

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2012-2013

**IMPACT DU PEAU-À-PEAU PRÉCOCE SUR LE DEVENIR NEURO-
DÉVELOPPEMENTAL À COURT, MOYEN ET LONG TERME DU NOUVEAU-NÉ
PRÉMATURÉ DE MOINS DE 33 SEMAINES D'AMÉNORRHÉES**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU

PAR

CLAUS LAURA

Née le 5 juin 1989 à Haguenau

Directeur de mémoire : Docteur C. LANGLET

REMERCIEMENTS

Au Docteur Claire LANGLET, mon maître de mémoire, pour sa disponibilité et son accompagnement dans ma réflexion,

À Mme BASSO, ma guidante, pour ses conseils et recommandations, son efficacité, ses encouragements,

Au Docteur Mutschler, pour m'avoir fait profiter de son expérience en termes d'interprétation d'électroencéphalogrammes pour la compréhension de mes articles,

À mes parents, à ma sœur et à Jonathan pour leur soutien et leur aide.

SOMMAIRE

GLOSSAIRE	4
INTRODUCTION	5
1. Prématurité	6
2. Développement neurologique.....	10
3. Peau-à-peau	13
CHAPITRE 1 : MATÉRIEL ET MÉTHODES	18
1. Sélection du matériel	19
2. Choix des méthodes.....	21
CHAPITRE 2 : RÉSULTATS	22
1. Étude de Lundington-Hoe S, Johnson W, Morgan K, Lewis T, Gutman J, Wilson D, Scher M : Neurophysiologic Assessment of Neonatal Sleep Organization: Preliminary Results of a Randomized, Controlled Trial of Skin Contact With Preterm Infants.	23
2. Étude de Scher M, Ludington-Hoe S, Kaffashi F, Johnson W, Holditch-Davis D, Loparo A : Neurophysiologic assessment of brain maturation after 8-week trial of skin-to-skin contact on preterm infants.	38
3. Étude de Schneider C, Charpak N, Ruiz-Pelaez G, Tessier R : Cerebral motor function in very premature-at-birth adolescents : a brain stimulation exploration of kangaroo mother care effects.	49
CHAPITRE 3 : DISCUSSION	61
1. Points faibles des études.....	62
2. Points forts des études	66
3. Autres limites.....	69
4. Validité externe.....	70
CONCLUSION	74
RÉFÉRENCES	77

ANNEXE I : La polysomnographie

ANNEXE II : L'EEG chez le prématuré : fonctions, modalités, interprétation

ANNEXE III : Caractéristiques des différentes phases du sommeil chez le prématuré

GLOSSAIRE

AC : Âge Corrigé

AG : Âge Gestationnel

AS : Activ Sleep = sommeil actif

DV : Décubitus Ventral

EEG : Électroencéphalogramme

EMG : Électromyographie

ÉPIPAGE : Étude Épidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IS : Indeterminate Sleep = sommeil indéterminé

KMC : Kangaroo Mother Care = méthode Kangourou

MEP : Motor-Evoked Potential = Potentiel moteur évoqué

NICU : Neonatal Intensive Care Unit = Unité de soins intensifs néonatale

NIDCAP : Newborn Individualized Developmental Care ans Assessment Program = Programme néonatal individualisé d'évaluation et de soins de développement

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAP : Peau-à-peau

PMC : Processus Mentaux Composite

QS : Quiet Sleep = sommeil calme

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

REM : Rapid Eye Movement = Mouvements oculaires rapides

SA : Semaine d'Aménorrhée

SNC : Système Nerveux Central

SSC : Skin-to-skin = peau-à-peau

TMS : Transcranial magnetic stimulation = Stimulation magnétique trans-cranienne

INTRODUCTION

C'est par l'intermédiaire de ce travail de recherche, que nous souhaitons évoquer la question de l'intérêt du peau-à-peau chez le nouveau-né prématuré. Une réflexion sur un tel sujet a pour but de cibler une population qui fait actuellement l'objet d'un problème de santé publique majeur. Ceci nous permet également de mettre en évidence des moyens de prise en charge en voie de développement tel que le peau-à-peau, destinés à cette population au devenir incertain. De nombreuses études publiées récemment s'intéressent au devenir neurologique de ces enfants et conduisent à réfléchir à des méthodes de prise en charge précoces qui permettraient une amélioration de leur devenir à long terme.

Afin de faire une mise au point des connaissances actuelles sur ce sujet, nous avons voulu définir, dans un premier temps, la prématurité, en rassemblant des données récentes. Ensuite, nous avons souhaité aborder le développement du système nerveux central et les influences environnementales et épigénétiques pouvant l'influencer ; ces informations étant essentielles au cheminement de notre raisonnement tout au long de ce travail. Pour terminer, nous avons voulu évoquer le peau-à-peau, de son origine à ses pratiques actuelles en France, afin d'en comprendre l'évolution.

1. Prématurité

Un bref état des lieux sur la prématurité, sa définition, son statut actuel au niveau mondial et national, ses causes, son évolution nous permettent de comprendre l'intérêt de réaliser un travail sur ce thème.

1.1 Définition

Selon l'OMS (organisation mondiale de la santé), on considère comme prématuré un enfant né vivant avant 37 semaines d'aménorrhées (SA). Le seuil de viabilité étant fixé par l'OMS à tout enfant né vivant à partir de 22 SA ou pesant au moins 500g.

On distingue trois catégories de prématurité [1] :

- Très grande prématurité : <28 SA avec une prématurité extrême pour les naissances survenant avant 26 SA.
- Grande prématurité : 28 SA à 32 SA + 6 j.
- Prématurité moyenne, voire tardive : 33 SA à 36 SA + 6j.

1.2 Épidémiologie

La prématurité est actuellement un problème majeur de santé publique pour diverses raisons. Tout d'abord, c'est un phénomène international de grande ampleur qui touche 15 millions de naissances par an dans le monde voire plus d'un nouveau-né sur dix. Ensuite, l'importance de la morbi-mortalité liée à cette prématurité en fait la première cause de mortalité infantile devant les malformations congénitales, depuis 2001. Le risque de décès durant la première semaine de vie est six fois plus important que chez un nouveau-né né à terme, et trois fois plus important au cours de la première année de vie ; on compte plus d'un million de décès par an suite à des complications liées à la prématurité. C'est la deuxième cause de décès chez les enfants de moins de cinq ans avec la pneumonie en première position. De fortes inégalités de survie sont présentes entre les pays, directement liées aux possibilités thérapeutiques, avec plus de 60% des naissances prématurées qui surviennent en Afrique et en Asie du Sud. De plus, les risques de survenue de pathologies chroniques, de troubles psychomoteurs, sensoriels et cognitifs suite à une naissance prématurée sont beaucoup plus fréquents, ce qui sous-entend un suivi spécialisé à long terme. De surcroît, les chiffres ne vont pas en s'améliorant car parmi les 65 pays présentant des données fiables, tous à l'exception de trois présentent une augmentation du taux de naissances prématurées sur les 20 dernières années [1]. Nous pouvons expliquer ces résultats de différentes façons ; une meilleure évaluation de la prématurité, des changements dans les pratiques obstétricales avec une augmentation du nombre de césariennes réalisées avant le terme, une augmentation de l'âge maternel associée à davantage de pathologies obstétricales et à une tendance croissante au recours à la procréation médicalement assistée avec des grossesses multiples plus fréquentes. Tous ces éléments sont évidemment des facteurs de risques de prématurité [2].

En France, nous pouvons observer une amélioration de la survie des nouveau-nés prématurés grâce aux progrès techniques de la réanimation néonatale et grâce à l'organisation du réseau de périnatalité déterminé par le décret du 9 octobre 1998. En revanche, nous avons constaté en 2006, que le taux de naissances survenant avant 33 semaines d'aménorrhées (SA) a été multiplié par 3 en 12 ans. Selon ÉPIPAGE (étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels), le taux de grande prématurité représente 1,1% des naissances vivantes, soit 9000 naissances vivantes par an en France. Cette hausse du phénomène peut s'expliquer de deux manières [3] :

- Une hausse du taux de natalité de plus de 9% de 1998 à 2008 (avec 807 000 naissances en 2008) selon l'INSERM (institut national de la santé et de la recherche médicale).

- Une hausse du nombre de grossesses multiples entre 1996 (21000 grossesses multiples) et 2001 (33000 grossesses multiples).

1.3 Causes

Les principales causes de la prématurité sont les suivantes [1,2]:

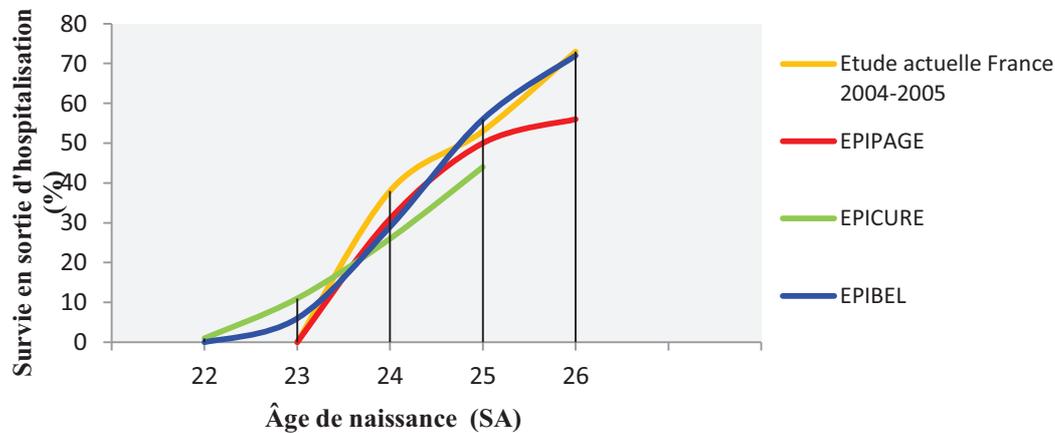
- La sur-distension utérine par l'hydramnios ou la grossesse multiple.
- Les infections urinaires et vaginales ; observées significativement plus fréquemment chez les prématurés nés avant 28 SA que chez les prématurés nés entre 28 et 32 SA.
- Les étiologies placentaires ; le placenta prævia, l'hématome rétro-placentaire, les métrorragies idiopathiques.
- Les étiologies fœtales ; certaines malformations chromosomiques et congénitales, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), les souffrances fœtales.
- Le RCIU et les acidoses sont significativement plus fréquents chez les prématurés de 28-32 SA que chez les prématurés <28 SA.
- Les pathologies chroniques maternelles
- Les pathologies obstétricales : l'hypertension, la prééclampsie.
- Les raisons idiopathiques : peut-on soupçonner une influence génétique ?

1.4. Devenir à long terme des prématurés

Selon l'étude de Boussicault G et al, publiée en 2012 [4], les taux de survie parmi les enfants nés vivants entre 22 et 26+6 SA sont les suivants :

- 47% sont vivants à l'âge de 2 ans.
- A la sortie de l'hospitalisation, 38 % des enfants nés à 24 SA, 53 % de ceux nés à 25 SA et 73 % de ceux nés à 26 SA ont survécu. Les études ÉPIPAGE (France 1997) ÉPICURE (enquête de cohorte incluant tous les nouveau-nés de moins de 26 SA au Royaume-Uni et en Irlande en 1995) et ÉPIBEL (étude géographique sur la prévalence et le pronostic à court terme de la prématurité extrême en Belgique en 1999-2000) présentent une évolution similaire de ces données avec pour conclusion que le taux de décès diminue avec l'âge gestationnel.

Figure 1 : Survie en sortie d'hospitalisation en pourcentage de naissances vivantes en fonction de l'âge gestationnel de naissance en semaines d'aménorrhées [4].



L'évaluation neurologique à l'âge corrigé de 2 ans parmi les enfants nés vivants entre 22 SA et 26+6 SA montre que 26% des enfants présentent un examen neurologique normal, 70% présentent des anomalies neurologiques dont 31% des anomalies neurologiques sévères.

Les données de la littérature (ÉPIPAGE) démontrent que la population de nouveau-nés nés à un terme <27 SA est une population à très fort risque de paralysies cérébrales et de séquelles neurologiques.

