:427–36.
- [15] Snyder KA, Keil A. Repetition Suppression of Induced Gamma Activity Predicts Enhanced Orienting toward a Novel Stimulus in 6-month-old Infants. *Journal of Cognitive Neuroscience* [Internet]. 2008 Dec;20(12):2137–52.
- [16] Thompson RF, Spencer WA. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological Review*. 1966 Jan;73(1):16–43.

- 
- [17] Leader LR, Baillie P, Martin B, Vermeulen E. The assessment and significance of habituation to a repeated stimulus by the human fetus. *Early Human Development*. 1982 Dec;7(3):211–9.
- [18] Madison LS, Adubato SA, Madison JK, Nelson RM, Anderson JC, Erickson J, et al. Fetal Response Decrement: True Habituation? *Developmental and Behavioral Pediatrics*. 1986;7(1).
- [19] Rose SA, Schmidt K, Bridger WH. Cardiac and behavioral responsivity to tactile stimulation in premature and full-term infants. *Developmental Psychology*. 1976;12(4):311–20.
- [20] Field TM, et al. Cardiac and behavioral responses to repeated tactile and auditory stimulation by preterm and term neonates. *Developmental Psychology*. 1979;15(4):406–16.
- [21] Fearon I, Hains SMJ, Muir DW, Kisilevsky BS. Development of Tactile Responses in Human Preterm and Full-Term Infants From 30 to 40 Weeks Postconceptional Age. *Infancy*. 2002 Jan;3(1):31–51.
- [22] Dumont V, Bulla J, Bessot N, Gonidec J, Zabalia M, Guillois B, et al. The manual orienting response habituation to repeated tactile stimuli in preterm neonates: Discrimination of stimulus locations and interstimulus intervals. *Dev Psychobiol*. 2017, 59(5):590–602.
- [23] Rabinowicz T, Rabinowicz T, de Courten-Myers GM, de Courten-Myers GM, Petetot JM, Petetot JM-C, et al. Human Cortex Development. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1996 Mar;55(3):320–8.
- [24] Pascual R, Fernández V, Ruiz S, Kuljis RO. Environmental deprivation delays the maturation of motor pyramids during the early postnatal period. *Early Human Development*. 1993, 33(2), 145-155.
- [25] Als H. A synactive model of neonatal behavioral organization: Framework for the assessment of neurobehavioral development in the premature infant and for support of infants and parents in the Neonatal Intensive Care environment *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics*. 1986;6(3):3–53.
- [26] Feldman R. Les programmes d'intervention pour les enfants prématurés et leur impact sur le développement : et trop et pas assez. *Devenir*. 2002;14(3):239–26.
- [27] Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. Procedural pain heart rate responses in massaged preterm infants. *Infant Behavior and Development*. 2009 Apr;32(2):226–9.
- [28] Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008 Jul 2;300(1):60–70.
- [29] Mitchell A, Boss BJ. Adverse Effects of Pain on the Nervous Systems of Newborns and Young Children: A Review of the Literature. *Journal of Neuroscience Nursing*.

- 2002;34(5):228–36.
- [30] Slater R, Worley A, Fabrizi L, Roberts S, Meek J, Boyd S, et al. Evoked potentials generated by noxious stimulation in the human infant brain. *European Journal of Pain*. 2010;14(3):321–6.
- [31] Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, Zohsel K, Demirakça S, Flor H, et al. Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: An exploratory fMRI study. *Pain*. 2010 Aug;150(2):257–67.
- [32] Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L. Critical periods during sensory development. *Current Opinion in Neurobiology*. 2000 Feb;10(1):138–45.
- [33] Maitre NL, Key AP, Chorna OD, Slaughter JC, Matusz PJ, Wallace MT, et al. The Dual Nature of Early-Life Experience on Somatosensory Processing in the Human Infant Brain. *Current Biology*. Elsevier; 2017 Apr;27(7):1048–54.
- [34] Carbajal R. [Nonpharmacologic management of pain in neonates]. *Archives de Pédiatrie*. 2005 Jan;12(1):110–6.
- [35] Sellam G, Cignacco E, Engberg S. Contextual Factors Influencing Pain Response to Heel Stick Procedure in Preterm Infants: What Do We Know? a Systematic Review. *Pediatric Research*. 2010;68:578–8.
- [36] Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
- [37] Blass EM, Ciaramitaro V. A new look at some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect, and action. *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 1994, 51 (1), I-V- 1-81.
- [38] Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Oct;376(9748):1225–32.
- [39] Taddio A, Chambers CT, Halperin SA, Ipp M, Lockett D, Rieder MJ, et al. Inadequate pain management during routine childhood immunizations: the nerve of it. *Clinical Therapeutics*. 2009, S152-S167.
- [40] Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Bellieni CV, Savant Levet P, et al. Sucrose for procedural pain control in infants: should we change our practice? *Acta Paediatrica*. 2014 Feb;103(2):e88–90.
- [41] Johnston CC, Filion F, Campbell-Yeo M, Goulet C, Bell L, McNaughton K, et al. Kangaroo mother care diminishes pain from heel lance in very preterm neonates: A crossover trial. *BMC Pediatrics* 2008 8:1. *BioMed Central*; 2008 Apr 24;8(1):13.
- [42] Ludington-Hoe SM, Hosseini R, Torowicz DL. Skin-to-skin contact (Kangaroo Care)

- 
- analgesia for preterm infant heel stick. AACN clinical issues. NIH Public Access; 2005 Jul;16(3):373–87.
- [43] Herrington CJ, Chiodo LM. Human Touch Effectively and Safely Reduces Pain in the Newborn Intensive Care Unit. *Pain Management Nursing*. 2014 Mar;15(1):107–15.
- [44] Honda N, Ohgi S, Wada N, Loo KK, Higashimoto Y, Fukuda K. Effect of therapeutic touch on brain activation of preterm infants in response to sensory punctate stimulus: a near-infrared spectroscopy-based study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2013 May;98(3):F244–8.
- [45] Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. Procedural pain heart rate responses in massaged preterm infants. *Infant Behavior and Development*. 2009 Apr;32(2):226–9.
- [46] Johnston C, Campbell-Yeo M, Rich B, Whitley J, Filion F, Cogan J, et al. Therapeutic touch is not therapeutic for procedural pain in very preterm neonates: a randomized trial. *Clin J Pain*. 2013 Sep;29(9):824–9.
- [47] van Zanten HA, Havenaar AJ, Stigt HJH, Ligthart PAH, Walther FJ. The kangaroo method is safe for premature infants under 30 weeks of gestation during ventilatory support. *Journal of Neonatal Nursing*. 2007 Oct;13(5):186–90.
- [48] Bauer K, Pyper A, Sperling P, Uhrig C, Versmold H. Effects of Gestational and Postnatal Age on Body Temperature, Oxygen Consumption, and Activity during Early Skin-to-Skin Contact between Preterm Infants of 25-30-Week Gestation and Their Mothers. *Pediatric Research*. Nature Publishing Group; 1998 Aug 1;44(2):247–51.
- [49] Harrison LL. The use of comforting touch and massage to reduce stress for preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2001 Dec;1(4):235–41.
- [50] Ardiel EL, Rankin CH. The importance of touch in development. *Paediatrics & Child Health*. Pulsus Group; 2010 Mar;15(3):153–6.

International Handbook of Psychobiology  
Section 6: Psychobiology and the human lifespan

## CHAPTER 38

**PSYCHOBIOLOGICAL FOUNDATIONS OF EARLY SENSORY-MOTOR DEVELOPMENT AND  
IMPLICATIONS FOR NEONATAL CARE**

Victoria DUMONT<sup>1,2</sup>, Maryse DELAUNAY- EL ALLAM<sup>1,2</sup>, Nadège ROCHE-LABARBE<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>UFR de Psychologie, Université de Caen Normandie UNICAEN, France

<sup>2</sup>Laboratoire de Psychologie de Caen Normandie EA7452, UNICAEN, France

<sup>3</sup>COMETE U1075, INSERM-UNICAEN, France

**Introduction**

In mammals, somatosensation and chemosensation are the first sensory systems by which the developing organism becomes acquainted with its environment (Segond, 2008). Somatosensory perception includes tactile, thermal and pain perception through cutaneous receptors, as well as postural and movement information through muscle and tendon receptors. Chemosensory perception includes the olfactory, gustatory and trigeminal systems, involved in nutrition, social interactions, and emotional reactivity and regulation. In humans, these two systems emerge in utero and prepare the foetus for neonatal life. Because of this developmental heterochrony, they are the foundation of cognitive and affective development (Humphrey, 1970; Lecanuet & Schaal, 1996; Schaal, 2000; Schaal, Hummel, & Soussignan, 2004). Although the importance of these ontogenetically and phylogenetically earlier systems for individual development has been acknowledged for a long time, they are the least studied in the human neonate, compared with later modalities such as audition (Fitzgerald & Andrews, 1994; Streri, Hevia, Izard, & Coubart, 2013). Clinicians dealing with premature and other fragile newborns have initiated a regain of interest for these perceptions by suggesting therapeutic interventions in these modalities, but their efforts are impeded by the lack of fundamental knowledge that could drive their hypotheses and frame their observations. In this chapter, we propose a framework to study neonatal psychobiological development focusing on tactile and chemical senses. We want to emphasize how these senses are crucial modalities to understand very early development, and how they can bring rational arguments and testable hypotheses to the growing field of sensory therapies and developmental care in preterm and term neonates. We hope that these modalities will attract more attention from both researchers and clinicians in the future.

**Prenatal development of somatosensory and chemosensory perceptions****Somatosensation**

The somatosensory system underlies the perception of a wide range of stimuli. It can be subdivided into four functionally distinct subsystems: tactile perception, proprioception, nociception and thermoception. Each has a specific set of peripheral receptors — in the skin, muscles and joints — and neural pathways (for a complete review see: Abaira & Ginty, 2013). The receptors can be distinguished according to the type of stimulus to which they respond, and according to their anatomical situation (exteroceptors or interoceptors). The tactile subsystem is sensitive to the size, shape and texture of objects and their movement on the skin. Four types of tactile cutaneous receptors, distributed throughout the body, were identified. The Merkel discs and the Meissner corpuscles are receptors involved in discriminative touch. They have small and well-defined cutaneous receptive fields and are

located in the superficial layers of the skin (dermal-epidermal junction). The Ruffini receptors and the Pacini corpuscles, located in the deeper layers of the skin (dermis) and the subcutaneous tissue, have wide and blurry receptive fields and are involved in non-discriminative touch. Proprioception refers to the perception of one's body position and movements, and depends on mechanoreceptors in muscles and joints. Neuromuscular spindles are sensitive to muscle length, articular receptors are sensitive to the position of the joints, and golgi tendon organs are sensitive to muscle tension. Both tactile and proprioceptive information are conveyed to the brain via the lemniscus pathway. Nociception refers to pain perception, and thermoception to the perception of temperature. Both are supported by highly arborized free nerve endings, transmitting information to the brain by slow unmyelinated (C) and fast myelinated (A $\delta$ ) fibres through the spinothalamic pathway.