Selon les données de l'étude ÉPIPAGE publiée en 2008 [5], des différences statistiquement significatives à l'âge de 5 ans, ajustées sur l'âge maternel, la parité, le niveau d'éducation maternel et le niveau social familial, peuvent être observées au niveau des processus mentaux composites (PMC ; équivalent du QI) entre les grands prématurés (<33 SA) et les enfants nés à terme, avec 12% de PMC<70 chez les grands prématurés contre 3% chez les enfants nés à terme. En ce qui concerne les troubles du comportement, ils sont plus importants chez les grands prématurés que dans le groupe témoin avec une hyperactivité, des troubles émotionnels et du comportement social.

A 8 ans, des différences statistiquement significatives ajustées concernant le redoublement en classe ordinaire sont observées avec un taux plus élevé de redoublement pour les grands prématurés (18%) par rapport aux témoins (5%).

Selon l'étude de De Kieviet JF et al, publiée en 2009 [6], les prématurés <32SA et les nouveau-nés <1500g, ont des index de développement psychomoteur basés sur l'échelle BSID-II (Bayley Scales of Infant Development II) significativement plus bas que le groupe d'enfants nés à terme. Cette différence significative est valable de 6 mois à 36 mois de vie. Le Movement Assessment Battery for Children (MABC) qui évalue l'acquisition des fonctions motrices entre 5 et 15 ans, montre des capacités motrices (telles que l'équilibre et la dextérité manuelle) meilleures chez les enfants nés à terme, par rapport aux prématurés nés avant 32 SA et aux enfants de poids de naissance <1500g. Le Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOTMP : deuxième test d'évaluation des fonctions motrices le plus fréquemment utilisé après le MABC), évalue la vitesse et l'agilité, l'équilibre, la coordination, la force, la réactivité, la rapidité et la dextérité du membre supérieur. Ce test réalisé chez des enfants âgés de 8 à 15 ans montre des aptitudes motrices plus élaborées chez les enfants nés à terme par rapport aux prématurés <32 SA et aux enfants de faible poids néonatal <1500g.

2. Développement neurologique

La connaissance du développement du système nerveux central (SNC) est essentielle pour la compréhension de notre raisonnement, dans la mesure où nous avons voulu démontrer l'influence d'un facteur extérieur, le peau-à-peau, dans le développement de celui-ci. C'est ainsi qu'il nous semblait essentiel de rapporter les éléments de la littérature démontrant que le développement neurologique n'était pas seulement lié au programme génétique, mais aussi aux influences épigénétiques, environnementales, ainsi qu'à d'autres facteurs comportementaux et expérimentaux.

2.1 Rappel : Développement du SNC

Le développement du SNC se compose de trois phases [7] :

- Phase pré-migratoire
- Phases proliférative et migratoire
- Phase post-migratoire

2.1.1 Phase pré-migratoire

Cette phase a lieu au cours des troisième et quatrième semaines de gestation. Elle comprend l'individualisation de la plaque neurale (Jour n°18), la formation de la gouttière neurale (Jour n°20) qui se ferme pour former le tube neural¹ (Jour n°24) et l'initiation de la migration.

2.1.2 Phases proliférative et migratoire

Dès lors que le tube neural est formé, on assiste à l'histogénèse des cellules du système nerveux central et périphérique qui comprend :

- La prolifération : les cellules souches de la couche profonde de la paroi du tube neural se divisent et donnent naissance à des cellules filles différenciées qui migrent vers la périphérie du tube neural. Ces cellules filles sont soit des neurones immatures ; les neuroblastes (futurs neurones matures), soit des cellules gliales immatures ; les glioblastes. Cette prolifération cellulaire est pratiquement achevée avant 24 semaines de gestation avec la grande majorité des neurones formés.
- La migration : c'est l'étape de migration des cellules de la couche profonde du tube neural vers la périphérie de celui-ci qui s'achève à 24 semaines de gestation.

Les malformations qui peuvent être retrouvées à cette période sont les suivantes :

- ⇒ la microcéphalie d'origine génétique, parasitaire (toxoplasmose), virale, tératogène
- ⇒ la macrocéphalie d'origine génétique
- ⇒ les anomalies de la migration qui ont lieu du troisième au cinquième mois, qui entraînent des anomalies de la gyration du cortex ; schizencéphalie, lissencéphalie et pachygyrie, hétérotopies
- ⇒ la leucomalacie du prématuré sous l'action des cytokines inflammatoires

2.1.3 Phase post-migratoire

La phase post-migratoire correspond à l'étape de différenciation. Elle a lieu au cours de la migration des cellules vers leur destination finale avec l'apparition de prolongements tels que l'axone (qui établit des contacts synaptiques avec d'autres neurones) et les dendrites (qui permettent la réception d'informations provenant d'autres neurones). Cette période comprend aussi la myélinisation qui se poursuit longtemps après la naissance, et la maturation fonctionnelle des circuits neuronaux.

¹Tube neural : futur SNC avec la partie antérieure qui formera le tronc cérébral, le cervelet et le cerveau, et la partie postérieure qui formera la moelle épinière.

Chez le prématuré soumis trop tôt à un environnement inadéquat autre que le milieu utérin, la synaptogénèse et la stabilisation des synapses sont perturbées.

L'apoptose, correspondant à un processus de mort cellulaire programmé des neurones excédentaires, est ensuite mis en place.

2.2 Influences épigénétiques et environnementales sur le développement du SNC

Les causes des troubles du développement du SNC sont multiples et souvent multifactorielles : génétiques, épigénétiques et environnementales. Les différentes étapes de l'histogénèse du SNC sont sous le contrôle d'un programme génétique dont une mutation peut conduire à des anomalies de développement du SNC. Mais le génome n'est pas le seul facteur à intervenir dans le bon déroulement du développement du SNC. En effet, l'expression des gènes nécessite un environnement adéquat tel que le milieu utérin qui permet des interactions avec les facteurs de croissance (rôle important au cours de la synaptogénèse), les hormones, les neurotransmetteurs, les facteurs nutritionnels. Ainsi, l'environnement joue un rôle primordial pour le développement normal du SNC.

Chez l'humain, les phénomènes environnementaux instables qui ont lieu durant le développement précoce sont associés à une augmentation du risque de désordres physiques et psychiatriques à l'âge adulte ; en effet les expériences humaines environnementales ont des conséquences neuro-biologiques. La plupart de nos connaissances à ce sujet proviennent de l'expérience animale et ont montré qu'il y a des modifications de l'expression des gènes du SNC en réponse à des événements environnementaux. Des études montrent aussi que les perturbations environnementales qui ont lieu durant le développement précoce, en particulier les perturbations de la relation mère-enfant, ont une incidence sur le système neuro-endocrine qui régule la réponse au stress et le comportement social.

L'étude de Champagne FA. de 2009 [8] nous a permis d'illustrer les influences épigénétiques sur l'expression du génome à long terme. Cette étude se base sur des modèles animaux et a pour objectifs d'évaluer les conséquences à long terme de l'interaction mère-enfant et le rôle des mécanismes épigénétiques dans ces effets à long terme.

Chez les rongeurs et les primates, des déficits comportementaux, une forte agressivité, des difficultés d'apprentissage et intellectuelles et une inhibition des comportements ont été observés lors de séparations maternelles précoces au cours du développement infantile.

Chez les macaques, la privation de la relation avec la mère a aussi montré une réduction de la croissance, une réponse immunitaire moins performante, une altération des neurotransmetteurs dans certaines régions du cerveau, des réponses hypothalamique-pituitaire adrénalinées² (HPA) au stress plus élevées, ainsi que des systèmes sérotoninergiques³ altérés, alors que ceux-ci vivaient avec des macaques du même âge et du même sexe. Ce qui prouve bien que c'est la rupture précoce de l'interaction avec la mère qui contribue à l'ensemble de ces effets, et non l'isolement social.

Chez les rongeurs, l'étude a également mis en évidence une augmentation de la réponse corticostérone au stress, une diminution du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hippocampe. Ces modifications ont entraîné des capacités cognitives réduites, traduites par une réduction de la performance du rat sur le labyrinthe d'eau de Morris, par exemple.

La séparation mère-enfant a des effets à court et à long terme sur l'axe HPA, et entraîne des modifications comportementales et neuro-biologiques ; des preuves convergentes chez les primates et les rongeurs montrent que l'environnement maternel a une influence sur le phénotype des descendants et que cette influence est médiée par des changements dans l'expression des gènes.

Cette étude démontre également que l'interaction mère-enfant en période néonatale entraîne des modifications épigénétiques par méthylation de l'ADN, qui persistent à l'âge adulte, en l'occurrence des modifications concernant la réponse au stress, avec une réponse au stress plus importante dans les groupes de macaques exposés à des soins maternels moins importants.

Les auteurs de cette étude évoquent que ces influences environnementales sur la méthylation du génome ont été retrouvées chez l'homme, dans une étude de Fraga publiée en 2005 [9], lors d'observations réalisées chez les jumeaux monozygotes à l'âge de 3 ans puis à 50 ans.

Ces connaissances sont essentielles pour comprendre comment certaines circonstances environnementales, comme la mise en peau-à-peau d'un nouveau-né, peuvent influencer le développement cérébral.

3. Peau-à-peau

Le peau-à-peau, son origine, son évolution, la mise en pratique actuelle et les bénéfices recherchés par cette méthode sont mis en évidence dans cette partie, ce qui nous permettra de

²HPA : système de réponse au stress qui permet la synthèse de cortisol qui se fixe sur des récepteurs spécifiques répartis dans l'ensemble de l'organisme, afin d'obtenir une réponse au stress.

³Neurones sérotoninergiques : synthétisent de la sérotonine et jouent un rôle primordial dans le fonctionnement du cerveau, essentiellement en ce qui concerne l'humeur, l'émotivité ou encore le sommeil.

comprendre comment le peau-à-peau est devenu une alternative en pleine expansion vis à vis de l'incubateur.

3.1 Histoire du peau-à-peau

La méthode Kangourou a été inventée par le Docteur Edgar Rey Sanarria (pédiatre) en 1978, à Bogota en Colombie, suite à des restrictions économiques sévères, des problèmes croissants en matière d'infections nosocomiales, et des enfants victimes d'abandon parental [10].

L'environnement maternel étant considéré comme l'environnement idéal pour le nouveau-né prématuré, le principe de cette méthode était d'y intégrer les enfants cliniquement stables le plus tôt possible, dans les 2-3 premières heures de vie, avec une initiation à l'allaitement maternel. Dès lors que l'allaitement et le peau-à-peau étaient mis en place, les enfants prématurés stables pouvaient aussitôt rentrer à domicile précocement ; 12 heures après la naissance [11].

La mise en place de cette méthode a permis une réduction de la morbidité, de la mortalité et de l'abandon parental.

Lors du peau-à-peau, le nouveau-né est en position verticale « grenouille », face à sa mère, avec la tête légèrement défléchie afin de dégager les voies respiratoires supérieures, ce qui permet un contact étendu de son corps avec le corps de sa mère. Il porte un bonnet, des chaussettes et une couche, et est recouvert d'une couverture sans que celle-ci ne soit interposée entre la mère et le nouveau-né.

3.2 Extension du programme Kangourou en France

En France, la première unité Kangourou est née à Clamart le 1er mai 1987.

Cette nouvelle approche a progressivement été adoptée de manière plus étendue au niveau national avec la mise en place d'un plan de périnatalité en 1994, et le décret du 10 octobre 1998 qui a permis de définir les règles de fonctionnement des établissements privés et publics concernant les activités obstétricales et de néonatalogie. Ce décret a été complété par l'arrêté du 25 avril 2000. Les principaux éléments soutenus par ces décrets sont la sécurité, la complémentarité entre les différents niveaux d'établissements de santé, et surtout la proximité qui permet d'éviter la séparation mère-enfant à la naissance grâce à des structures obstétricales proches des structures de néonatalogie et grâce à la création des unités Kangourou.

Par la suite, le peau-à-peau a davantage trouvé sa place dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés avec l'adoption du programme NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program ou Programme Néonatal Individualisé d'Evaluation et de Soins de Développement). Le centre hospitalier universitaire de Brest, ayant adopté cette méthode depuis 1998, a été nommé «centre de formation francophone pour le Programme NIDCAP» en 2004 et enseigne aujourd'hui les méthodes d'observations des nouveau-nés prématurés aux soignants européens. Il est le précurseur francophone du programme NIDCAP qui a été conçu par Dr Heidelise Als, chercheur et clinicienne, à Boston, dans le but d'améliorer le bien-être des grands prématurés [12]. Le principe de ces soins de développement est de limiter les stimulations délétères que le nouveau-né n'aurait pas rencontré in utero telles que les stimulations douloureuses, les odeurs fortes irritantes, le bruit, la lumière. En effet, les différents systèmes sensoriels qui se mettent en place in utero dans l'ordre chronologique suivant ; somesthésie, goût, olfaction, ouïe, vision, sont déjà en place chez le grand prématuré de 24 semaines, avec une maturation ultérieure du système auditif et visuel [13]. Le programme NIDCAP a pour objectif de veiller à un environnement idéal pour les nouveau-nés, imitant le milieu intra-utérin avec une intégration complète des parents aux soins, où le peau-à-peau occupe une place importante pour le bien-être mais aussi pour le développement du nouveau-né.

A Hautepierre, l'implantation du programme NIDCAP a débuté en 2008 avec une pratique du peau-à-peau qui existait déjà auparavant. Une thèse sur l'évolution et la sécurité du peau-à-peau pendant l'implantation du programme NIDCAP à Hautepierre, a été rédigée en 2009 par Aurélia Carbasse, interne de pédiatrie, sur la base d'une étude observationnelle prospective sur les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale. Le projet d'une étude multicentrique sur les bénéfices du peau-à-peau chez les grands prématurés est actuellement en cours d'élaboration, qui impliquerait la participation de grands centres tels que Toulouse, Besançon, Bruxelles, et d'autres.

3.3 Bénéfices et inconvénients du peau-à-peau

Durant le PAP, le contact direct entre la mère et l'enfant favorise les stimulations multisensorielles que la naissance a interrompu, incluant les stimulations émotionnelles, tactiles, proprioceptives, vestibulaires, olfactives, auditives, visuelles et thermiques [14]. En effet, lors du PAP, l'enfant retrouve tous les repères du milieu intra-utérin ; il est physiquement contenu, il entend les battements de cœur maternels, il est bercé par les mouvements respiratoires, il est au contact de la chaleur corporelle et reconnaît l'odeur de sa mère.

Actuellement, les bénéfices connus du peau-à-peau sont les suivants :

- Une meilleure thermorégulation

En effet, la température maternelle est la plus adaptée à celle du nouveau-né avec des variations possibles afin de maintenir la température corporelle du nouveau-né stable et de limiter au maximum ses dépenses énergétiques [15].

- Des durées de sommeil calme plus longues [16]
- Une stabilisation cardio-respiratoire [17] :
 - ⇒ Diminution des troubles respiratoires avec une réduction de l'incidence des apnées, une saturation en oxygène stable, de meilleures capnies
 - ⇒ Réduction de l'incidence des bradycardies

Mais les résultats des études ne sont pas uniformes avec de nombreuses études qui ne montrent pas de différences significatives et d'autres qui montrent des effets néfastes du PAP avec davantage de désaturations et de bradycardies. Ceci peut être lié au fait que de nombreux facteurs peuvent influencer la fréquence cardiaque.

- Des durées d'hospitalisation plus courtes [15]
- Une stabilisation du système nerveux autonome grâce à une augmentation du niveau de maturation de ce système lors du PAP [18]
- Une diminution de la douleur lors des soins
- Une colonisation par des germes maternels non pathogènes
- Un risque infectieux diminué

En effet cette pratique a été mise en place en Colombie pour limiter la morbi-mortalité des prématurés et notamment l'incidence des infections avec des résultats conformes à ces attentes [11].

- Une réduction des transfusions de produits sanguins

En effet le PAP et l'allaitement, en diminuant le risque infectieux qui constitue un facteur de risque surajouté de transfusion, permettent de diminuer le risque de transfusion de globules rouges chez le prématuré ayant un poids de naissance supérieur à 800g et un âge gestationnel supérieur à 28 semaines d'aménorrhées [11].

- Une meilleure prise pondérale du fait d'un métabolisme mis au repos au cours du PAP qui permet une économie d'énergie [19]
- Une mise au sein plus précoce avec une autonomie alimentaire plus précoce, un allaitement exclusif plus fréquent et généralement plus long par rapport aux

enfants allaités qui ne bénéficient pas du PAP, selon la publication de Hake-Brooks SJ et Anderson GC en 2008 [20]

- Un lien mère-enfant favorisé [10]

L'étude de Nyqvist KH et al. publiée en 2010 [21] conclut que le peau-à-peau devrait être pratiqué le plus tôt possible après la naissance, de manière continue dans la mesure du possible, et être poursuivi aussi longtemps que nécessaire.

Les potentiels inconvénients de cette pratique sont les suivants :

- Une certaine instabilité lors de l'installation de l'enfant avec un risque d'extubation
- Les difficultés organisationnelles lors de sa mise en place dans un service de réanimation néonatale. En effet, le personnel soignant doit pouvoir faire preuve de disponibilité pour l'installation en peau-à-peau et la surveillance.

Ce travail a été mené dans la mesure où certaines incertitudes au sujet de l'efficacité du peau-à-peau chez le nouveau-né prématuré persistent actuellement. Certes, de nombreuses études à ce sujet ont déjà démontré les bénéfices à court terme de cette pratique chez le nouveau-né à terme mais aussi chez le prématuré. Mais, malgré cela, certaines difficultés à la mise en pratique de cette méthode sont constatées dans certaines unités de réanimation ou de soins intensifs accueillant les prématurés, alors que c'est une technique largement répandue en ce qui concerne la prise en charge du nouveau-né à terme.

Il s'agit donc pour nous d'évaluer l'intérêt du peau-à-peau dans le devenir neuro-développemental à court, moyen et long terme, chez le nouveau-né prématuré né avant 33 semaines d'aménorrhées, dans l'espoir d'harmoniser les pratiques actuelles.

Afin de répondre à cette question, une revue de la littérature sera menée au cours de ce travail avec, en premier lieu, une présentation des méthodes utilisées pour effectuer un choix judicieux des articles scientifiques. En deuxième lieu, une analyse détaillée des études sélectionnées sera réalisée afin d'en tirer les informations essentielles tout en gardant un regard critique en évaluant leurs limites. Enfin, nous discuterons les résultats obtenus grâce à une confrontation des études sélectionnées entre elles et avec d'autres données de la littérature, avant de conclure.

CHAPITRE 1

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Sélection du matériel

1.1 Critères d'inclusion

Pour effectuer ce travail nous avons effectué nos recherches sur :

- Les bases informatiques de données PUBMED et Science Direct
- Google scholar
- EM Premium

Nous avons utilisé les « mots-clés » suivants :

- Skin-to-skin Contact
- Kangaroo care
- Kangaroo Mother Care
- Developmental care
- Neonates
- Preterm infants
- Adolescents
- Sleep electroencephalography
- Brain Maturation
- Motor function

Nous avons utilisé les critères d'inclusion suivants pour sélectionner nos études :

- Etudes publiées après 2005
- Type d'études à niveau de preuve élevé (A ou B) selon la méthode globale de lecture critique d'articles médicaux de Landrivon G [22].
- Etudes tirées de revues dont l'impact factor est supérieur à 2
- Etudes respectant la structure IMRAD.

La recherche a été réalisée entre Mai 2012 et janvier 2013

1.2 Critères d'exclusion

Nous avons réalisé une lecture approfondie des titres et résumés des articles et nous avons appliqué les critères d'exclusion suivants :

- Etudes dans lesquelles la prématurité est définie par le poids inférieur à une certaine valeur
- Etudes traitant de l'effet du peau-à-peau chez le prématuré sur l'établissement du lien parents-enfant
- Etudes traitant de l'effet du peau-à-peau chez le nouveau-né à terme

1.3 Articles sélectionnés

Une fois les critères d'exclusion appliqués aux articles trouvés dans la littérature, nous avons procédé à une lecture plus approfondie des articles, en ciblant dans un premier temps sur les objectifs des articles qui devaient répondre à notre problématique, sur la population étudiée, et sur les résultats obtenus. Puis, dans un deuxième temps, nous avons réalisé une analyse des critères de jugements utilisés et des méthodes utilisées pour effectuer les mesures. Pour finir, il s'agissait pour nous d'avoir un regard critique sur la méthodologie des études afin de conclure sur leur pertinence et d'évaluer leur intérêt pour notre travail.

Nous avons finalement retenu 4 articles :

- « Neurophysiologic assessment of neonatal sleep organization : preliminary results of a randomized, controlled trial of skin contact with preterm infants » paru en 2006 dans *Pediatrics* [23].

Cet article évalue l'effet du peau-à-peau sur l'organisation du sommeil et la maturation neurologique grâce aux mesures électro-encéphalographiques, chez les nouveau-nés prématurés ayant atteint un âge corrigé de 32 semaines.

- « Neurophysiologic assessment of brain maturation after an 8-week trial of skin-to-skin contact on preterm infants » paru en 2009 dans *Clinical Neurophysiology* [24].

Cette étude évalue l'effet du peau-à-peau sur la maturation cérébrale fonctionnelle grâce aux enregistrements électro-encéphalographiques du sommeil, chez les prématurés nés avant 32 SA ayant atteint l'âge corrigé de 41 SA.

- « Cerebral motor function in very premature-at-birth adolescents : a brain stimulation exploration of kangaroo mother care effects » paru en 2012 dans *Acta Paediatrica* [25].

Cet article évalue l'influence du peau-à-peau sur l'état de la fonction motrice cérébrale, lorsque le nouveau-né prématuré né avant 32 SA a atteint l'adolescence, grâce à une méthode de stimulation magnétique intra-crânienne.

Dans notre discussion, nous utiliserons des articles répondant à la problématique mais n'ayant pas été retenus dans le chapitre résultats parce qu'ils ne répondaient pas à nos critères de sélection d'articles définis précédemment.

2. Choix des méthodes

Nous présenterons la lecture critique d'articles de la façon suivante

- Type et objectif de l'étude
- Méthodes
- Résultats
- Discussion des auteurs
- Conclusion des auteurs

L'analyse critique personnelle de l'article sera, quant à elle, présentée dans le chapitre « discussion » de ce travail.

Nous avons utilisé le guide de lecture critique d'articles de Landrison G [22] afin de réaliser une critique rigoureuse de ces études.

CHAPITRE 2

RÉSULTATS

1. Étude de Ludington-Hoe SM, Johnson MW, Morgan K, Lewis T, Gutman J, Wilson D, Scher M : Neurophysiologic assessment of neonatal sleep organization : preliminary results of a randomized, controlled trial of skin contact with preterm infants

1.1 Type et objectif de l'étude

Il s'agit d'une analyse institutionnelle largement approuvée, pré-test test, randomisée, contrôlée, publiée en 2006 dans la revue « Pediatrics » avec un impact factor de 5.012.

Cette étude a été menée en vue d'évaluer l'effet du peau-à-peau sur cinq critères de l'organisation du sommeil grâce aux analyses électroencéphalographiques (EEG) et polysomnographiques (annexes I, II), chez les nouveau-nés prématurés ayant atteint un âge corrigé de 32 semaines.

Les auteurs ont posé l'hypothèse que le PAP modifierait l'organisation électroencéphalographique du sommeil.

1.2 Méthodes

1.2.1 Population étudiée

71 prématurés ont été observés entre octobre 2002 et juin 2004 ; les données de 28 nouveau-nés ont été analysées et ces 28 sujets ont été répartis en 2 groupes de 14 chacun :

- Un groupe où les enfants bénéficiaient de séances de peau-à-peau (PAP) : groupe PAP.
- Un groupe où les enfants étaient, soit installés en incubateur, soit en lit ouvert, en permanence : groupe non-PAP ou groupe contrôle.

Cette répartition s'est faite à l'aveugle, grâce à une technique informatique qui a réparti les sujets de façon équitable sur la base de cinq variables : le sexe, l'âge gestationnel (AG) à la naissance, les pathologies et leur sévérité, l'âge au moment du recrutement, le poids au moment du recrutement. Cette technique de randomisation a été choisie afin d'obtenir des groupes équivalents et comparables.