The foetus develops somatosensory sensitivity through the activation of receptors in his skin, muscle and tendon, by uterine contractions, movements of the mother, and his own motor activity (Granier-Deferre & Schaal, 2005). The study of reactions to tactile stimulation in aborted fetuses allowed the description of the cephalocaudal expansion of tactile receptors (Hooker, 1938; T. Humphrey, 1964; 1970). As soon as 7-8 weeks of gestational age (wGA), rooting motor responses are elicited by light touch on the upper lip (Humphrey, 1964). From 11 wGA, tactile receptors are present on facial and palmar-plantar areas, to be finally present on the whole body at 20 wGA. Thus, peripheral anatomical structures of the somatosensory system are present in their final form at the 5<sup>th</sup> month of gestation. Electrophysiological works in preterm neonates showed that afferent somatosensory pathways to the primary cortex are functional before 25 wGA (Granier-Deferre & Schaal, 2005). The differentiation of specific neuronal responses to innocuous tactile vs. painful stimuli in the somatosensory cortex appears around 35 wGA (Fabrizi et al., 2011), however Bartocci, Bergqvist, Lagercrantz and Anand (2006), showed a central integration of both tactile and painful information in the premature neonate's brain as early as 28 wGA.

## Olfaction

In adults, odour processing involves the primary olfactory cortex (including the piriform and entorhinal cortices, the olfactory tubercle and the amygdala) and the secondary olfactory cortex (including the orbitofrontal gyrus, hippocampus, thalamus, insula and cingulate gyrus) (Gottfried, Deichmann, Winston, & Dolan, 2002). Aromatic compounds are detected by the main olfactory receptors as well as vomeronasal olfactory receptors (Schaal, 1988), the latter also detecting steroids, glucocorticoids, and peptides involved in immune chemotaxis (Rodriguez, 2013). However, the distinction is not that clear, as main olfactory receptors were observed in vomeronasal receptor cells (Lévai et al. 2006), while olfactory receptors typically present in the vomeronasal olfactory epithelium were found in the main olfactory epithelium of humans (Rodriguez, Greer, Mok, & Mombaerts, 2000).

Neuroreceptors in the vomeronasal epithelium are noticeable from 6 wGA, with the vomeronasal nerve and accessory bulb growing from 6 to 19 wGA (Schaal, 1988). Humphrey (1970) suggested an involution of this system afterwards, although developed vomeronasal organ are still observed later in neonates and even in adults (Schaal, 1988). Although species-specific pheromone responsiveness has been shown in mammals, it remains putative in human neonates (Schaal et al., 2004). Primary olfactory neuroreceptors have been observed in the olfactory epithelium, their axons forming the olfactory nerve fibres and entering the brain as early as 9 wGA. Glomerular structures and mitral cell layers of the primary olfactory bulb are noticeable at 11 wGA, and an activity marking protein can be observed in the olfactory epithelium at 28 wGA (Sarnat & Yu, 2015). Circulation of amniotic fluid in the nasal cavities is induced by foetal swallowing and breathing movements, bringing chemical stimuli on nasal chemoreceptors as soon as nasal plugs dissolve, around 16 wGA (Schaal et al., 2004; Som & Naidich, 2013). Therefore, we assume that fetuses process odours after the 4<sup>th</sup> month of gestation. The olfactory system is highly plastic, bulb volume and cortical activation varying with experience (Mazal, Haehner, & Hummel, 2016; Plailly, Delon-Martin, & Royet, 2012). High plasticity has been described for the ontogeny of odour hedonic reactivity (Soussignan, Delaunay-El Allam, & Schaal, 2013). Odour preferences during

infancy are indeed dependent on foetal and neonatal experiences with the aromatic profile of amniotic fluid and breast milk, both influenced by the mother's diet (Delaunay-El Allam, Marlier, & Schaal, 2006; Delaunay-El Allam, Soussignan, Patris, Marlier, & Schaal, 2010; Mennella, Jagnow, & Beauchamp, 2001; Schaal, 2000).

## Taste

There are two main types of taste receptors, located in taste buds mostly on the tongue papillae, palate, throat, epiglottis and oesophagus (Tizzano, Cristofolletti, & Sbarbati, 2011). G-protein coupled receptors are stimulated by organic molecules that elicit sweet, bitter and savoury tastes, receptors involving ion channels are stimulated by ions that convey salty and sour tastes (Chandrashekar, Hoon, Ryba, & Zuker, 2006). Anatomical differentiation of the fungiform, circumvallate and foliate papillae are observed from 12 wGA (Witt & Reutter, 1997), but this peripheral differentiation may not lead to different perceptions prenatally (Rao, Shankar, & Sharma, 1997).

Some works reported neonatal aversion for sourness and bitterness (Desor, Maller, & Andrews, 1975; Mennella, 2014) and a neutral reactivity to saltiness, although electrophysiological studies show high reactivity to ammonium chloride in taste cells of animal fetuses (Rao et al., 1997). The reaction of saltiness and bitterness also seems plastic and modulated by prenatal exposure, whereas sweetness appreciation appears earlier and less plastic (Mennella, 2014; Schwartz, Chabanet, & Lange, 2012). The attraction for sweet taste is in fact considered by many authors as predetermined and common to all mammals, shaped by natural selection because a preference for highly energetic foods would be adaptive (Liem & Mennella, 2002; Lipchok, Reed, & Mennella, 2011; Spence, 2012). Mammalian fetuses display more frequent swallowing after saccharine injection in the amniotic fluid (El-Haddad, Ismail, Guerra, Day, & Ross, 2002), and facial responsiveness to sweet taste appears similar in healthy primates and neonates from diverse countries, as well as in anencephalic neonates (Mennella, 2014; Steiner, 1979; A. Ueno, Ueno, & Tomonaga, 2004). These findings support the view of sweetness as an unconditionally attractive stimulus for human fetuses and newborns.

## Trigeminal perception and somato-chemosensory overlap

The trigeminal system detects various types of chemesthetic stimuli through ion channels receiving chemical molecules and mechanoreceptors, contributing to burning, cool, tingling, irritant sensations. Chemesthetic sensations rely on nervous fibres endings that project to different cerebral areas responsible for different sensations (Trotier & Ishii, 2013). Brain areas processing somatosensory and taste information partially overlap, painful and thermic trigeminal sensations involve the somatosensory, cingular and insular cortices in particular (Faurion, 2006). Tactile trigeminal sensations are transmitted to the somatosensory cortex, allowing, for example, discrimination of the stimulated nostril (Hummel, Iannilli, Frasnelli, Boyle, & Gerber, 2009).

The branches of the trigeminal nerve that innervate nasal, oral and perioral areas are differentiated from 6 wGA and responsive to tactile stimulation at 8 wGA (Schaal, 1988), suggesting very early trigeminal perception, although direct evidence has not been reported. Many food stimuli have combined effects on gustatory, trigeminal and olfactory systems (Gilmore & Green, 1993; Green & Schullery, 2003) and cross-sensory flavour learning presumably starts before birth through the multisensory stimulation of the oronasal cavity while inhaling and swallowing amniotic fluid (Spence, 2012).

## Transnatal discontinuity in the Neonatal Intensive Care Unit

Birth induces changes in the sensory environment, with both continuity and discontinuity depending on the stimulus. There is preservation of some familiar sensory stimuli such as odours and tastes from the mother's diet, maybe the mother's body odour, that were experienced in the amniotic

fluid and will be re-experienced after birth, notably in breast milk. Other stimuli will be new, such as the father's body odour, formula milk, and most somatosensory stimuli.

In utero, tactile stimulations are present, but temperature is constant and there are no painful stimuli. After birth, stimuli vary in texture, pressure, temperature. Some may even be aversive; others should be pleasant. Passive tactile stimulation, not initiated by the neonate but received by her, constitutes the major part of tactile stimulation received at that age (Als, 1986). It includes caressing, patting, rocking, and all acts of care. These changes are normal and welcome at term, when the organism's brain is structurally and functionally able to process these new stimuli, but the impact of such changes and of the inappropriate sensory environment of the neonatal intensive care unit (NICU) on prematurely born neonates has been a cause for concern among clinicians for years. During their hospital stay, preterm neonates are exposed to constant, non-human tactile stimulation. In fact, in premature neonates the risk of transnatal multisensory discontinuity is amplified, with a higher gap between the ecology of the womb and the NICU that combines sensory deprivations, over-stimulations, noxious, uncomfortable or otherwise inappropriate stimulations, such as disruption of motor coordination during enteral feeding (Bingham, 2009). Maladapted sensory inputs can affect the development of brain structure and function, as well as the infant's behaviour (Als et al., 2004). Several studies focusing on blood draws, frequent in Neonatology, provided evidence that repeated painful experiences have short and long-term deleterious effects in multiple systems (Buskila et al., 2003; Grunau, Holsti, & Peters, 2006; Hermann, Hohmeister, Demirakça, Zohsel, & Flor, 2006; Lidow, 2002; Mitchell & Boss, 2002; Slater et al., 2010). Children born prematurely also frequently develop atypical sensory profiles, especially in the tactile modality (Crozier et al., 2016) and have an increased risk of neurodevelopmental disorders such as Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) (Lindstrom et al., 2011), Autism Spectrum Disorder (ASD) (Leavey, Zwaigenbaum, Heavner, & Burstyn, 2013) as well as educational and social impairments (Bhutta, Cleves, Casey, Craddock, & Anand, 2002; S. Johnson & Marlow, 2011; Larroque, Delobel, Arnaud, & Marchand, 2008). Atypical tactile information processing is commonly reported in these neurodevelopmental disorders, involving impairments in filtering or habituating to tactile input (Cascio, 2010; Puts et al., 2014).

During foetal life, chemosensory, gustatory and olfactory inputs co-occur, particularly after maternal ingestion of flavoured foods. Aromas and tastes pass through the placenta and are present in the amniotic fluid that is inhaled and swallowed by the foetus (Badalian, Chao, Fox, & Timor-Tritsch, 1993). Furthermore, multisensory inputs may be associated with changes in the mother's activity or stress level, impacting foetal environment, resulting in associative learning (Smotherman, 1982). Given the antenatal transmission of neuroendocrine biomarkers of stress and sickness and its impact on foetal behaviour (Weinstock, 2005; Salisbury, Yanni, Lagasse, & Lester, 2004), associative learning may operate regularly between maternal and foetal states. Taste preferences evolve as a function of early experiences as well, influencing food consumption and habits during infancy and childhood (Schwartz, Chabanet, Laval, Issanchou, & Nicklaus, 2013; Yuan et al., 2016). A "taste acceptance windows" for sour and bitter taste in formula milks has been reported from gestation to the first half-year (Mennella, Lukasewycz, Castor, & Beauchamp, 2011), suggesting a sensitive period for long-term structural and functional plasticity to environmental exposure (Liem & Mennella, 2002; Schaal & Durand, 2012). However, duration and repetition of exposure is critical for taste and odour preferences (Delaunay-El Allam et al., 2006; Maier, Chabanet, Schaal, Leathwood, & Issanchou, 2007). Feeding issues are related to modulations in sensitivity and perceived attractiveness of flavours (Mennella, 2014; Mennella, Bobowski, & Reed, 2016; Nehring, Kostka, Kries, & Rehfuss, 2015), although the effect of perinatal exposure on taste acceptance during childhood remains controversial, particularly for sweet taste. Sweet taste is often considered a universally and unconditionally attractive stimulus already prenatally. After birth, this preference should be further reinforced by the gratifying association with satiety and physical closeness with the mother (Barkat, Poncelet, Landis, Rouby, & Bensafi, 2008; Blass & Ciaramitaro, 1994). In premature neonates however, there is no temporal relation between sweet taste (for example oral instillation of sucrose or breast milk in very small amounts), and satiety that comes from enteral feeding, or social touch when the parents visit and if they have the possibility to hold their child. On the contrary, since intra-oral infusion of a sweet solution decreases neonatal reactivity to moderate acute pain

(Stevens, Yamada, Ohlsson, Haliburton & Shorkey, 2016), oral instillation of glucose is commonly used before or during painful procedures. This repeated sweet-painful association could induce aversive conditioning to sweet tasting foods in prematurely born infants, if the appetitive response to sweetness were less hard-wired, reflex-like than previously thought.

### **Orienting responses: markers of neonatal sensory-motor development**

Immediately after birth, neonates interact with their environment through stimuli perception and emission. They are endowed with a sensory-motor skillset that is functional before delivery but continues to develop during infancy, through increasingly complex multisensory influences and motor activity. Although most authors agree that these early skills form the basis of later sensory-motor and cognitive development, studies in perinatal psychobiology are still rare and tend to focus on unimodal perception (often audition and oral language processing) or very specific behavioural patterns (e.g., facial expressions of pain). Hence, early sensory-motor development still remains poorly characterized, particularly inter-sensory or sensory-motor integration. In the absence of experimental validation, the commonly accepted assumption of sensory-motor integration as being the foundation of cognitive development remains an intuition. Such validation is necessary to develop more hypothesis-driven research and therapeutic interventions in neonates.

A relevant approach to studying sensory-motor abilities in very young subjects is to focus on orienting responses. An orienting response directs the subject's attention towards salient stimuli in the environment (Barry, 2009), even in a passive context (i.e., when stimulation is not initiated by the foetus or neonate but seized by him to perceive his environment). Orienting responses involve behavioural components such as movement, for example in neonates when a tactile stimulus (e.g., puff of air, caress) is presented on the forearm (Humphrey, Humphrey, & Muir, 1994), as well as vegetative components such as changes in heart beat (Fearon, Hains, Muir, & Kisilevsky, 2002) or electrodermal activity (Hellerud & Storm, 2002). Orienting responses were initially observed in term neonates during perioral stimulation: when stimulated on one cheek or side of the mouth, newborns turn their head towards the stimulated side (Moreau, Helfgott, Weinstein, & Milner, 1978). This behaviour was named rooting, and interpreted originally as an adaptive reflex facilitating feeding. Another behaviour initially described as an adaptive reflex, but also fits the definition of an orienting response, is sucking. It is the observable response to the oral introduction of the neonate's finger (Hooker, 1952) or pacifier, as well as oral infusion of sweet tasting solutions (Mennella, 2014) and of course the mother's breast. The intensity and frequency patterns of sucking are modulated by attentional, motivational and mnemonic factors (DeCasper & Fifer, 2004). Orienting responses in neonates are also observed towards odorants, such as artificial scents or food odorants to which newborns were exposed repeatedly during foetal life, lactation or simply while sleeping in their crib (Delaunay-El Allam et al., 2006; Goubet, Strasbaugh, & Chesney, 2007; Marlier, Schaal, & Soussignan, 1998), suggesting that familiar odorants are actively sought. On the contrary, irritating stimuli that excite the trigeminal system make newborns turn away from the odorant (Rieser, Yonas, & Wikner, 1976). In addition to head orienting, respiratory responses allow neonates to control olfactory inputs as a function of hedonic valence: neonates' breathing increases when they are exposed to odorants considered as pleasant by adults and decreases when they are presented with odorants considered as disgusting (Doucet, Soussignan, Sagot, & Schaal, 2009; Loos et al., 2014; Soussignan, Schaal, Marlier, & Jiang, 1997).

Very early orienting responses to passive tactile stimulation were observed through habituation paradigms (Rankin et al., 2009; Snyder & Keil, 2008). Habituation is the decrease of some aspect of the orienting response across repeated stimuli. It is considered the simplest form of learning, and thought to allow the organism to preserve its resources when a stimulus is frequent but innocuous (Thompson & Spencer, 1966). This mechanism is therefore adaptive, especially for neonates who have limited energetic resources. The gestational age at which human fetuses first display behavioural orienting responses to a vibrotactile stimulus applied on the mother's abdomen ranges from 22 to 30 weeks (Leader, Baillie, Martin, & Vermeulen, 1982). Fetuses aged 28 to 37 weeks display habituation to such

repeated vibrotactile stimuli (Madison et al., 1986). Both vegetative and behavioural components of orienting responses can also be observed in premature neonates. Neonates born at 33 wGA and tested at 5 weeks of life (term-equivalent) are capable of behavioural habituation to a repeated tactile stimulus (2.5 s long filament stroke) on their lower abdomen (Rose, Schmidt, & Bridger, 1976). Differences in responses to tactile stimulation between preterm and full-term neonates were reported by Rose et al. (1976) and confirmed by Field et al. (1979). They observed that the repetition of tactile stimuli resulted in a decrement of cardiac and behavioural orienting responses in full-term neonates, while preterm only showed a decrease of behavioural responses. More recently, Fearon et al. (2002) found an increasing correlation between cardiac acceleration and body movements induced by repeated tactile stimuli (4 s long forearm stroke) between 30 and 40 wGA. Premature neonates as young as 29 wGA also display differentiated responses to odorants that vary as a function of trigeminal component or hedonic valence. Odorants generally unpleasant for adults trigger more segmental motor extension, grimacing and respiratory frequency decrease, while odorants pleasant for adults induce smiles or mouthing responses and respiratory frequency increase (Marlier, Gaugler, Astruc, & Messer, 2007). At 31 wGA, a progressive facial response decrease to repeated presentation of an odorant, followed by recovery of facial responsiveness to a different odorant, suggest that premature neonate memorize and habituate to the odours encountered in their postnatal environment. This is supported by studies of cortical activation showing habituation (repetition-suppression of the neurovascular response) to both pleasant and unpleasant odorants at 34 wGA (Bartocci et al., 2001; 2000).

After birth, interactions between a richer, more complex sensory environment and cognitive development influence behavioural orienting response towards various types of new stimuli. Blass et al. (1994) revealed that appetitive sucking and head turning, spontaneously induced by a sweet solution, can be observed in response to gentle tactile stroke of the forehead in neonates, up to 48 hours after several associations between tactile and taste stimulations were presented. In this situation, a conditioned expectation is created, and the infant will cry if three tactile stimuli are presented without the gratifying sweet solution. Associative conditioning reinforces rooting and mouthing responses towards odorants when they are experienced in association with a highly rewarding event: breastfeeding. The more neonates are exposed to a chamomile prophylactic balm during breastfeeding, the more head-turning and mouthing is elicited by chamomile scent, reaching levels identical to maternal breast milk odour (Delaunay-El Allam et al., 2006). Appetence to the learned odour is retained several years later (Delaunay-El Allam et al., 2010; Haller, Rummel, & Henneberg, 1999). There is also evidence that prenatal exposure to aromatic compounds, through maternal consumption of sweet foods and beverages, leads to preferential orienting in neonates (Schaal, Marlier, & Soussignan, 2000). Even after weaning, infants accept new food more easily if it is flavoured with compounds experienced during the last trimester of gestation or during breastfeeding (Mennella, Jagnow, & Beauchamp, 2001). This may facilitate acceptance, but entails a risk of excessive selectivity during toddlerhood when early exposure lacks variety. Therefore, long before term, associative conditioning influences multiple aspects of sensory-motor development.

We currently know very little about associative conditioning in premature neonates, but the ability being present in foetuses, it is very likely that similar associations, both positive and negative, are also present among these infants. Mechanical ventilation and feeding tubes cause pain and discomfort associated with feeding. Sucking-swallowing-breathing coordination is immature, causing apnoeic episodes when milk passes through the trachea, leading to long lasting traumatic stress to swallowing (Kerzner et al., 2015). Tactile, motor and chemosensory (taste, smell and texture) deprivation leads to long-term atypical sensory processing and preferences (Crozier et al., 2016; Wickremasinghe et al., 2013). Finally, the gradual maturation of physiological and motor systems may produce various patterns of responses to sensory stimulations at different ages among different neonatal populations. The diversity of orienting responses need to be documented, recognized and utilized by clinicians to propose hypothesis-driven improvements in care procedures, and experimentally validated sensory therapy, to preterm neonates.

## Tactile and chemosensory therapeutic interventions in Neonatology

During their stay in the NICU, preterm neonates are exposed to stimuli that are inadequate (deprivation, overstimulation or dystimulation) and often invasive, uncomfortable or painful, occurring at the most critical time of growth of the nervous system (Rabinowicz et al., 1996). Animal studies show that perinatal sensory deprivation and motor restriction delays the development of neuronal networks of the sensory-motor cortex and the cerebellum, impacting both neuronal proliferation and motor outputs (Pascual, Fernández, Ruiz, & Kuljis, 1993). On the contrary, sensory and motor enrichment improves neural development (Scafidi, Fagel, Ment, & Vaccarino, 2009). Similar effects are found in human newborns (Als et al., 2004; Anand & Scalzo, 2000). Besides, in preterm neonates, inappropriate stimuli concur with disruption of chronobiological cycles, maternal separation and non-social handling, possibly exacerbating their effects. Because newborns are unable to withdraw from these stimuli, it has been proposed that part of the negative outcomes of premature birth may be attributed to stressful early sensory experience (Als et al., 2004).