1.2.2 Critères d'inclusion

Les sujets ont été choisis selon les critères suivants :

- < 32 semaines d'âge corrigé (AC)

- absence d'encéphalopathie, d'hémorragie intra-ventriculaire > grade 2, de lésions de la substance blanche au scanner cérébral, de méningites, de malformations congénitales cérébrales
- score d'Apgar > 6 à 5 minutes
- naissance à un terme > ou = 28 semaines d'AG
- poids > 1000g lors de l'inclusion dans l'étude
- alimentation des enfants par 2-3 heures par gavage ou alimentation spontanée orale
- absence d'expérience douloureuse ou de traitement sédatif dans les 12 heures ayant précédés l'étude
- absence de prise de substances par la mère pendant la grossesse

1.2.3 Méthodes de mesure

1.2.3.1 Lieu de l'étude

Après la signature parentale d'un consentement, l'étude a été réalisée lorsque l'enfant avait atteint l'âge corrigé de 32 semaines. Le lieu de l'étude correspondait à une des sept chambres de l'unité de soins intensifs (NICU) qui comptait un à six enfants par chambre, ou dans une autre unité de l'établissement « Rainbow Infants' and Children's Hospital », où les chambres étaient privées ou semi-privées, avec un incubateur ou un lit d'enfant et un lit d'adulte pour la mère. Certaines de ces chambres avaient de grandes fenêtres.

1.2.3.2 Circonstances de mesures

Les mesures ont été réalisées à partir de 9 heures le matin durant deux périodes consécutives situées entre les repas, sans stimulation extérieure durant ces périodes. Ces deux périodes consécutives ont été appelées période pré-test et période test et duraient 2-3 heures chacune. La période pré-test correspondait à la première phase de mesure débutant à 9 heures et se terminant lors de la première alimentation. La période test quant à elle correspondait à la deuxième phase de mesure débutant à la fin de la première alimentation et se terminant lors de la prochaine alimentation.

Déroulement des différentes phases :

- Durant la période pré-test, tous les enfants portaient une couche lorsqu'ils étaient installés en incubateur, alors que ceux installés en lit ouvert portaient une couche et un body, recouverts d'une couverture. Tous les enfants étaient positionnés selon

une inclinaison de 30%, callés avec des langes enroulés et positionnés sur les côtés et autour de leur tête.

- Durant l'alimentation, conduite par l'infirmière, les enfants du groupe contrôle restaient en incubateur alors que les enfants du groupe PAP étaient alimentés en PAP.
- Pendant la période test, les enfants du groupe contrôle restaient en incubateur ou dans les lits ouverts sans présence de leur mère alors que les enfants du groupe PAP étaient installés en PAP contre leur mère, allongée selon une inclinaison de 40% dans le respect d'une certaine intimité. Les mères des enfants du groupe PAP arrivaient 30 minutes avant l'alimentation située entre les deux périodes pré-test et test, afin de tirer leur lait si besoin. Chaque mère était vêtue d'une blouse d'hôpital et portait l'enfant en position fléchie sous une couverture. Les mères ont été contraintes de ne pas perturber le sommeil de leur enfant. Les mouvements maternels ont été enregistrés grâce à des observations directes mais aussi par enregistrement vidéo afin de distinguer les éveils induits par la mère des éveils spontanés. Le recrutement des données s'achevait lors du repas suivant après 2-3 heures d'enregistrement et de PAP pour le groupe concerné, selon les intervalles entre les alimentations, avec un retour en incubateur pour le groupe PAP.

Les données polysomnographiques ont été collectées de la même façon pour tous les sujets grâce à un matériel spécifique et une localisation précise de sept électrodes d'EEG sur le crâne de l'enfant. Pour le monitoring polygraphique, deux électrodes électromyographiques ont été localisées sur le menton, une électrode électro-oculographique située sur le canthus externe de chaque œil, deux électrodes électrocardiographiques, deux capteurs respiratoires placés sur le thorax et l'abdomen, un capteur de la pulsation et de la saturation en oxygène placé sur la pointe du pied de l'enfant.

Les analyses des enregistrements ont été conduites par un technicien EEG compétent assisté par une infirmière spécialisée qui annotait les informations telles que les mouvements, les événements environnementaux. La lumière de la pièce a été mesurée grâce à un matériel spécifique mesurant la quantité de lux (EVTECH instruments lux meter), et le son a été mesuré grâce à un décibélo-mètre. Ces données ont été récoltées avant le début de l'étude puis toutes les 5 minutes pendant la durée de l'étude. La température cutanée de l'enfant a été mesurée grâce à l'électrode de l'incubateur déposée sur l'abdomen de l'enfant. Tous les

instruments ont été auto-calibrés. Ces techniques ont permis un contrôle optimal du milieu environnemental afin qu'il n'y ait pas d'influence de l'environnement sur les résultats.

1.2.4 Critères de jugement

21 variables ont été analysées afin d'englober un large éventail de paramètres physiologiques du sommeil. Certaines mesures ont été réalisées grâce à des observations visuelles et d'autres ont été réalisées grâce à des analyses informatiques (annexe III). Tous les résultats ont été analysés avec mise en évidence des différences entre les périodes pré-test et test au sein d'un même groupe et entre les deux groupes.

Les 21 variables analysées sont les suivantes :

- Les modifications dans la discontinuité du sommeil ont été mesurées :
 - ⇒ à travers la période de l'étude
 - ⇒ au sein de la phase de sommeil calme (QS : quiet sleep)

Les résultats ont été exprimés en terme de différence entre la phase test et pré-test en pourcentage moyen de l'enregistrement occupé par des épisodes discontinus.

- Les modifications du nombre de mouvements oculaires rapides (REM : rapid eye movement) ont été mesurées :
 - ⇒ à travers la période de l'étude
 - ⇒ au sein de la phase de sommeil actif (AS : activ sleep)

Les résultats ont été exprimés en terme de différence entre la phase test et pré-test en pourcentage moyen d'épisodes de dix secondes contenant un ou plus de un REM enregistrés ou visuellement observés.

- Les changements concernant les périodes d'éveil ont été mesurés :
 - ⇒ à travers la période de l'étude
 - ⇒ au sein des phases de QS
 - ⇒ au sein des phases d'AS

Les résultats ont été exprimés en terme de différence entre la phase test et pré-test en pourcentage de durée de micro-éveils et d'éveils étendus dans les différentes phases de sommeil.

- Les changements de durée moyenne
 - ⇒ des cycles
 - ⇒ des phases de QS
 - ⇒ des phases d'AS
 - ⇒ des phases de sommeil indéterminé (IS : indeterminate sleep)

Ces mesures ont été obtenues grâce à l'analyse visuelle de la discontinuité de l'EEG et des éveils. Les résultats ont été exprimés en terme de différence de durée des cycles et des différentes périodes de sommeil, entre la phase test et pré-test.

- Les changements du pourcentage
 - ⇒ de phases QS
 - ⇒ de phases AS
 - ⇒ de phases IS

Le pourcentage de chaque état correspondait au pourcentage total de la présence de cet état durant toute la période de l'étude. Les résultats ont été exprimés en terme de différence du pourcentage de chaque état entre les périodes test et pré-test.

- Les modifications concernant la régularité (rapport respiratoire) et la fréquence respiratoire ont été mesurées.
 - ⇒ Le rapport respiratoire correspond au calcul informatique de la régularité respiratoire. C'est une mesure de la répartition de l'énergie dans le domaine de la fréquence. Un signal sinusoïdal a toute son énergie focalisée sur une seule et même fréquence, résultant en un rapport respiratoire de 0. L'énergie d'un signal chaotique est largement réparti sur le spectre de fréquence, avec un rapport respiratoire proche de 1. En général la respiration régulière de la période QS a un rapport respiratoire bas, la respiration irrégulière de la période AS a des valeurs plus élevées, et la respiration chaotique de l'IS a les valeurs les plus élevées.
 - ⇒ La fréquence respiratoire a été obtenue grâce à la mesure de la fréquence centrale dans le calcul du rapport respiratoire.

Les résultats de ces deux mesures ont été exprimés en termes de différence entre les phases test et pré-test, des moyennes des mesures effectuées minute par minute.

- Les modifications dans le rapport bêta/alpha et dans le rapport des hémisphères gauche/droite, ont été obtenues. Ces résultats ont été obtenus grâce à des calculs informatiques.
 - ⇒ Le rapport bêta/alpha est une mesure, sans unité, de l'énergie dans la bande bêta par rapport à l'énergie dans la bande alpha, qui montre des différences entre QS et AS. L'alpha correspond à des bandes de fréquences EEG de 8 à 13 Hertz, et le bêta correspond à des bandes de fréquences de 13-22 Hertz. Cette mesure a été calculée informatiquement pour un certain nombre d'électrodes paires, chaque minute, et exprimée en unités logarithmiques.
 - ⇒ Le rapport gauche/droite a été calculé entre les électrodes homologues C3-T3 à gauche et C4-T4 à droite. Cette mesure a été réalisée parce que ces paramètres changent avec l'âge et le développement.

Les résultats ont été exprimés en termes de différence entre les périodes test et pré-test, de la moyenne des valeurs obtenues minute par minute.

- Les modifications du rythme cardiaque et de la saturation en oxygène dans le sang ont été mesurées grâce à un Masimo pulse oximeter sur des périodes de une minute.
 - ⇒ Rythme cardiaque moyen
 - ⇒ Déviation standard du rythme cardiaque (qui évalue la dispersion des mesures autour de la valeur moyenne)
 - ⇒ Saturation en oxygène moyenne
 - ⇒ Déviation standard de la saturation en oxygène

Les résultats ont été exprimés en termes de différence entre les périodes test et pré-test, de la moyenne des valeurs obtenues minute par minute.

Généralement, un à deux cycles complets du sommeil ont été enregistrés durant chaque période pré-test et test, sans compter les cycles partiels survenant au début et à la fin de chaque période d'enregistrement.

Un neurophysiologiste néonatal a analysé les enregistrements à l'aveugle, dans le respect de la répartition des groupes et des périodes pré-test et test. Des annotations ont été effectuées sur chaque enregistrement déterminant le début et la fin de chaque intervalle, de chaque période d'éveil, ainsi que les REM. Chaque enregistrement a été revu plusieurs fois par le même lecteur pour vérifier la cohérence des annotations. Ces annotations ont ensuite été

transférées sur une base de données par un technicien et le neurophysiologiste, où elles ont à nouveau été vérifiées et ensuite utilisées pour l'analyse de l'architecture du sommeil.

Pour chaque variable mesurée, la différence entre la période pré-test et la période test a été calculée grâce à une soustraction, en utilisant la moyenne des valeurs obtenues pour l'ensemble des sujets de chaque groupe. Cette différence entre les deux périodes est matérialisée par le coefficient béta (β): $\beta = \text{période test} - \text{période pré-test}$. Pour l'interprétation des résultats :

- Les valeurs β proches de 0, montrent qu'il n'y a pas de différence entre les deux périodes.
- Les valeurs positives montrent une augmentation des variables de la période pré-test à la période test.
- Les valeurs négatives indiquent une diminution des variables de la période pré-test à la période test.

Les auteurs ont, dans un premier temps, réalisé une analyse de régression à partir d'une équation de régression qui permettait de réduire les différences électroencéphalographiques initialement présentes chez les prématurés de manière innée. Cet ajustement des différences initiales a été possible pour 18 des 21 critères de jugements analysés. La prise en compte de cette inégalité entre les nouveau-nés a été essentielle afin d'exclure un biais de confusion important. En effet, une répartition involontaire de sujets plus matures dans un groupe par rapport à l'autre groupe, aurait eu une influence sur les résultats.

Dans un deuxième temps, les auteurs ont réalisé une analyse de régression comprenant les éventuels facteurs de confusion pouvant biaiser les résultats. Pour cela, ils ont ajouté les facteurs de confusion à l'équation de régression. Les facteurs de confusion éventuels, inclus dans l'analyse de régression, ont été les suivants :

- lieu de l'étude : unité de soins intensifs ou autre unité
- durée de l'intervalle entre les repas : 2 ou 3 heures
- type de lit : incubateur ou lit ouvert
- sexe
- âge gestationnel
- âge corrigé au moment de l'inclusion
- âge en jours au moment de l'inclusion

- poids de naissance
- poids au moment de l'inclusion

L'exposition à la lumière n'a pas été considérée comme un réel facteur de confusion dans la mesure où cette exposition n'a pas forcément été la même pendant toute la durée de l'étude. En effet, la mesure de l'intensité d'exposition à la lumière a dû être mesurée tout au long de l'étude. À la fin de l'étude, les auteurs ont constaté que quatre prématurés du groupe PAP avaient été exposés à une lumière plus intense au cours de la période test en comparaison avec la période pré-test.