In 1986, Als et al. proposed an innovative, personalized approach of the management of preterm neonates based on her synactive theory of development: the Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program, or NIDCAP. This approach established the status of the baby as the principal contributor to his own development, through approach and avoidance systems interacting with each other and with the environment. According to this theory, any inadequate (in quantity or quality) or disorganized stimulation will cause a withdrawal reaction from the neonate. It is therefore necessary to propose a sensory stimulus only when the corresponding sensory system is capable of processing it (Feldman, 2002), and to allow the neonate to play with his approach and avoidance systems without saturating them. In theory, behavioural responses are used to adjust the level and quality of stimulations to the state of each neonate; in practice this aspect is often overlooked. Either clinical protocols fail to mention the recommendation to modulate stimulation levels as a function of the child's development and reactions, or the recommendation is inconsistently applied (Aita & Goulet, 2003). More generally, efforts are still needed in many NICUs for a reliable application of developmental care programs by all the people involved.

Despite the sometimes difficult implementation of the NIDCAP, it seems possible to improve some aspects of the preterm infant's development by modifying his sensory environment in specific ways. For example, touch is considered an essential component of the NIDCAP, and multiple "therapeutic touch" interventions have been proposed, such as massage for soothing and pain management (Diego, Field, & Hernandez-Reif, 2009), and oral and peri-oral stimulations to promote sucking (Fucile, McFarland, Gisel, & Lau, 2012). Other frequent interventions in Neonatology involve chemical senses, such as oral instillation of breast milk or sucrose solution for pain management during invasive procedures (Elserafy, Alsaedi, Louwrens, Bin Sadiq, & Mersal, 2009; Lago et al., 2014; Simonse, Mulder, & van Beek, 2012), or using carbonated solutions on gauze for oral dampening and hygiene. Adverse consequences of these practices remain undetermined. For example, carbonated solutions eliciting swallowing in adults (Morishita, Mori, Yamagami, & Mizutani, 2014), may have similar but undesirable effects in neonates.

### Oral feeding improvement

Sensory-motor deprivation and invasive stimulation associated with respiratory and feeding assistance interact with other risk factors of prematurity, often leading to poor coordination between sucking, swallowing and breathing, and to the development of dysphagia (Costanzo, Badet, Clouzeau, & Senez, 2013; Senez et al., 1996). To counteract these effects, various protocols of oro-facial stimulations are used to promote such coordination and facilitate the transition from enteral to oral feeding. Pacifiers are frequently used to elicit non-nutritive sucking (NNS) and promote sucking abilities. Soft pacifiers are associated with more rhythmic and ample sucking movements in preterm neonates, as compared with stiffer pacifiers, suggesting that flexible pacifiers favour the generation of effective sucking patterns (Zimmerman & Barlow, 2008). Highly organized burst patterns of NNS, with regular inter-burst pauses,

are positively linked with subsequent nutritive sucking efficiency (Bingham, Ashikaga, & Abbasi, 2010; 2012; Foster, Psaila, & Patterson, 2016; McCain, 2003). NNS pattern characterization was therefore proposed as a marker of neurodevelopment, but unfortunately such measures are not yet systematic in the NICU.

Protocols combining tactile peri-oral and oral stimulations with NNS are also frequently used to support sucking-swallowing-breathing coordination in premature neonates (Fucile et al., 2012). Inducing a movement imitating NNS burst patterns, through mechanical stimulation, appears more effective than simply offering a pacifier after peri-oral tactile stimulations. The specialization and stabilization of neural networks generating oral rhythmic patterns may be facilitated by the association of trigeminal sensory inputs with such movements. Kinesthetic oral stimulations, inducing rhythmic pressure on a pacifier, promote the progressive organization of rhythmic NNS patterns in preterm neonates aged 34 wGA with ineffective sucking and feeding difficulties. Applied during enteral feeding 3-4 times per day for 10 days, this intervention facilitates the acquisition of oro-motor temporal patterns and the achievement of autonomous oral feeding (Barlow, Finan, Lee, & Chu, 2008). EEG measurements in the somatosensory cortex of neonates at 32 wGA also showed that oral trigeminal and rhythmic kinesthetic interventions are associated with higher and more lateralized neural activity during and after stimulation, compared with simple pacifier use (Barlow et al., 2014a).

This approach may also be beneficial for neonates with respiratory distress syndrome, a condition of prematurity often associated with long term feeding difficulties when preventive interventions are not proposed (Barlow et al., 2014b). However, the subtle limit between neuroprotective stimulation and overstimulation is still debated, and stimulation parameters such as velocity and frequency may have different effects in different conditions, for example between infants with chronic lung disease, respiratory distress syndrome or born from a diabetic mother (Barlow et al., 2014b).

Finally, bimodal stimulations coupling milk odour diffusion with NNS improve the motivation to suck and the maturation of rhythmic and ample NNS patterns (Bingham, Abassi, & Sivieri, 2003; Bingham, Churchill, & Ashikaga, 2007). Besides, when NNS is induced during enteral feeding, sucking responses appear more durable (Rochat, Goubet, & Shah, 1997). Further research is needed to verify whether milk odour diffusion associated with NNS during enteral feeding would be even more effective. More generally, research should aim at testing the effects of multimodal preventive interventions on sucking-swallowing-breathing coordination, oral feeding efficiency and timing of autonomous feeding achievement.

## Pain management

Another important challenge in Neonatology is analgesia. All hospitalized newborns, especially preterm neonates, are exposed to multiple painful stimulations every day (Barker & Rutter, 1995; Carbajal, 2008; Simons et al., 2003). Repeated perinatal experience with iatrogenic pain leads to changes in nociceptive thresholds (Lidow, 2002; Mitchell & Boss, 2002; Page, 2004) and preterm infants are, at term equivalent age, more sensitive to pain (Slater et al., 2010). This increased sensitivity to somatic pain is still found among adolescents who were born preterm (Buskila et al., 2003; Hermann et al., 2006; Hohmeister, Demirakça, Zohsel, Flor, & Hermann, 2009; Hohmeister et al., 2010). Invasive procedures associated with routine care also contribute to permanent alterations in stress response systems (Grunau et al., 2006) and other sensory systems (Berardi et al., 2000). In addition to sensitization to pain and structural and physiological changes in the central nervous system and autonomic substrate, early and repeated procedural pain leads to physiological instability, dietary problems and sleep disorders (Mitchell & Boss, 2002). These observations of short and long-term consequences yield support to the parental demand to better alleviate their newborn's pain.

Initial efforts in neonatal pain management consisted in pharmacological analgesics, either local or systemic, but these proved unsatisfactory for repeated acute pain because lacking effectiveness, presenting dangerous side-effects (sedation, respiratory depression) and being potentially toxic in the long term (Anand, 2001; Jain, Rutter, & Ratnayaka, 2001; Carbajal et al., 2005; Sellam, Cignacco, &

Engberg, 2010). Because pain is still part of necessary medical care, non-pharmaceutical alternatives are increasingly sought after in Neonatology. Among them, oral administration of sucrose has received the most attention, based on the observation that it decreases facial and vocal expressions of pain. It is now universally recommended in procedural pain management for neonates (Carbajal, Gall, & Annequin, 2004; Pillai Riddell et al., 2015). Sweet taste is considered as having analgesic properties in neonates, mediated by central endogenous release of opiates (Blass, 1994). Nevertheless, recent works have casted doubt on the analgesic properties of oral sweet taste. First, it attenuates neither pain-specific brain activity nor the spinal nociceptive withdrawal reflex in infants (Slater et al., 2010). Second, the development of hyperalgesic responses was reported after repeated painful procedures associated with sweet taste during the neonatal period (Taddio, Shah, Atenafu, & Katz, 2009). Such observations are incompatible with the longstanding vision of sweetness as a hard wired, reflex-eliciting, appetitive and calming stimulus. This controversy led some researchers to propose that sweet taste may simply act as a behavioural distraction or compensation, alike non-nutritive sucking (Wilkinson, Savulescu, & Slater, 2012). As a result, the question begins to be raised of immediate and long-term adverse effects of the cumulative use of sweet solutions during painful procedures in premature neonates (Harrison, Beggs, & Stevens, 2012; Holsti, Whitfield, Grunau, & Oberlander, 2005b). A recent follow up of premature newborns born at 33-34 wGA did not show any difference between repetitive use of oral sucrose vs. placebo during painful procedures on neurobehavioral status of the premature newborns at 40wGA (Banga, Datta, Rehan, & Bhakhri, 2016), questioning the relevance of oral sucrose for pain management.

Familiar odorants and tastes constitute another area of research for chronic stress and pain management in neonates. The mother's milk is frequently mentioned, but any odorant experienced in a calm context also reduces pain responses in premature and term born neonates (Goubet et al., 2007; Rattaz & Goubet, 2005). It may be the reassuring effect of familiarity or the learned association with physical comfort, that make infants anticipate a positive outcome when later stimulated with the target odours and be more distracted by them when a painful procedure intervenes. However, repetitive exposure to the mother's milk odour during painful procedures, especially if the baby already encounters breastfeeding difficulties, may lead to further negative expectations and rejection of breast milk odour. Feeding premature neonates at the mother's breast is always highly difficult, particularly during the crucial period of transitioning from enteral to oral feeding. Therefore, the proposal of mother's milk or mother's milk odour should be proscribed during painful procedures before autonomous oral feeding is achieved. Later though, if breastfeeding is well engaged, it may be use for occasional pain relief, notably during vaccination.

Non-pharmacological alternatives for analgesia also stem from the tactile components of developmental care. The most frequently reported is the Skin-to-Skin method, also called Kangaroo-Mother Care (KMC), which involves placing the premature infant on his parent's torso, without any clothing between them. Several studies have shown that, besides the beneficial effects of this method on physiological regulation and growth, skin-to-skin positioning before and during a painful care procedure decreases behavioural and physiological acute pain reactivity in preterm infants (Castral, Warnock, Leite, Haas, & Scochi, 2008; Freire, Garcia, & Lamy, 2008; Johnston et al., 2008; Ludington-Hoe, Hosseini, & Torowicz, 2005). Even very preterm neonates can benefit from this method, as their endogenous regulation mechanisms appear stimulated by skin-to-skin maternal contact, that decrease their pain reactivity (Johnston et al., 2008). More generally, gentle human touch seems to reduce the behavioural and physiological response to acute pain in premature infants ranging from 27 to 37 wGA (Herrington & Chiodo, 2014). The authors report that when using gentle human touch, neonates did not show the usual decreased respiration rate, elevated heart rate, or increased cry during the painful procedure. Attenuation of brain activation to a punctate stimulus was also observed using therapeutic touch (Honda et al., 2013). Massage therapy may also act either as a soothing stimulus or a distractor: the use of moderate pressure massage therapy in preterm infants aged 22 to 35 wGA led to lower increase in heart rate during the painful procedure, that may be interpreted as attenuated pain (Diego et al., 2009).

Despite these encouraging reports, it is worth noting that therapeutic touch may also have adverse effects (Johnston et al., 2013). KMC was found safe in ventilated prematurely born children under 30

wGA (van Zanten, Havenaar, Stigt, Ligthart, & Walther, 2007), but some authors report that preterm infants aged 28 wGA and younger have periods of oxygen desaturation when touched, or are unable to maintain their body temperature in KMC (Bauer, Pyper, Sperling, Uhrig, & Versmold, 1998; Scafidi, Field, & Schanberg, 1993). Although most neonates stay physiologically stable during and after massage, some experience physiological instability involving hypoxic episodes immediately after the session (Barnard, Brazelton, & Berry, 1990), suggesting that an over-stimulation point was reached that disturbs the physiological homeostasis of the newborn (Feldman, 2002), without the caregiver noticing. This underscores the need for further research to identify the most appropriate type and amount of touch for preterm infants depending on gestational age, health condition and pain level (Harrison, 2001).

Most studies on therapeutic touch for neonates acknowledge the necessity of appropriate sensory-motor stimulation during the early life of preterm neonates, and its critical role in physical and psychological development, well-being and the attachment bond (Ardiel & Rankin, 2010; Barnard et al., 1990; Harrison, 2001; Reite, 1990; Segond, 2008). Premature birth propels immature and sometimes sick newborns in a highly technical environment where they receive very little comforting or contingent stimulation, since most of the tactile stimulation they experience is associated with procedural touch. It may seem surprising to point to the lack of non-procedural touch in preterm neonates and to use, at the same time, developmental care such as KMC or massage as pain management. Even though they seem effective for analgesia, we should be particularly vigilant that they are used in priority as developmental care and not only associated with painful events. Systematic association between therapeutic touch and pain may lead to aversive conditioning to touch, and long term deficits in passive tactile processing.

Being aware that neonatal pain should be managed, as far as possible, using non-pharmacological methods, we wish to call attention to the need to carry out more fundamental research on sensory-motor processing in neonates and on long-term effects of sensory therapies in and outside a painful context. Such studies would help to propose safer and more effective individual sensory therapeutic protocols. New pain management solutions should be distinct from developmental care and without risk of causing aversion to comforting, developmentally precious stimuli such as human social touch, milk odour or sweet taste. Achieving this goal will also require that processing ability and response to therapy are individually and continuously monitored. Defining markers of adequate vs. inadequate stimulation level and quality is therefore crucial. Such markers may be physiological, cerebral, or behavioural by taking advantage of the orienting responses, and should be absolutely innocuous.

### **Current directions in research and neonatal care**

Since early investigations of passive tactile perception and habituation in preterm neonates in the 1970s (Field & et al, 1979; Rose et al., 1976), such studies have been extremely rare, as recently pointed out a review of neonatal cognition studies (Streri et al., 2013). Yet, passive tactile stimuli constitute the major part of stimulation a preterm newborn receives (Als, 1986) and experimental attention should be given to the way they perceive and use these inputs. We know very little about the influence of early tactile experiences on human development. Moreover, the neonatal environment has evolved since the 1970s, as well as the management of premature infants.

Current efforts are aimed at characterizing tactile perception abilities in preterm neonates and understanding the interaction between such perception and exposure to pain or other stressors. We recently showed that preterm neonates at 35 corrected wGA display manual orienting responses to a vibrotactile stimulus on the upper limb, which decreases across repetition, showing evidence of habituation (Dumont et al., 2017). Dishabituation was observed when the stimulated area or the inter-stimulus interval changed, indicating that preterm neonates discriminate both spatial and temporal characteristics of a tactile stimulation sequence. These very early tactile and temporal processing abilities are being investigated further, using brain activity measures in addition to behavioural analysis (Dumont et al., 2017). Indeed, Barnard and Bee (1983) proposed that preterm newborns difficulties to organize and synchronize their physiological and behavioural responses could be exacerbated by the temporally unpredictable quality of the stimulation received in the NICU, as opposed to the

predominantly rhythmic, predictable sensory environment in utero. Since then, authors have argued in favour of a link between rhythm perception, sensory predictability and development (Provasi, Anderson, & Barbu-Roth, 2014), but this long-standing proposition remains to be experimentally tested.

Interestingly, the behavioural habituation described in Dumont et al. (2017) was delayed in subjects born at a younger gestational age, smaller birth weight and having experienced more painful care procedures. Because these factors are strongly correlated, we do not know whether this delay is due to slower learning at younger ages, or to a detrimental effect of painful experiences of tactile processing abilities, or both.

Pain is currently one of the most active research topic in Neonatology. Considerable efforts have been made to promote the use of non-pharmacological alternatives, however we still lack long-term evaluations of their effects on the neurophysiological and behavioural development of preterm infants. Sensory stimulation repeatedly associated with pain, or a stressful context, may entail long term adverse consequences possibly outweighing the benefits of pain management. The question of immediate and long term adverse effects of the cumulative use of sweet solutions during painful procedures in premature newborns has been raised (Holsti, Grunau, Oberlander, & Whitfield, 2005a; Schaal, Goubet, & Delaunay-El Allam, 2011). However, to date such effects remain scarcely documented. We are currently investigating the impact of associating procedural pain with sucking and oral sweetness on the development of feeding skills during the critical transition from enteral to oral feeding. We propose that this association may induce an aversion to sweet taste, perhaps even to sucking, and interfere with normal development of the neural substrates of sucking. This would result in sucking-swallowing impairment affecting the infant's access to autonomous oral feeding and length of stay in the NICU. Similar issues are posed by the trend towards breastfeeding during painful procedure (Uga et al. 2008), that should be evaluated before any claim for spreading the method can be made.

Further research is needed to clarify the interactions between sensory interventions for analgesia, pain and the long term perception of innocuous stimuli used as interventions. In particular, we want to highlight the importance to vary non-pharmacological pain management solutions during the hospital stay of a premature neonate, to limit as much as possible aversive conditioning to initially attractive sensory stimuli.

A promising alternative to sweet-sucking for analgesia is the use of vibration on the site of the procedure (Baba, McGrath, & Liu, 2010). The Gate Control Theory of pain proposed by Melzack & Wall (1965) implies that a tactile input takes priority over pain in neural pathways to the central nervous system, therefore preventing pain perception when presented simultaneously. Vibration has been studied and utilized to supplant pain in various fields like orthopaedics and dentistry. In Neonatology it is still uncommon, although it would offer the advantage of being a non-social, developmentally irrelevant stimulus. This is important because if there is aversive conditioning to sensory interventions, social or food-related stimuli must be avoided. First studies of vibration for analgesia during heel lance report good effectiveness (Baba et al. 2010; Mc Ginnis et al. 2016) but pain responses were assessed with the concomitant use of sucrose and pacifier. Further studies are therefore needed to evaluate the specific effect of vibration.

Finally, the question of oral feeding improvement, although receiving less public attention, is a critical one for premature newborns development and hospital discharge. Positive multimodal intervention respects postural placement with neck and back flexion, brings several sources of stimulation together and involves engaging in social interactions during feeding. The purpose is to promote comfort and relaxation, and to trigger appetitive mouthing movements before stimulating with NNS. Appetitive responses are associated with salivation, that in turn triggers swallowing and enhances the benefits of NNS. It is particularly recommended before and during enteral feeding, not only to make the newborns practice sucking and to prepare them progressively to the motor activity of oral feeding, but also to help them identify feeding events during the day (Lau, 2015; 2016; Pfister et al., 2008). Lau insists on the importance to respect several stages of development in sucking and swallowing mechanisms when stimulating, and in soliciting regular and progressive practice, as it favours rhythmicity and amplitude gain as well as sucking-swallowing-breathing coordination (Lau, 2015; 2016). We are currently running a protocol promoting step by step solicitations. First, sucking should be elicited by

gentle oral tactile stimulations with a pacifier, then encouraged by multimodal stimulations combining peri-oral and oral tactile stimulations, milk taste and odour. In parallel, swallowing must be solicited by proposing small amounts of milk to start, progressively increasing the quantity to allow safe practice of sucking-swallowing coordination. The aim is to provide a smoother and safer transition from enteral to autonomous oral feeding. Parental involvement during that transition must be encouraged for the premature neonate to learn that oral feeding is consistently linked with social interactions, a relationship essential to physical and emotional development in subsequent years.

## Conclusion

The challenge of neonatal care is to overcome the untimely transnatal discontinuity caused by premature birth. To do so, therapeutic interventions are proposed in the NICU that involve sensory-motor stimulations. Despite the early development of somatosensory and chemosensory systems, we still lack fundamental understanding of their uni- and cross-modal functioning, as well as their long-term implications in motor, emotional, cognitive and social development. With such knowledge, practitioners could propose informed, innovative and adapted therapeutic interventions. We propose to take advantage of the sensory-motor skill set of preterm infants, such as orienting responses, to study perception in these early developing modalities, to characterize brain and behavioural activities evoked by developmental care and pain management interventions, and to design fact-based preventive and therapeutic sensory stimulations for neonatal care that keep respect a balance between short-term benefits and long-term consequences. Finally, we want to emphasize the importance of parental involvement, not only in therapeutic sensory interventions, but also outside of these interventions. It is crucial to preserve a time dedicated to positive, social interactions that do not overlap with unpleasant or painful procedures.

## References

- Abraira, V. E., & Ginty, D. D. (2013). The Sensory Neurons of Touch. *Neuron*, 79(4), 618–639.
- Aita, M. & Goulet, C. (2003). Assessment of neonatal nurses' behaviors that prevent overstimulation in preterm infants. *Intensive and Critical Care Nursing*, 19(2):109-18.
- Als, H. (1986). A Synactive Model of Neonatal Behavioral Organization: Physical & Occupational Therapy in Pediatrics, 6(3-4), 3–53.
- Als, H., Duffy, F. H., McAnulty, G. B., Rivkin, M. J., Mulkern, R. V., Warfield, S. K., et al. (2004). Early Experience Alters Brain Function and Structure, *Pediatrics*, 113(4):846-857.
- Anand, K. J. S. (2001). Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 155(2), 173–180.
- Anand, K. J., & Scalzo, F. M. (2000). Can Adverse Neonatal Experiences Alter Brain Development and Subsequent Behavior? *Biology of the Neonate*, 77(2), 69–82.
- Ardiel, E. L., & Rankin, C. H. (2010). The importance of touch in development. *Paediatrics & Child Health*. 15(3):153-6.
- Baba, L. R., McGrath, J. M., & Liu, J. (2010). The Efficacy of Mechanical Vibration Analgesia for Relief of Heel Stick Pain in Neonates A Novel Approach. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 24(3), 274–283.
- Badalian, S. S., Chao, C. R., Fox, H. E., & Timor-Tritsch, I. E. (1993). Fetal breathing—related nasal fluid flow velocity in uncomplicated pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 169(3), 563–567.
- Banga, S., Datta, V., Rehan, H. S., & Bhakhri, B. K. (2016). Effect of Sucrose Analgesia, for Repeated Painful Procedures, on Short-term Neurobehavioral Outcome of Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Tropical Pediatrics*, 62(2), 101–106.
- Barkat, S., Poncelet, J., Landis, B. N., Rouby, C., & Bensafi, M. (2008). Improved smell pleasantness after odor-taste associative learning in humans. *Neuroscience Letters*. 434(1), 108-112.