1.2.5 Comparabilité des groupes

Selon les auteurs, il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la localisation des soins, l'installation en incubateur ou en lit ouvert, le rythme alimentaire, le sexe, les antécédents d'apnées et de bradycardies, les antécédents d'administration de caféine, l'âge gestationnel à la naissance, le poids de naissance, l'âge corrigé au moment de l'étude, le poids au moment de l'étude, la durée de vie au moment de l'étude, le score sur l'échelle de risques neurobiologiques.

1.3 Résultats

1.3.1 Analyse multi-variée sans mesure des effets des facteurs de confusion.

Nous pouvons constater dans le tableau de résultats ci-dessous :

- Une diminution statistiquement significative entre la période pré-test et test dans le groupe PAP, pour les critères suivants : pourcentage d'éveils, nombre de REM, pourcentage d'éveils au cours des QS, pourcentage d'éveils au cours des AS, nombre de REM au cours des AS.
- Une augmentation significative du pourcentage d'éveil dans le groupe contrôle entre la période pré-test et test.

Tableau I : Différence entre les périodes test et pré-test pour le groupe contrôle (β_0) et le groupe PAP (β_{SSC}) matérialisant l'évolution entre ces deux périodes concernant différentes phases du sommeil, sans mesure des facteurs de confusion.

	β_0	β_{SSC}
% d'éveils	+ 4.3	-7.35
Nombre de REM	-0.18	-5.11
% d'éveils dans QS	+1.22	-6.61
% d'éveils dans AS	+4.92	-8.99
Nombre de REM dans AS	-1.48	-8.9

Les valeurs en rouge signifient que les résultats sont statistiquement significatifs avec une significativité obtenue lorsque $p < 0.05$.

SSC : skin-to-skin = peau-à-peau

Ces résultats tendent donc vers une diminution globale du nombre de REM et d'éveils lors de la mise en PAP des enfants.

Concernant les autres variables analysées, non répertoriées dans le tableau, aucune modification statistiquement significative entre les deux périodes n'a été observée.

Mais ces résultats n'ont pas pris en compte les éventuels facteurs de confusion qui pourraient les biaiser.

1.3.1.1 Analyse multi-variée avec mesure des effets des facteurs de confusion

Initialement, les effets de l'ensemble des facteurs de confusion (à l'exception de l'exposition à la lumière) sur les 21 variables ont été mesurés. Puis, afin d'approfondir l'analyse, les cinq variables les plus significatives pour exprimer la différence entre le groupe PAP et le groupe contrôle ont été sélectionnées avec les facteurs de confusion présentant l'impact le plus important sur les résultats. Les cinq variables sélectionnées ont été les suivantes :

- le pourcentage d'éveil
- le pourcentage d'IS
- le pourcentage de QS avec exclusion des enfants exposés à de fortes intensités lumineuses
- le nombre de REM
- la moyenne du rythme cardiaque

Les changements en pourcentage d'éveil et en nombre de REM au sein des QS et des AS n'ont pas été rapportés ici car les résultats restent les mêmes que ceux obtenus sans prise en compte des facteurs de confusion.

Tableau II : Différence entre la période test et pré-test (β) concernant certaines phases du sommeil, dans le groupe PAP, après prise en compte des facteurs de confusion.

	β	p
% d'éveils		
<u>Sans facteurs de confusion</u>		
- groupe PAP	-7.3	0.01
<u>Avec facteurs de confusion</u>		
- groupe PAP	-9.3	0.002
- 2h versus 3h d'intervalle entre les repas	-6.1	0.06
- incubateur versus lit ouvert	6.2	0.09
- âge corrigé	-2.8	0.10
<u>Avec facteurs de confusion incluant lumière intense</u>		
- groupe PAP	-11.2	0.0003
- lumière intense	8.4	0.051
- 2h versus 3h d'intervalle entre les repas	-3.7	0.25
- incubateur versus lit ouvert	6.9	0.048
- âge corrigé	-2.9	0.08
% d'IS		
<u>Sans facteurs de confusion</u>		
- groupe PAP	5.5	0.097
<u>Avec facteurs de confusion</u>		
- groupe PAP	-7.6	0.024
- 2h versus 3h d'intervalle entre les repas	-5.4	0.15
- incubateur versus lit ouvert	7.6	0.07
- âge corrigé	-2.9	0.15
<u>Avec facteurs de confusion incluant lumière intense</u>		
- groupe PAP	-9.0	0.01
- lumière intense	7.5	0.14
- 2h versus 3h d'intervalle entre les repas	-3.0	0.44
- incubateur versus lit ouvert	8.3	0.049
- âge corrigé	-2.9	0.13

% QS excluant les 4 enfants exposés à des lumières intenses		
<u>Sans facteurs de confusion</u>		
- groupe PAP	5.9	0.23
<u>Avec facteurs de confusion</u>		
- groupe PAP	10.3	0.05
- poids au moment de l'étude	10.9	0.21
- incubateur versus lit d'enfant	-14.8	0.04
- âge gestationnel	-9.9	0.18
Nombre de REM		
<u>Sans facteurs de confusion</u>		
- groupe PAP	-5.1	0.01
<u>Avec facteurs de confusion</u>		
- groupe PAP	-5.1	0.01
- incubateur versus lit d'enfant	-4.8	0.07
- sexe	-3.9	0.07
- âge gestationnel	2.3	0.08
Moyenne des rythmes cardiaque		
<u>Sans facteurs de confusion</u>		
- groupe PAP	3.2	0.08
<u>Avec facteurs de confusion</u>		
- groupe PAP	4.6	0.008
- poids de naissance	0.039	0.0026
- poids au moment de l'étude	-0.03	0.027
- âge	0.6	0.015
- sexe	3.56	0.046
- âge corrigé	-2.09	0.075
- lieu d'étude (NICU)	4.2	0.082

Interprétation des données :

- En ce qui concerne le pourcentage d'éveil, la prise en compte des facteurs de confusion (2heures versus 3heures d'intervalle entre les repas, incubateur versus lit ouvert, âge corrigé, lumière intense) augmente la significativité de la diminution des éveils entre les deux périodes au cours du PAP. L'impact des trois facteurs de confusion (2h versus 3h d'intervalle entre les repas, âge corrigé, lumière intense) de manière individuelle n'est pas statistiquement significatif. Seul le facteur de confusion « incubateur versus lit ouvert » a un impact statistiquement significatif et peut donc

influencer les résultats obtenus. Ces facteurs de confusion ne modifient pas les résultats de notre étude dans la mesure où ils renforcent un résultat déjà obtenu avant la prise en compte des facteurs de confusion.

- Concernant le pourcentage d'IS, les mêmes résultats ont été obtenus.
- En ce qui concerne le pourcentage de QS excluant les quatre enfants exposés à une lumière intense en phase test, une intensification de l'augmentation de QS est constatée dans le groupe PAP avec la prise en compte des facteurs de confusion, ce qui a permis d'obtenir une différence statistiquement significative entre la période test et pré-test. Comme précédemment, le seul facteur de confusion susceptible d'influencer les résultats est le facteur « incubateur versus lit d'enfant ». Les auteurs ont exclu les 4 enfants soumis à une lumière intense car le pourcentage de QS n'atteignait une valeur significativement plus élevée en période test qu'après leur exclusion. En effet, quand la luminosité était élevée pendant la période test du PAP, en comparaison avec la période pré-test, le nombre de QS n'augmentait pas mais diminuait légèrement. Cette diminution était trop faible pour être statistiquement significative, mais montre une influence de la luminosité sur le nombre de QS.
- Concernant le nombre de REM, les effets des facteurs de confusion les plus significatifs (incubateur versus lit ouvert, sexe, âge gestationnel) ont été étudiés. Aucune différence dans les résultats obtenus dans le groupe PAP avant et après prise en compte des facteurs de confusion, n'a été observée. Ces facteurs de confusion n'ont donc aucune influence sur les résultats obtenus.
- Pour la moyenne du rythme cardiaque à travers la période de l'étude, l'influence de six facteurs de confusion a été évaluée : le poids de naissance, le poids au moment de l'étude, l'âge, le sexe, l'âge corrigé, le lieu de l'étude. Parmi ces six facteurs, les quatre premiers facteurs cités, présentent des effets significatifs sur les résultats. Néanmoins, l'impact de ces facteurs n'a pas modifié les résultats dans la mesure où les résultats initiaux ont été intensifiés avec une significativité en augmentation concernant l'influence du PAP sur le rythme cardiaque.

1.4 Discussion des auteurs

1.4.1 Concernant les effets bénéfiques apportés par la diminution des éveils et l'augmentation des QS au cours du sommeil

1.4.1.1 Résultats de l'étude

Les résultats de l'étude ont montré les bénéfices du PAP pour l'organisation neuro-physiologique du sommeil parmi les enfants prématurés ayant un âge corrigé de 32 semaines avec :

- Une diminution des périodes d'éveil durant le QS et l'AS, tout au long du PAP
- Une diminution du pourcentage de périodes de dix secondes avec un ou plus de un REM, durant la période PAP et durant l'AS dans le groupe PAP

La diminution des éveils et du nombre de REM ont clairement été les résultats les plus significatifs de cette étude, et sont indépendants des conditions environnementales.

1.4.1.2 Hypothèses explicatives des résultats obtenus

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette diminution du nombre d'éveils dans les QS et AS pendant le PAP. Tout d'abord, cette diminution peut être liée au fait qu'il y a une intensification de la position en décubitus ventral (DV) lorsque l'enfant est couché sur la poitrine de sa mère. En effet, les éveils des QS et des AS sont moins fréquents lorsque les enfants dorment en position DV selon l'étude de Horne RS publiée en 2002. D'autre part, l'enfant entend les battements de cœur de sa mère pendant le PAP or, selon la publication de Salk L. en 1962, les battements cardiaques induisent le sommeil. De plus, lorsque les battements cardiaques sont associés à des mouvements thoraciques rythmiques, un développement plus rapide de certains aspects du sommeil est observé ainsi qu'une augmentation du nombre de QS selon certains articles publiés par Barnard KE en 1983 et par Lacy JB en 1993. En outre, le PAP renvoie également à la notion de contenance, où l'enfant est positionné en position DV contre la poitrine maternelle, sous une couverture, avec les bras de la mère maintenant l'enfant en place. Cette contenance permet la quiétude, le démarrage du sommeil calme QS, ainsi qu'une diminution des micro-éveils durant les QS, selon Gerard CM en 2002. C'est pour cette raison que la position DV associée à une contenance est certainement plus efficace que la position DV seule, dans la modification des éveils. Une autre explication possible pour la diminution des éveils durant le PAP peut être que le PAP augmente dans certains cas les seuils d'éveil dans les QS et AS, bien que les seuils d'éveils durant les QS ne soient habituellement pas observés jusqu'à 44-45 semaines d'âge corrigé.

1.4.1.3 Intérêt des résultats obtenus

Cette diminution des périodes d'éveil est un changement positif pour les enfants prématurés, car elle est associée à une organisation du sommeil plus mature, avec des états de sommeil plus longs, et à une meilleure maturation des processus neuronaux du système nerveux central. Cette réduction du nombre d'éveils a également des bénéfices physiologiques, car les éveils sont liés aux apnées chez les enfants en respiration spontanée.

L'augmentation du sommeil calme dans le groupe PAP est un élément encourageant pour le PAP, car le QS est nécessaire pour la maturation cérébrale et certains types de mémoires sont programmés dans le QS selon les publications de Giuditta A et de Smith C en 2003.

1.4.2 Concernant les facteurs de confusion environnementaux susceptibles d'influencer l'organisation du sommeil

1.4.2.1 Résultats de l'étude

La présence de lumière intense dans le NICU, influence de nombreux indicateurs du sommeil. Alors que l'intensité lumineuse était élevée pour quatre enfants pendant la période test du PAP, en comparaison avec la période pré-test, le nombre de QS diminuait légèrement. Cette diminution était trop faible pour être statistiquement significative, mais montre une influence de la luminosité sur le nombre de QS. Au cours d'une analyse multi-variée ajustée sur le degré de luminosité, des changements significatifs de la période pré-test à la période test ont été observés en pourcentage de QS, en pourcentage d'IS, en nombre d'éveils, et en nombre de REM. Les pourcentages de QS augmentaient significativement quand la lumière était inférieure à 240 lux.