- Barker, D. P., & Rutter, N. (1995). Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 72(1), F47–8. doi: 10.1136/fn.72.1.F47.
- Barlow, S. M., Finan, D. S., Lee, J., & Chu, S. (2008). Synthetic orocutaneous stimulation entrains preterm infants with feeding difficulties to suck. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 28(8), 541–548.
- Barlow, S. M., Jegatheesan, P., Weiss, S., Govindaswami, B., Wang, J., Lee, J., Oder, A. & Song, D. (2014a). Amplitude-integrated EEG and range-EEG modulation associated with pneumatic orocutaneous stimulation in preterm infants. *Journal of Perinatology*. 32(3), 213-219.
- Barlow, S. M., Lee, J., Wang, J., Oder, A., Oh, H., Hall, S., Knox, K., Weatherstone, K., & Thompson, D. (2014b). Effects of oral stimulus frequency spectra on the development of non-nutritive suck in preterm infants with respiratory distress syndrome or chronic lung disease, and preterm infants of diabetic mothers. *Journal of Neonatal Nursing*, 20(4), 178–188. doi: 10.1016/j.jnn.2013.10.005.
- Barnard, K. E., & Bee, H. L. (1983). The impact of temporally patterned stimulation on the development of preterm infants. *Child Development*, 54(5), 1156–1167.
- Barnard, K., Brazelton, B., & Berry, T. (1990). Touch: The foundation of Experience, 13(1), 99–101.
- Barry, R. J. (2009). Habituation of the orienting reflex and the development of Preliminary Process Theory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 235–242.
- Bartocci, M., Winberg, J., Papendieck, G., Mustica, T., Serra, G., & Lagercrantz, H. (2001). Cerebral Hemodynamic Response to Unpleasant Odors in the Preterm Newborn Measured by Near-Infrared Spectroscopy. *Pediatric Research*, 50(3), 324–330.
- Bartocci, M., Winberg, J., Ruggiero, C., Bergqvist, L. L., Serra, G., & Lagercrantz, H. (2000). Activation of Olfactory Cortex in Newborn Infants After Odor Stimulation: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *Pediatric Research*, 48(1), 18–23.
- Bauer, K., Pyper, A., Sperling, P., Uhrig, C., & Versmold, H. (1998). Effects of Gestational and Postnatal Age on Body Temperature, Oxygen Consumption, and Activity during Early Skin-to-Skin Contact between Preterm Infants of 25-30-Week Gestation and Their Mothers. *Pediatric Research*, 44(2), 247–251.
- Berardi, N., Pizzorusso, T., & Maffei, L. (2000). Critical periods during sensory development. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(1), 138–145.
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama*, 288(6), 728–737.
- Bingham, P. M. (2009). Deprivation and Dysphagia in Premature Infants. *Journal of Child Neurology*, 24(6), 743–749.
- Bingham, P. M., Abassi, S., & Sivieri, E. (2003). A pilot study of milk odor effect on nonnutritive sucking by premature newborns. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(1).
- Bingham, P. M., Ashikaga, T., & Abbasi, S. (2010). Prospective study of non-nutritive sucking and feeding skills in premature infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 95(3):F194-200.
- Bingham, P. M., Ashikaga, T., & Abbasi, S. (2012). Relationship of Neonatal Oral Motor Assessment Scale to feeding performance of premature infants. *Journal of Neonatal Nursing*. 18(1): 30–36.
- Bingham, P. M., Churchill, D., & Ashikaga, T. (2007). Breast milk odor via olfactometer for tube-fed, premature infants. *Behavior Research Methods*, 39(3), 630–634.
- Blass, E. M. (1994). Behavioral and physiological consequences of suckling in rat and human newborns. *Acta Paediatr Suppl*, 397:71-6.
- Blass, E. M., & Ciaramitaro, V. (1994). A new look at some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect, and action. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(1), 1–81.
- Buskila, D., Neumann, L., Zmora, E., Feldman, M., Bolotin, A., & Press, J. (2003). Pain Sensitivity in Prematurely Born Adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(11), 1079–1082.
- Carbajal, R. (2008). Epidemiology and Treatment of Painful Procedures in Neonates in Intensive Care Units. *Jama*, 300(1), 60.

- Carbajal, R., Lencien, R., Jugie, M., Paupe, A., Barton, B.A. & Anand, K.J. (2005). Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics*, 115(6):1494-500.
- Carbajal, R., Gall, O., & Annequin, D. (2004). Pain management in neonates. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 4(3):491-505.
- Cascio, C. J. (2010). Somatosensory processing in neurodevelopmental disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2(2), 62–69.
- Castral, T. C., Warnock, F., Leite, A. M., Haas, V. J., & Scochi, C. G. S. (2008). The effects of skin-to-skin contact during acute pain in preterm newborns. *European Journal of Pain*, 12(4), 464–471.
- Chandrashekar, J., Hoon, M. A., Ryba, N., & Zuker, C. S. (2006). The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*, 444(7117):288-94.
- Costanzo, A., Badet, N., Clouzeau, H., & Senez, C. (2013). 285 Comprehensive management of sensorimotor disorders of orality in paediatric CF patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 12(1).
- Cowart, B. J. (1998). The addition of CO<sub>2</sub> to traditional taste solutions alters taste quality. *Chemical Senses*, 23(4):397-402.
- Crozier, S. C., Goodson, J. Z., Mackay, M. L., Synnes, A. R., Grunau, R. E., Miller, S. P., & Zwicker, J. G. (2016). Sensory Processing Patterns in Children Born Very Preterm. *American Journal of Occupational Therapy*, 70(1), 7001220050p1–7.
- DeCasper, A., & Fifer, W. (1980). Of Human Bonding: Newborns Prefer Their Mothers' Voices. *Science*, 208(4448):1174-6.
- Delaunay-El Allam, M., Marlier, L., & Schaal, B. (2006). Learning at the breast: Preference formation for an artificial scent and its attraction against the odor of maternal milk. *Infant Behavior and Development*, 29(3), 308–321.
- Delaunay-El Allam, M., Soussignan, R., Patris, B., Marlier, L., & Schaal, B. (2010). Long-lasting memory for an odor acquired at the mother's breast: Memory for odor acquired at the mother's breast. *Developmental Science*, 13(6), 849–863.
- Desor, J. A., Maller, O., & Andrews, K. (1975). Ingestive responses of human newborns to salty, sour, and bitter stimuli. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 966-70.
- Diego, M. A., Field, T., & Hernandez-Reif, M. (2009). Procedural pain heart rate responses in massaged preterm infants. *Infant Behavior and Development*, 32(2), 226–229.
- Doucet, S., Soussignan, R., Sagot, P., & Schaal, B. (2009). The secretion of areolar (Montgomery's) glands from lactating women elicits selective, unconditional responses in neonates. *PLoS ONE*, 4(10):e7579.
- Dumont, V., Bulla, J., Bessot, N., Gonidec, J., Zabalia, M., Guillois, B., & Nadège, R.-L. (2017). The manual orienting response habituation to repeated tactile stimuli in preterm neonates: discrimination of stimulus locations and interstimulus interval. *Developmental Psychobiology*, 59(5), 590-602.
- Dumont, V., Giovannella, M., Zuba, D., Lebargy, S., Durduran, T., Zabalia, M., Guillois, B. et Roche-Labarbe, N. (2017). Preterm neonates perceive missing stimuli in a regular tactile sequence: A DCS study. Conference proceedings of the annual meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Vancouver, Canada.
- El-Haddad, M. A., Ismail, Y., Guerra, C., Day, L., & Ross, M. G. (2002). Effect of oral sucrose on ingestive behavior in the near-term ovine fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 187(4), 898–901.
- Elserafy, F. A., Alsaedi, S. A., Louwrens, J., Bin Sadiq, B., & Mersal, A. Y. (2009). Oral sucrose and a pacifier for pain relief during simple procedures in preterm infants: a randomized controlled trial. *Annals of Saudi Medicine*, 29(3), 184–188.
- Faurion, A. (2006). Sensory interactions through neural pathways. *Physiology & Behavior*, 89(1), 44–46.
- Fearon, I., Hains, S. M. J., Muir, D. W., & Kisilevsky, B. S. (2002). Development of Tactile Responses in Human Preterm and Full-Term Infants From 30 to 40 Weeks Postconceptional Age. *Infancy*, 3(1), 31–51.
- Feldman, R. (2002). Les programmes d'intervention pour les enfants prématurés et leur impact sur le développement : et trop et pas assez. *Devenir*, 14(3), 239–26. doi: 10.3917/dev.023.0239

- Field, T. M., & et al. (1979). Cardiac and behavioral responses to repeated tactile and auditory stimulation by preterm and term neonates. *Developmental Psychology*, 15(4), 406–416.
- Fitzgerald, M., & Andrews, K. (1994). The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain*, 56(1), 95–101.
- Foster, J. P., Psaila, K., & Patterson, T. (2016). Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. In *The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Freire, N. B. de S., Garcia, J. B. S., & Lamy, Z. C. (2008). evaluation of analgesic effect of skin to skin contact compared to oral glucose in preterm neonates. *Pain*, 139(1), 28–33.
- Fucile, S., McFarland, D. H., Gisel, E. G., & Lau, C. (2012). Oral and nonoral sensorimotor interventions facilitate suck–swallow–respiration functions and their coordination in preterm infants. *Early Human Development*, 88(6), 345–350.
- Gilmore, M. M., & Green, B. G. (1993). Sensory irritation and taste produced by NaCl and citric acid: effects of capsaicin desensitization. *Chemical Senses*, 18(3), 257–272.
- Gottfried, J. A., Deichmann, R., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2002). Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(24), 10819–10828.
- Goubet, N., Strasbaugh, K., & Chesney, J. (2007). Familiarity Breeds Content? Soothing Effect of a Familiar Odor on Full-Term Newborns. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 28(3), 189–194.
- Granier-Deferre, C., & Schaal, B. (2005). Aux sources fœtales des réponses sensorielles et émotionnelles du nouveau-né. *Spirale*, 33(1), 21.
- Green, B. G., & Schullery, M. T. (2003). Stimulation of bitterness by capsaicin and menthol: differences between lingual areas innervated by the glossopharyngeal and chorda tympani nerves. *Chemical Senses*, 28(1), 45–55.
- Grunau, R. E., Holsti, L., & Peters, J. W. B. (2006). Long-term consequences of pain in human neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 11(4), 268–275. doi: 10.1016/j.siny.2006.02.007.
- Haller, R., Rummel, C., & Henneberg, S. (1999). The influence of early experience with vanillin on food preference later in life. *Chemical Senses*, 24(4):465-7.
- Harrison, D., Beggs, S., & Stevens, B. (2012). Sucrose for Procedural Pain Management in Infants. *Pediatrics*, 130(5), 918–925.
- Harrison, L. L. (2001). The use of comforting touch and massage to reduce stress for preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 1(4), 235–241.
- Hellerud, B. C., & Storm, H. (2002). Skin conductance and behavior during sensory stimulation of preterm and term infants. *Early Human Development*, 70(1-2), 35–46.
- Hermann, C., Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., & Flor, H. (2006). Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain*, 125(3), 278–285.
- Herrington, C. J., & Chiodo, L. M. (2014). Human Touch Effectively and Safely Reduces Pain in the Newborn Intensive Care Unit. *Pain Management Nursing*, 15(1), 107–115.
- Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., Flor, H., & Hermann, C. (2009). Responses to pain in school-aged children with experience in a neonatal intensive care unit: cognitive aspects and maternal influences. *European Journal of Pain*, 13(1), 94–101.
- Hohmeister, J., Kroll, A., Wollgarten-Hadamek, I., Zohsel, K., Demirakça, S., Flor, H., & Hermann, C. (2010). Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: An exploratory fMRI study. *Pain*, 150(2), 257–267.
- Holsti, L., Grunau, R. E., Oberlander, T. F., & Whitfield, M. F. (2005a). Prior pain induces heightened motor responses during clustered care in preterm infants in the NICU. *Early Human Development*, 81(3), 293–302.
- Holsti, L., Whitfield, M. F., Grunau, R. E., & Oberlander, T. F. (2005b). Prior pain induces heightened motor responses during clustered care in preterm infants in the NICU. *Early Human Development*, 81(3), 293–302.
- Honda, N., Ohgi, S., Wada, N., Loo, K. K., Higashimoto, Y., & Fukuda, K. (2013). Effect of therapeutic touch on brain activation of preterm infants in response to sensory punctate stimulus: a near-infrared

- spectroscopy-based study. *Archives of Disease in Childhood- Fetal and Neonatal Edition*, 98(3), F244–8.
- Hooker, D. (1938). The origin of the grasping movement in man. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 79, 597-606.
- Hooker, D. (1952). Early human fetal activity. *Anatomical Record*, 113(4).
- Hummel, T., Iannilli, E., Frasnelli, J., Boyle, J., & Gerber, J. (2009). Central Processing of Trigeminal Activation in Humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 190–195.
- Humphrey, D. E., Humphrey, G. K., & Muir, D. W. (1994). Pattern and space perception in young infants. *Spatial Vision*, 8(1), 141–165.
- Humphrey, T. (1964). Some Correlations between the Appearance of Human Fetal Reflexes and the Development of the Nervous System. In *Growth and Maturation of the Brain* (Vol. 4, pp. 93–135). Elsevier.
- Humphrey, T. (1970). The development of human fetal activity and its relation to postnatal behavior. *Advances in Child Development and Behavior*, 5, New York Academic Press.
- Jain, A., Rutter, N., & Ratnayaka, M. (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–F59.
- Johnson, M. H. (2011). Interactive Specialization: A domain-general framework for human functional brain development? *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(1), 7–21.
- Johnson, S., & Marlow, N. (2011). Preterm Birth and Childhood Psychiatric Disorders. *Pediatric Research*, 69(5 Part 2), 11R–18R.
- Johnston, C. C., Filion, F., Campbell-Yeo, M., Goulet, C., Bell, L., McNaughton, K., et al. (2008). Kangaroo mother care diminishes pain from heel lance in very preterm neonates: A crossover trial. *BMC Pediatrics*, 8(1), 13.
- Johnston, C., Campbell-Yeo, M., Rich, B., Whitley, J., Filion, F., Cogan, J., & Walker, C.-D. (2013). Therapeutic touch is not therapeutic for procedural pain in very preterm neonates: a randomized trial. *Clin J Pain*, 29(9), 824–829.
- Kerzner, B., Milano, K., MacLean, W. C., Berall, G., Stuart, S., & Chatoor, I. (2015). A Practical Approach to Classifying and Managing Feeding Difficulties. *Pediatrics*, 135(2), 344–353. doi: 10.1542/peds.2014-1630.
- Lago, P., Garetti, E., Pirelli, A., Merazzi, D., Bellieni, C. V., Savant Levet, P., et al. (2014). Sucrose for procedural pain control in infants: should we change our practice? *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992), 103(2), e88–90.
- Larroque, B., Delobel, M., Arnaud, C., & Marchand, L. (2008). Devenir à 5 et 8 ans des enfants grands prématurés dans l'étude Épipage : développement cognitif, troubles du comportement et scolarisation : : Outcome at 5 and 8 years of children born very preterm. *Archives De Pédiatrie*, 15(5), 589-591.
- Lau, C. (2015). Development of Suck and Swallow Mechanisms in Infants. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66(5), 7–14. doi: 10.1159/000381361.
- Lau, C. (2016). Development of infant oral feeding skills: what do we know? *American Journal of Clinical Nutrition*, 103(2), 616S–621S.
- Leader, L. R., Baillie, P., Martin, B., & Vermeulen, E. (1982). The assessment and significance of habituation to a repeated stimulus by the human fetus. *Early Human Development*, 7(3), 211–219.
- Leavey, A., Zwaigenbaum, L., Heavner, K., & Burstyn, I. (2013). Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. *The Journal of Pediatrics*, 162(2), 361–368.
- Lecanuët, J. P., & Schaal, B. (1996). Fetal sensory competencies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 68(1-2).
- Lévai O, Feistel T, Breer H, Strotmann J. (2006). Cells in the vomeronasal organ express odorant receptors but project to the accessory olfactory bulb. *Journal of Comparative Neurology*. 1;498(4):476-90.
- Lidow, M. S. (2002). Long-term effects of neonatal pain on nociceptive systems. *Pain*, 99(3), 377–383. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00258-0.
- Liem, D. G., & Mennella, J. A. (2002). Sweet and sour preferences during childhood: role of early

- experiences. *Developmental Psychobiology*, 41(4): 388–395, doi: 10.1002/dev.10067.
- Lindstrom, K., Lindström, K., Lindblad, F., Lindblad, F., Hjern, A., & Hjern, A. (2011). Preterm Birth and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Schoolchildren. *Pediatrics*, 127(5), 858–865.
- Lipchock, S. V., Reed, D. R., & Mennella, J. A. (2011). The Gustatory and Olfactory Systems During Infancy: Implications for Development of Feeding Behaviors in the High-Risk Neonate. *Clinics in Perinatology*, 38(4), 627–641.
- Loos, H. M., Doucet, S., Soussignan, R., Hartmann, C., Durand, K., Dittrich, R., et al. (2014). Responsiveness of Human Neonates to the Odor of 5-Androst-16-en-3-one: A Behavioral Paradox? *Chemical Senses*, 39(8), 693–703. doi: 10.1093/chemse/bju041.
- Ludington-Hoe, S. M., Hosseini, R., & Torowicz, D. L. (2005). Skin-to-skin contact (Kangaroo Care) analgesia for preterm infant heel stick. *AACN Clinical Issues*, 16(3), 373–387.
- Madison, L. S., Adubato, S. A., Madison, J. K., Nelson, R. M., Anderson, J. C., Erickson, J., et al. (1986). Fetal Response Decrement: True Habituation? *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 7(1).
- Maier, A., Chabanet, C., Schaal, B., Leathwood, P., & Issanchou, S. (2007). Food-related sensory experience from birth through weaning: Contrasted patterns in two nearby European regions. *Appetite*, 49(2):429-40.
- Marlier, L., Gaugler, C., Astruc, D., & Messer, J. (2007). La sensibilité olfactive du nouveau-né prématuré. *Archives De Pédiatrie*, 14(1), 45–53.
- Marlier, L., Schaal, B., & Soussignan, R. (1998). Neonatal responsiveness to the odor of amniotic and lacteal fluids: a test of perinatal chemosensory continuity. *Child Development*, 64(3), 611-623.
- Mazal, P. P., Haehner, A., & Hummel, T. (2016). Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology- Head and Neck Surgery*, 273(1), 1–7.
- McCain, G. C. (2003). An evidence-based guideline for introducing oral feeding to healthy preterm infants. *Neonatal Network: the Journal of Neonatal Nursing*, 22(5), 45–50.
- McGinnis, K., Murray, E., Cherven, B., McCracken, C., & Travers, C. (2016). Effect of Vibration on Pain Response to Heel Lance. *Advances in Neonatal Care*, 1–10.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*, 150(3699):971-9.
- Mennella, J. A. (2014). Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. *American Journal of Clinical Nutrition*, 99(3), 704S–711S.
- Mennella, J. A., Bobowski, N. K., & Reed, D. R. (2016). The development of sweet taste: From biology to hedonics. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 17(2), 171-178.
- Mennella, J. A., Jagnow, C. P., & Beauchamp, G. K. (2001). Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*, 107(6):E88.
- Mennella, J. A., Lukasewycz, L. D., Castor, S. M., & Beauchamp, G. K. (2011). The timing and duration of a sensitive period in human flavor learning: a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(5), 1019–1024.
- Mitchell, A., & Boss, B. J. (2002). Adverse Effects of Pain on the Nervous Systems of Newborns and Young Children: A Review of the Literature. *Journal of Neuroscience Nursing*, 34(5), 228–236.
- Moreau, T., Helfgott, E., Weinstein, P., & Milner, P. (1978). Lateral differences in habituation of ipsilateral head-turning to repeated tactile stimulation in the human newborn. *Perceptual and Motor Skills*, 46, 427–436.
- Morishita, M., Mori, S., Yamagami, S., & Mizutani, M. (2014). Effect of carbonated beverages on pharyngeal swallowing in young individuals and elderly inpatients. *Dysphagia*, 29(2), 213–222.
- Nehring, I., Kostka, T., Kries, von, R., & Rehfues, E. A. (2015). Impacts of In Utero and Early Infant Taste Experiences on Later Taste Acceptance: A Systematic Review. *Journal of Nutrition*, 145(6), 1271-1279.
- Page, G. G. (2004). Are there long-term consequences of pain in newborn or very young infants? *The Journal of Perinatal Education*, 13(3), 10–17.
- Pascual, R., Fernández, V., Ruiz, S., & Kuljis, R. O. (1993). Environmental deprivation delays the