1.4.2.2 Validité externe

Ces résultats entrent en contradiction avec ceux d'Hellstrom-Westas et al publiés en 2001, qui n'ont pas trouvé de différence ni dans la durée, ni dans le pourcentage de QS, au niveau des enregistrements EEG, entre les enfants prématurés de 32 à 34 SA installés en incubateur recouvert par une couverture, avec une ambiance lumineuse de faible intensité, et ceux installés en incubateur non recouvert avec une haute intensité lumineuse. Cette non-concordance entre les deux études semble être expliquée par le fait que l'intensité lumineuse à laquelle est exposée l'enfant en incubateur non recouvert est tout de même moins importante par rapport à l'intensité lumineuse en dehors de l'incubateur. De plus, dans l'étude d'Hellstrom-Westas et al, les enregistrements ont été réalisés sur un seul canal, qui n'a

certainement pas permis de détecter les modifications spécifiques d'états avec autant de précision qu'un EEG du sommeil complet.

1.4.2.3 Interprétation des résultats

Des intensités lumineuses plus basses dans le NICU semblent être une approche conservatrice jusqu'à ce que l'on ait plus de connaissances concernant l'impact de la lumière sur le développement précoce du système visuel sur l'organisation du sommeil. Des études menées avec des intensités lumineuses basses n'ont montré aucun effet délétère sur le système visuel du nouveau-né prématuré selon Graven SN en 2000, et aucune différence dans le devenir médical de celui-ci selon Kennedy KA en 2001.

De futures études évaluant les données polysomnographiques du sommeil sous des intensités lumineuses basses et élevées sont nécessaires.

1.4.3 Concernant les paramètres cardio-respiratoires

Aucun changement n'a été observé concernant la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène. Ces données confirment la stabilité cardio-respiratoire des deux groupes durant les deux périodes pré-test et test. Les battements cardiaques augmentent de dix battements par minute (bpm) pendant le PAP ; résultats logiquement attendus du fait de l'augmentation de la température corporelle en PAP et de l'impact de la position en décubitus ventral sur le rythme cardiaque. L'ensemble de ces résultats est similaire à ceux obtenus préalablement dans d'autres études et notamment dans l'étude conduite par Ludington-Hoe en 2004.

1.5 Conclusions des auteurs

Des études préalables ont rapporté que des ajustements au niveau des certains facteurs environnementaux pouvaient améliorer l'organisation du sommeil chez les enfants hospitalisés en NICU. Dans cette étude, l'accent a été mis sur l'intérêt du PAP pour améliorer l'intégrité du sommeil. Les modifications dans l'organisation du sommeil obtenues grâce au PAP telles que la diminution des éveils, des REM, des IS, et l'augmentation du pourcentage de QS, permettent une meilleure maturation cérébrale. Ces données suggèrent que le PAP est une intervention thérapeutique non pharmacologique qui affecte l'organisation du sommeil, ainsi que le neuro-développement, de manière positive.

2. Étude de Scher S, Ludington-Hoe SM, Kaffashi F, Johnson W, Holditch-Davis D, Loparo A : Neurophysiologic assessment of brain maturation after 8-week trial of skin-to-skin contact on preterm infants

2.1 Type et objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte, exposés non-exposés, prospective.

L'objectif principal de cet article est de comparer la maturation cérébrale fonctionnelle entre le groupe peau-à-peau et le groupe non peau-à-peau grâce à l'analyse des EEG du sommeil.

Le facteur étudié est le peau-à-peau.

Les auteurs ont posé l'hypothèse que le peau-à-peau modifie la maturation neuro-physiologique lorsqu'on compare un groupe ayant bénéficié du peau-à-peau et deux groupes contrôles n'en ayant pas fait l'expérience, sur la base des techniques d'analyses complexes et linéaires des EEG du sommeil.

2.2 Matériel et méthodes

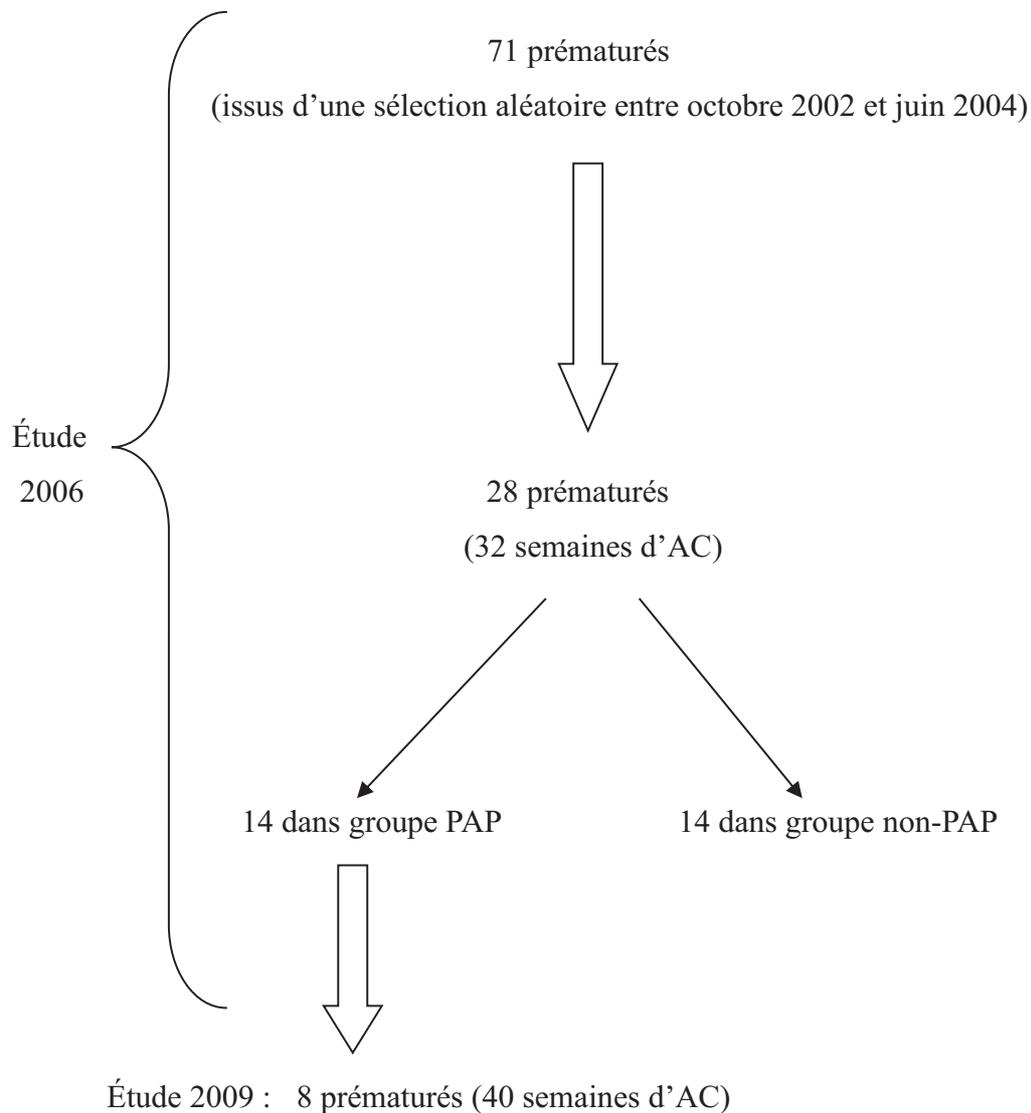
2.2.1 Population étudiée

Dans cette étude, 134 nouveau-nés ont été inclus, répartis en 3 groupes :

- Un groupe PAP constitué de 8 prématurés ayant atteint 40 semaines d'AC et ayant bénéficié de 8 semaines de séances de PAP intermittentes.
- Un groupe non-PAP prématuré constitué de 78 nouveau-nés ayant atteint l'âge du terme et n'ayant pas bénéficié du PAP.
- Un groupe non-PAP à terme comprenant 48 nouveau-nés nés à terme, inclus entre le premier et le troisième jour de vie.

Le groupe PAP est issu d'une sélection faite à partir d'une étude contrôlée randomisée datant de 2006 [23] (dont nous avons fait l'analyse précédemment) dont l'objectif était d'évaluer l'effet du peau-à-peau sur l'organisation du sommeil, grâce à des mesures EEG à l'âge corrigé de 32 semaines. Ainsi dans cette étude de 2006, des comparaisons des analyses EEG de deux groupes PAP et non-PAP ont été réalisées, mais aussi au sein d'un même groupe en confrontant les données de la période pré-test, où tous les enfants étaient installés en incubateur, avec les données de la période test, où les enfants du groupe PAP se retrouvaient en PAP et les enfants du groupe non-PAP restaient en incubateur.

Figure 2 : Origine et répartition en groupes de la population étudiée.



Dans notre étude, les deux groupes non-PAP prématuré (78 enfants) et non-PAP à terme (48 enfants) ont, quant à eux, été recrutés dans une étude de Scher MS, publiée en 2003 [26], dans laquelle 59 nouveau-nés prématurés étaient issus du NICU de l'hôpital de Magee Women's et 50 nouveau-nés nés à terme étaient issus de 8 maternités différentes. Dans cette étude, les EEG réalisés entre 38 et 44 semaines d'AC ont été aléatoirement recrutés parmi l'ensemble des EEG réalisés chez ces sujets entre 28 et 70.6 semaines d'AC, afin d'obtenir un EEG par sujet. Les enfants de ces 2 groupes ont été suivis pendant 2 ans et ont eu un développement neurologique normal.

2.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Tableau III : Récapitulatif des critères d'inclusion des trois groupes de nouveau-nés étudiés.

	PAP prématuré	Non-PAP prématuré	Non-PAP à terme
	Étude 2006 [23]	Étude 2003 [26]	
Critères d'inclusion	Naissance > 28 semaines d'AG	Naissance < ou = à 32 semaines d'AG	Absence de pathologie
	Score d'Apgar > 6 à 5minutes	Cliniquement asymptomatique durant toute la période de l'étude	Absence de médication durant la période de l'étude
	Inclusion < 32 semaines d'AC	Absence de traitement de pathologies organique, systémique (MMH, septicémies...)	Absence de circoncision pendant l'étude
	Poids > 1000g à l'inclusion	Absence de médication durant la période de l'étude	
	Absence d'encéphalopathie, d'hémorragie intra-ventriculaire > grade2, de lésions de la substance blanche au scanner, de crises, de méningites, de malformations cérébrales congénitales.	Absence d'encéphalopathies, de crises, ou de maladies systémiques durant la période de l'étude	
	Absence de consommation d'alcool et de drogues pendant la grossesse.	Résultats d'imagerie cérébrale normaux	
	Absence d'expérience douloureuse ou de sédation médicamenteuse dans les 12 heures qui précèdent les périodes test	Absence de circoncision pendant l'étude	
	Alimentation toutes les 2-3 heures par gavage ou alimentation orale		
	Etude actuelle (2009) [21]		
	Identiques à ceux de l'étude de 2006	Absence de pathologie	

2.2.3 Méthodes de mesure

Les conditions de mesures, les équipements et les procédures ont été identiques à celles des études de 2003 et 2006.

Chaque enfant du groupe PAP bénéficiait d'une heure et d'une heure et demie de peau-à-peau par jour, 4 jours par semaine pendant 8 semaines, de 32 à 40 semaines d'AC.

16 EEG du sommeil ont été réalisés chez 8 prématurés qui ont bénéficié de 8 semaines de peau-à-peau. Et 126 EEG (un EEG par sujet) réalisés entre 38 et 44 semaines d'AC, ont été récoltés dans l'étude de 2003.

En ce qui concerne l'analyse des EEG, les auteurs ont établi les caractéristiques du sommeil calme et actif en faisant une légère distinction entre les EEG des enfants à terme et les EEG des prématurés.

Tableau IV : Caractéristiques du sommeil actif et du sommeil calme au même âge corrigé, selon l'âge gestationnel de naissance.

	Prématurés	A terme
Sommeil actif	<ul style="list-style-type: none"> - Tracé EEG continu - REM rapides - Mouvements corporels - Rythme cardio-respiratoire irrégulier 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 types de tracé EEG continu : activité modérée OU de faible amplitude - REM rapides - Mouvements corporels - Rythme cardio-respiratoire irrégulier
Sommeil calme	<ul style="list-style-type: none"> - Tracé EEG discontinu - Mouvements corporels faibles - Absence REM - Rythme cardio-respiratoire régulier 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 types de rythmes de fond : activité lente d'amplitude élevée OU activité discontinue - Mouvements corporels faibles - Absence REM - Rythme cardio-respiratoire régulier

Un seul neurophysiologiste néonatal a analysé, en aveugle, les enregistrements. Des annotations chiffrées ont été faites sur chaque enregistrement marquant le début et la fin de l'intervalle entre deux moments chaotiques, le début et la fin des périodes d'éveil, et tous les mouvements oculaires. Chaque analyse d'enregistrement a été revue plusieurs fois par le même lecteur afin d'aboutir à une analyse de l'architecture du sommeil.

Les différences de résultats entre les groupes PAP et non-PAP ont été testé par « Mann-Whitney non-parametric U test comparaisons » afin de vérifier leur significativité, obtenue dès que « p » était inférieur à 0.05.

Tableau V : Comparaison des conditions et des méthodes de mesures des études de 2003 et 2006.

	Etude 2003 [26]	Etude 2006 [23]
Lieu d'étude	Unité de soins intensifs ou laboratoire EEG situé au Magee-Women's Hospital de l'université de Pittsburgh.	Une des 7 chambres d'unité soins intensifs (1-6 enfants par chambre) ou dans une autre unité du Rainbow infants' and children's hospital (chambre privée ou semi-privée dont certaines ont de larges fenêtres).
Données environnementales	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure de la lumière, du bruit, de l'humidité et des stimulations tactiles (méthode de mesure non précisées) - Enfants couchés dans un lit ouvert dans leur position habituelle - Le sommeil, l'alimentation, le comportement, le change, l'administration de médicaments, certaines informations techniques (mesures de l'environnement, mauvais fonctionnement d'un équipement) sont renseignés par une infirmière spécialisée 	<ul style="list-style-type: none"> - Mouvements, évènements environnementaux : lumière, bruits mesurés de manière objective par des appareils avant les périodes test, et toutes les 5 minutes, pendant le test - Température abdominale de l'enfant mesurée grâce au capteur de l'incubateur - Enfants installés en incubateur portant uniquement une couche, ceux installés sous rampe chauffante portant une couche, un body et une couverture - Période pré-test : enfants installés avec une inclinaison de 30% et callés avec des couvertures - Période test : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Mères des enfants du groupe contrôle absentes ⇒ Alimentation du groupe contrôle en incubateur ⇒ Enfants du groupe contrôle restent dans les mêmes conditions que durant la période pré-test ⇒ Enfants du groupe PAP positionnés en PAP contre leur mère, et recouverts d'une couverture. Mouvements maternels identifiés par observation mais aussi par enregistrements vidéo pour distinguer les éveils spontanés des éveils provoqués par la mère

Conditions de recueil des données	Après le change et l'alimentation de 9-10H, jusqu'à 12-13h le même jour	<ul style="list-style-type: none"> - Début de l'étude après l'alimentation de 9h du matin - Période pré-test : alimentation de 9h à la prochaine alimentation - Période test : 2ème alimentation à la prochaine - Certaines mesures basées sur des observations visuelles et d'autres sur des analyses informatiques
Report des données	<ul style="list-style-type: none"> - Données obtenues sur 3heures d'EEG (24chaînes) ont été numérisées dans Hewlett Packard workstation et reportés sur un papier utilisant une machine EEG de 21 chaînes - 125 enregistrements dans le groupe nouveau-nés à terme et 256 dans le groupe prématurés ont été réalisés de 28 à 70,6 semaines d'âge corrigé - Seul un EEG par sujet réalisé entre 38 et 44 semaines d'âge corrigé a été aléatoirement sélectionné = 109 EEG au total 	<ul style="list-style-type: none"> - Données EEG répertoriés grâce au programme Nihon Koden Neurofax software - Analyses conduites par un technicien spécialiste en EEG assisté par une infirmière spécialisée chargée de noter les éléments environnementaux perturbateurs - Chaque mesure rapportée pour la période pré-test et test
Interprétation des données	<ul style="list-style-type: none"> - Données neuro-physiologiques de chaque minute du sommeil durant les 3 heures d'enregistrements ont permis de faire une classification en périodes de sommeil - Différence entre le groupe prématurés et le groupe à terme a été calculée en distance Mahalanobis du groupe des prématurés par rapport au groupe des nouveau-nés à terme 	<ul style="list-style-type: none"> - Pour chaque variable la différence entre la période test – la période prétest a été calculée
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - 7 mesures EEG du sommeil sélectionnées pour quantifier le degré d'immatrité des sujets et mettre en évidence les différences de maturité entre les 2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ nombres d'éveils ⇒ nombre de REM ⇒ pourcentage de sommeil calme ⇒ durée du cycle du sommeil ⇒ énergies du spectre bêta ⇒ corrélations des spectres EEG entre les régions centro-temporales droit et gauche 	21 variables analysées afin d'englober un large éventail de paramètres physiologiques du sommeil.

	<p>⇒ taux de respiration</p> <p>Ceci s'est basé sur des études préalables qui ont étudié la différence en matière d'organisation de l'EEG du sommeil entre les nouveau-nés sains prématurés et sains à terme. Chaque mesure exprime un retard ou une avance dans le comportement du sommeil du prématuré par rapport au nouveau-né à terme.</p>	
<p>Comparaison des 2 études 2003 et 2006</p>	<p>Le lieu d'étude n'est pas le même dans les 2 études. Des détails concernant le nombre d'enfants par chambre, la présence de fenêtres ou non, sont des éléments manquants dans l'étude de 2009.</p> <p>Dans l'étude de 2003, les données environnementales ont été mesurées sans précision concernant les méthodes et la fréquence des mesures. La température corporelle de l'enfant n'a pas été relevée, ni la façon dont il est vêtu. Tous les enfants n'ont pas adopté la même position pendant l'enregistrement. Aucun renseignement n'a été donné concernant la présence ou non de la mère pendant l'analyse.</p> <p>Les EEG ont été réalisés le matin dans les 2 études, par contre ils n'ont pas été réalisés précisément à 40 semaines d'AC dans l'étude de 2003 mais entre 38 et 44 semaines.</p> <p>Les critères d'inclusion de l'étude 2003 concernant les nouveau-nés prématurés sont incomplets par rapport à ceux de l'étude de 2006 ; ceux de l'étude de 2006 sont plus stricts. L'âge et le poids de naissance, ainsi que l'Apgar sont compris dans ces critères.</p>	

2.2.4 Critères de jugement

21 critères du sommeil ont été analysés comme dans l'étude de 2006. Parmi ces 21 mesures, 7 ont été utilisées pour calculer l'index physiologique d'immatunité, afin de distinguer l'organisation du sommeil à l'âge corrigé du terme des deux groupes de prématurés par rapport au groupe des enfants nés à terme. Ces critères ont été préalablement sélectionnés parmi 34 critères, grâce à des méthodes statistiques, afin d'obtenir ceux qui représentent le mieux les différences entre la fonction cérébrale du prématuré sain et celle des enfants à terme. Ces 7 critères physiologiques d'immatunité correspondent à 7 comportements lors de l'EEG du sommeil :

- Rapport hémisphérique gauche/droite (G/D)
- Nombre de mouvements oculaires rapides (REM)
- Pourcentage de sommeil calme (QS)
- La régularité respiratoire (plus elle est régulière plus la valeur va être proche de 0)
- La durée du cycle du sommeil

- Le rapport Béta/Alpha (avec béta correspondant aux fréquences comprises entre 13 et 22 Hertz et alpha aux fréquences situées entre 8 et 13 Hertz)
- Le nombre d'éveils

En plus de cette analyse linéaire des données polysomnographiques, des méthodes mathématiques d'entropie approximée et d'entropie échantillonnée ont permis de quantifier la complexité des enregistrements en quantifiant la prédictibilité des séries temporelles d'EEG. L'hypothèse des auteurs était qu'une plus grande complexité serait retrouvée dans le groupe PAP en comparaison avec le groupe non-PAP, avec comme nouvelle théorie qu'une plus grande complexité suggère une maturation cérébrale plus avancée.

De plus, les auteurs ont utilisé la distance mahalanobis qui correspond au calcul de l'écart entre les valeurs obtenues dans les différents groupes. Cette distance permet de connaître la différence de complexité cérébrale entre chacun des 8 nouveau-nés du groupe PAP et les autres nouveau-nés des groupes non-PAP prématurés et à terme.

2.3 Résultats

Des différences significatives ont été retrouvées en comparant le groupe PAP avec les deux groupes non-PAP avec moins de REM, des cycles du sommeil plus longs, un pourcentage plus important de sommeil calme, une diminution de la quantité de spectres béta, et une respiration plus régulière, en faveur du groupe PAP.

Dans le groupe PAP en comparaison avec le groupe non-PAP de prématurés, les différences significatives suivantes ont été obtenues : une diminution des REM, un pourcentage plus important de sommeil calme, et de plus grandes phases d'éveil dans le groupe PAP.

Tableau VI : Résultats obtenus pour les trois groupes étudiés concernant certains paramètres du sommeil.

	PAP	Non-PAP (prématuré)	Non-PAP (Terme)
Rapport hémisphérique G/D	0.13 ± 0.10	0.16 ± 0.08	0.11 ± 0.03
Nombre de REM	0.96 ± 0.61	4.49 ± 2.47	6.66 ± 4.12
% de QS	46.3 ± 9.0	36.2 ± 8.0	34.2 ± 7.4
Régularité respiratoire	0.73 ± 0.05	0.75 ± 0.05	0.77 ± 0.04
Durée cycle sommeil	71.0 ± 13.2	70.0 ± 18.7	58.9 ± 14.3
Rapport Béta/Alpha	-6.84 ± 0.40	-6.94 ± 0.62	-6.51 ± 0.44
Nombre d'éveils	2.96 ± 0.99	1.41 ± 1.14	3.02 ± 1.79

Les valeurs en rouge désignent les valeurs significativement différentes de celles du groupe PAP.

Dans le groupe PAP, 5 régions cérébrales présentent une complexité plus importante en comparaison avec le groupe non-PAP prématuré.

3 régions cérébrales exclusivement situées dans l'hémisphère droit ont une complexité plus grande dans le groupe PAP par rapport aux 2 groupes non-PAP.

Une complexité moins importante est retrouvée dans la région postérieure de l'hémisphère gauche dans le groupe PAP par rapport aux deux groupes non-PAP, sans explications complémentaires pouvant justifier ce résultat.

La distance mahalanobis entre nouveau-nés nés à terme et nés prématurément du groupe non-PAP et les nouveau-nés du groupe PAP a été calculée de manière individuelle pour chaque membre du groupe PAP, pour l'entropie approximative et l'entropie échantillonnée. Le groupe PAP est statistiquement plus proche du groupe non-PAP à terme que du groupe non-PAP prématurés.

2.4 Discussion

2.4.1 Concernant l'influence du PAP sur le sommeil et la maturation cérébrale

2.4.1.1 Résultats de l'étude

Une accélération du développement neuro-physiologique a été rapportée pour les nouveau-nés ayant bénéficié de 8 semaines de peau-à-peau, d'après l'analyse des données linéaires et complexes de l'EEG du sommeil, en comparaison avec le groupe n'ayant pas bénéficié du peau-à-peau.

2.4.1.2 Validité externe

Selon l'étude menée en 2006 par Ludington-Hoe et al [23], le peau-à-peau améliore l'organisation du sommeil après une session unique de peau-à-peau à 32 SA, ce qui renforce les conclusions tirées de cette étude. Les résultats obtenus soutiennent le programme de soins de développement NIDCAP qui permettrait une accélération de la maturation cérébrale selon une étude publiée en 2004 par Als et al, car ces soins accordent une place importante au peau-à-peau.