- maturation of motor pyramids during the early postnatal period. *Early Human Development*, 33(2):145-55.
- Pfister, R. E., Launoy, V., Vassant, C., Martinet, M., Picard, C., Bianchi, J. E., et al. (2008). Transition de l'alimentation passive à l'alimentation active chez le bébé prématuré. *Enfance*, 60(4), 317.
- Pillai Riddell, R. R., Racine, N. M., Gennis, H. G., Turcotte, K., Uman, L. S., Horton, R. E., et al. (2015). Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. In *The Cochrane Collaboration* (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5;(10):CD006275.
- Plailly, J., Delon-Martin, C., & Royet, J.-P. (2012). Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Human Brain Mapping*, 33(1), 224–234.
- Provasi, J., Anderson, D. I., & Barbu-Roth, M. (2014). Rhythm perception, production, and synchronization during the perinatal period. *Frontiers in Psychology*, 5(September), 1048.
- Puts, N. A. J., Puts, N. A. J., Wodka, E. L., Wodka, E. L., Tommerdahl, M., Tommerdahl, M., et al. (2014). Impaired tactile processing in children with autism spectrum disorder. *Journal of Neurophysiology*, 111(9), 1803–1811
- Rabinowicz, T., Rabinowicz, T., de Courten-Myers, G. M., de Courten-Myers, G. M., Petetot, J. M., Petetot, J. M.-C., et al. (1996). Human Cortex Development. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 55(3), 320–328.
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., et al. (2009). Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 135–138.
- Rao, B. S., Shankar, N., & Sharma, K. N. (1997). Ontogeny of taste sense. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 41(3).
- Rattaz, C., & Goubet, N. (2005). The calming effect of a familiar odor on full-term newborns. *J Dev Behav Pediatr*, 26(2).
- Reite, M. (1990). Effects of touch on the immune system. In Gunzhauser N: *Advances in Touch: New implications in human development*. Johnson and Johnson Consumer Products, 1990, 22-29.
- Rieser, J., Yonas, A., & Wikner, K. (1976). Radial Localization of Odors by Human Newborns. *Child Development*, 47(3), 856.
- Rochat, P., Goubet, N., & Shah, B. L. (1997). Enhanced sucking engagement by preterm infants during intermittent gavage feedings. *J Dev Behav Pediatr*, 18(1).
- Rodriguez, I. (2004). Pheromone receptors in mammals. *Hormones and Behavior*, 46(3), 219-230.
- Rodriguez, I., Greer, C. A., Mok, M. Y., & Mombaerts, P. (2000). A putative pheromone receptor gene expressed in human olfactory mucosa. *Nature Genetics*, 26(1), 18–19.
- Rose, S. A., Schmidt, K., & Bridger, W. H. (1976). Cardiac and behavioral responsivity to tactile stimulation in premature and full-term infants. *Developmental Psychology*, 12(4), 311–320.
- Salisbury, A., Yanni, P., Lagasse, L., & Lester, B. (2004). Maternal–fetal psychobiology: a very early look at emotional development. In *Emotional Development*: (pp. 95–126). Oxford University Press.
- Sarnat, H. B., & Yu, W. (2015). Maturation and dysgenesis of the human olfactory bulb. *Brain Pathology*, 26(3):301-18.
- Scafidi, F. A., Field, T., & Schanberg, S. M. (1993). Factors that Predict Which Preterm Infants Benefit Most from Massage Therapy. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 14(3), 176.
- Scafidi, J., Fagel, D. M., Ment, L. R., & Vaccarino, F. M. (2009). Modeling premature brain injury and recovery. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 27(8):863-71.
- Schaal, B. (1988). Olfaction in infants and children: developmental and functional perspectives. *Chemical Senses*, 13(2), 145-190.
- Schaal, B. (2000). Human Foetuses Learn Odours from their Pregnant Mother's Diet. *Chemical Senses*, 25(6), 729–737.
- Schaal, B., & Durand, K. (2012). The role of olfaction in human multisensory development. *Multisensory Development*, 29-62.
- Schaal, B., Goubet, N., & Delaunay-El Allam, M. (2011). Concordances et discordances entre sensorialité et écologie néonatales : attentes sensorielles et réponses adaptatives chez l'enfant prématuré. In: Mellier, D., *Le développement de l'enfant né prématuré. Troubles (Solal)* (1ère ed.), Marseille.

- Schaal, B., Hummel, T., & Soussignan, R. (2004). Olfaction in the fetal and premature infant: functional status and clinical implications. *Clinics in Perinatology*, 31(2), 261.
- Schaal, B., Marlier, L., & Soussignan, R. (2000). Human fetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chemical Senses*, 25(6):729-37.
- Schwartz, C., Chabanet, C., & Lange, C. (2012). Taste acceptance: evolution in the 1st year and influence on food acceptance. Presented at Workshop OPALINE: Understanding the early development of food preferences and eating behaviour in children, Dijon, FRA
- Schwartz, C., Chabanet, C., Laval, C., Issanchou, S., & Nicklaus, S. (2013). Breast-feeding duration: influence on taste acceptance over the first year of life. *British Journal of Nutrition*, 1-8.
- Segond, H. (2008). Le toucher en développement : perception tactile et continuité transnatale. In: *Cognition, Santé et Vie Quotidienne - Vol. 1, Publibook Université - Collection Sciences Humaines/Psychologie Cognitive*, G. Chasseigne, 75-108.
- Sellam, G., Cignacco, E., & Engberg, S. (2010). 1168 Contextual Factors Influencing Pain Response to Heel Stick Procedure in Preterm Infants: What Do We Know? a Systematic Review. *Pediatric Research*, 68, 578–578.
- Senez, C., Guys, J. M., Mancini, J., Paredes, A. P., Lena, G., & Choux, M. (1996). Weaning children from tube to oral feeding. *Childs Nerv Syst*, 12(10).
- Simons, S. H. P., Van Dijk, M., Anand, K. 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. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(11), 1058–1064.
- Simonse, E., Mulder, P. G. H., & van Beek, R. H. T. (2012). Analgesic effect of breast milk versus sucrose for analgesia during heel lance in late preterm infants. *Pediatrics*, 129(4), 657–663.
- Slater, R., Fabrizi, L., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., & Fitzgerald, M. (2010). Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *NeuroImage*, 52(2), 583–589.
- Smotherman, W. P. (1982). Odor aversion learning by the rat fetus. *Physiology & Behavior*, 29(5), 769–771.
- Snyder, K. A., & Keil, A. (2008). Repetition Suppression of Induced Gamma Activity Predicts Enhanced Orienting toward a Novel Stimulus in 6-month-old Infants. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(12), 2137–2152.
- Som, P. M., & Naidich, T. P. (2013). Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: early face and lateral nasal cavities. *American Journal of Neuroradiology*, 4(12):2233-40.
- Soussignan, R., Delaunay-El Allam, M., Schaal, B. (2013). L'épigenèse de l'hédonisme olfactif et gustatif chez l'enfant. In: Schaal, B., Ferdenzi, C., Wathélet, O., Olfaction et Emotions. Le nez a ses raisons. 143-168. Presses Universitaires de Dijon, Sciences.
- Soussignan, R., Schaal, B., Marlier, L., & Jiang, T. (1997). Facial and autonomic responses to biological and artificial olfactory stimuli in human neonates: re-examining early hedonic discrimination of odors. *Physiology & Behavior*, 62(4):745-58.
- Spence, C. (2012). The development and decline of multisensory flavour perception. In: Bremner, A.J., Lewkowicz, D.J., & Spence, C. *Multisensory Development*, Oxford University Press, 63-87.
- Steiner, J. E. (1979). Human facial expressions in response to taste and smell stimulations. In: Reese, H.W. & Lipsitt, L.P. *Advances in Child Development and Behavior*, New York Academic Press, 13, 257–293.
- Stevens, B., Yamada, J., Ohlsson, A., Haliburton, S., & Shorkey, A. (2016). Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16(7), CD001069.
- Streri, A., Hevia, M., Izard, V., & Coubart, A. (2013). What do We Know About Neonatal Cognition? *Behavioral Sciences*, 3(1), 154–169.
- Taddio, A., Shah, V., Atenafu, E., & Katz, J. (2009). Influence of repeated painful procedures and sucrose analgesia on the development of hyperalgesia in newborn infants. *Pain*, 144(1), 43–48.
- Thompson, R. F., & Spencer, W. A. (1966). Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological Review*, 73(1), 16–43.

- Tizzano, M., Cristofolletti, M., & Sbarbati, A. (2011). Expression of taste receptors in solitary chemosensory cells of rodent airways. *BMC Pulm Med*, 11:3.
- Trotier, D., Ishii-foret, A., DJoumoi, A., Bourdonnais, M., Chéruef, F., & FAurion, A. (2013). La sensibilité trigéminal chimique. *Odeur et goût : De la neurobiologie des sens chimiques aux applications*, 215.
- Trout, K. K., & Wetzel-Effinger, L. (2012). Flavor Learning In Utero and Its Implications for Future Obesity and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 12(1), 60-66.
- Ueno, A., Ueno, Y., & Tomonaga, M. (2004). Facial responses to four basic tastes in newborn rhesus macaques (*Macaca mulatta*) and chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Behavioural Brain Research*, 154(1), 261–271.
- Uga, E., Candriella, M., Perino, A., Alloni, V., Angilella, G., Trada, M., ... Provera, S. (2008). Heel lance in newborn during breastfeeding: an evaluation of analgesic effect of this procedure. *Italian Journal of Pediatrics*, 34, 3.
- van Zanten, H. A., Havenaar, A. J., Stigt, H. J. H., Ligthart, P. A. H., & Walther, F. J. (2007). The kangaroo method is safe for premature infants under 30 weeks of gestation during ventilatory support. *Journal of Neonatal Nursing*, 13(5), 186–190.
- Weinstock, M. (2005). The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain, Behavior, and Immunity*, 19(4), 296–308.
- Wickremasinghe, A. C., Rogers, E. E., Johnson, B. C., Shen, A., Barkovich, A. J., & Marco, E. J. (2013). Children born prematurely have atypical Sensory Profiles. *Journal of Perinatology*, 33(8), 631–635.
- Wilkinson, D. J. C., Savulescu, J., & Slater, R. (2012). Sugaring the pill: ethics and uncertainties in the use of sucrose for newborn infants. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 166(7), 629–633. doi:
- Witt, M., & Reutter, K. (1997). Scanning electron microscopical studies of developing gustatory papillae in humans. *Chemical Senses*, 22 (6): 601-612.
- Yuan, W. L., Lange, C., Schwartz, C., Martin, C., Chabanet, C., de Lauzon-Guillain, B., & Nicklaus, S. (2016). Infant Dietary Exposures to Sweetness and Fattiness Increase during the First Year of Life and Are Associated with Feeding Practices. *Journal of Nutrition*, 146(11), 2334–2342.
- Zimmerman, E., & Barlow, S. M. (2008). Pacifier stiffness alters the dynamics of the suck central pattern generator. *Journal of Neonatal Nursing*, 14(3), 79–86.