2.4.1.3 Interprétation des résultats

La corrélation faite entre l'organisation du sommeil et la maturation cérébrale trouve son origine dans les études de Steriade 2006, de Datta et MacLean 2007 et de McCarley 2007, qui démontrent que les comportements durant le sommeil sont des traductions physiologiques des multiples interconnexions entre les voies neuronales situées dans le tronc cérébral, le diencephale et le cortex cérébral qui jouent un rôle de régulation. Les connexions neuronales spécifiques entre les différentes régions cérébrales soutiennent et favorisent l'activité respiratoire, les mouvements oculaires rapides, les éveils, le sommeil calme, et certaines de ces connexions représentent la complexité cérébrale ; c'est le cas des voies cortico-corticales. Le fait qu'une intervention extérieure tel que le peau-à-peau puisse interagir avec le cerveau a déjà été démontrée auparavant, dans une publication de Szyf et al. en 2007, par l'incidence des soins maternels dans la programmation épigénétique de la réponse au stress.

2.4.2 Concernant l'association des méthodes linéaire et complexe

Notre étude s'est basée sur l'index d'immaturation tiré d'une publication de Scher en 1997, pour comparer la fonction cérébrale du prématuré sain à celle du nouveau-né à terme. En tant que marqueur de l'adaptation cérébrale du prématuré sain aux influences environnementales extra-utérines, cet index nous permet d'évaluer la plasticité cérébrale, selon Cicchetti et Blender en 2006. La combinaison des mesures linéaires de ces 7 critères avec des mesures complexes, nous permet de mieux refléter le développement cérébral chez le prématuré. En effet, selon Scher en 2005 et Janjarasjitt et al. en 2008, l'augmentation de la complexité est positivement associée à la maturation cérébrale.

Grâce à l'utilisation de ces techniques de mesures linéaires et complexes, notre étude a démontré l'intérêt du peau-à-peau pour l'organisation de l'EEG du sommeil et la maturation, en tant qu'intervention neuro-protectrice non pharmacologique.

Néanmoins, les bénéfices prolongés obtenus grâce à ces techniques neuro-protectrices non-pharmacologiques nécessitent d'être étudiés dans différentes catégories d'enfants à risques après leur retour à domicile.

2.4.3 Concernant la dominance de l'hémisphère droit

L'accélération de la maturation dans l'hémisphère droit est soutenue par la démonstration de la dominance de l'hémisphère droit dans le cerveau immature, dans une publication de Chiron et al, en 1997 et de Schore en 2001. Les auteurs supposent que des connexions cortico-corticales plus matures existent précocement préférentiellement dans l'hémisphère droit par rapport à l'hémisphère gauche, du fait d'une plus grande capacité à répondre aux stimulations sensorielles de la part de l'hémisphère droit. En effet, la réponse de l'hémisphère droit aux stimulations sensorielles a déjà été démontrée sur la base de la réponse néonatale aux stimulations douloureuses, par Fernandez et al. en 2003. Ceci explique l'accélération de la maturation dans l'hémisphère droit dans le groupe PAP en comparaison avec le groupe non-PAP contrôle.

2.5 Conclusion des auteurs

Le PAP permet donc une modification de l'organisation EEG du sommeil avec une accélération de la maturation. Cette pratique semble avoir un impact important sur la maturation cérébrale si elle est pratiquée de manière prolongée dans les unités de soins intensifs néonataux, car elle permet le développement de nombreuses connexions inter-neuronales.

3. Étude de Schneider C, Charpak N, Ruiz-Peláez G, Tessier R : Cerebral motor function in very premature-at-birth adolescents : a brain stimulation exploration of kangaroo mother care effects

3.1 Type et objectif d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte publiée en 2012 dans la revue « Acta Paediatrica ».

Il est question d'évaluer, grâce à une méthode de stimulation magnétique intra-crânienne (TMS), si le peau-à-peau précoce réalisé chez le nouveau-né prématuré a une influence sur l'état de la fonction motrice cérébrale à l'adolescence.

Etant donné que l'âge gestationnel des prématurés inclus dans cette étude représente une période critique en ce qui concerne la myélinisation et les connexions inter-hémisphériques, les auteurs de l'étude ont posé l'hypothèse d'une fonction cérébrale certainement plus élaborée chez les adolescents de 15 ans nés prématurément et ayant bénéficié de peau-à-peau après la naissance, par rapport à ceux qui n'en ont pas bénéficié.

3.2 Matériel et méthodes

3.2.1 Population étudiée

Pour cette étude, 48 adolescents ont été inclus dont 39 sont nés avant 33 semaines d'AG et 9 nés à terme c'est-à-dire au-delà de 37 semaines d'AG avec un poids de naissance supérieur à 2500g.

Dans le groupe des enfants nés prématurément, 21 ont bénéficié du peau-à-peau après la naissance correspondant au groupe PAP ou KMC (Kangaroo Mother Care = méthode Kangourou), 18 n'en ont pas reçu, appartenant au groupe non-PAP prématuré.

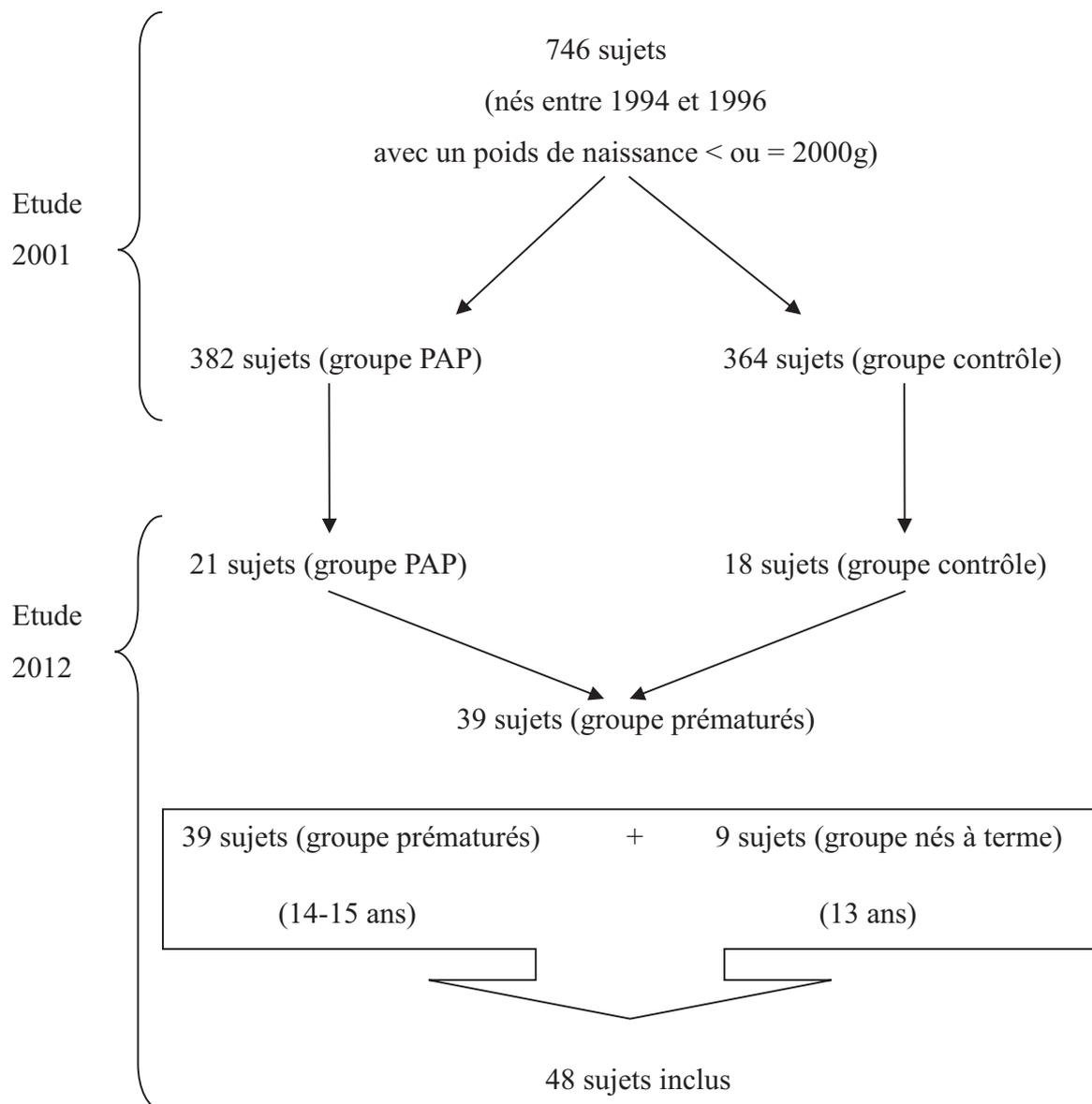
Dans le groupe des sujets nés à terme, appelé groupe non-PAP à terme, 10 étaient recrutés au départ mais un a été exclu pour des raisons techniques.

Les adolescents nés prématurément ont participé à leur naissance, à une étude contrôlée randomisée de Charpak N et al. en 2001 [27], incluant 746 prématurés nés entre 1994 et 1996, répartis de manière aléatoire dans deux groupes : un groupe PAP (382 sujets) et un groupe incubateur (364 sujets). Ceux-ci ont été suivis jusqu'à l'âge de un an. A partir de cette étude, une liste des prématurés remplissant les critères d'inclusion de l'étude actuelle a été établie. Ces enfants ont été contactés à tour de rôle pour participer à l'étude actuelle. Pour des raisons

de perte de localisation, 21 sujets n'ont pas été inclus dans notre étude. Parmi toutes les familles contactées, aucune n'a refusé de participer.

Concernant les adolescents nés à terme, ils sont nés dans le même établissement que les prématurés, à Bogota en Colombie, un à deux ans après les enfants prématurés recrutés. Ils avaient le même suivi ainsi qu'un développement sensori-moteur normal.

Figure 3 : Origine et répartition en groupe de la population étudiée.



3.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Tableau VII : Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets selon leur groupe d'appartenance et l'étude initiale (étude de 2001) dont ils sont issus.

	Étude 2001 [27]	Étude actuelle 2012 [25]	
	Sujets inclus	Groupe prématurés	Groupe nés à terme
Critères d'inclusion	<p>Naissance dans la clinique de San Pedro Claver</p> <p>Poids néonatal < 2000g</p> <p>Enfants ayant survécu aux problèmes majeurs d'adaptation à la vie extra-utérine</p> <p>Enfants chez lesquels les infections ont été traitées efficacement</p> <p>Enfants sachant téter et déglutir correctement</p> <p>Prise de poids quotidienne normale</p>	<p>Naissance prématurée avant 33 semaines d'AG</p> <p>Peau-à-peau pendant au moins 4 jours 24H/24 pour ceux qui appartenaient au groupe PAP dans l'étude de 2001</p> <p>Âge de recrutement : 14-15 ans</p>	<p>Enfants nés dans le même établissement que les prématurés à Bogota</p> <p>Âge gestationnel de naissance >37 semaines</p> <p>Poids néonatal > 2500g</p> <p>Âge de recrutement : 13 ans</p> <p>Même suivi que les enfants nés prématurément</p> <p>Développement sensori-moteur normal</p>
Critères d'exclusion	<p>Malformations létales et majeures</p> <p>Infections intra-utérines ; toxoplasmose, rubéole congénitale.</p> <p>Problèmes périnataux : encéphalopathie hypoxique ischémique, hypertension pulmonaire.</p> <p>Dysplasie broncho-pulmonaire</p> <p>Problème neurologiques</p>	<p>Contre-indications apparaissant dans les consignes de sécurité de la TMS concernant principalement les chirurgies cérébrales, les lésions ou séquelles cérébrales</p> <p>Antécédent de choc ou de commotion cérébrale</p> <p>Pacemaker, implants métalliques dans le crâne ou la mâchoire</p> <p>Un diagnostic de déficit majeur sensoriel, moteur ou intellectuel (Quotient Intellectuel<70)</p> <p>Traitement affectant l'excitabilité du système nerveux.</p>	

3.2.3 Méthodes de mesure

Les mesures ont été réalisées chez les sujets des trois groupes (PAP, non-PAP prématuré, non-PAP à terme) lorsque ceux-ci avaient atteint l'âge de 14-15 ans pour les deux groupes prématurés, et l'âge de 13 ans pour le groupe non-PAP à terme. Des TMS ont été appliquées sur la zone du cortex moteur primaire (M1) pour évaluer l'intégrité fonctionnelle des circuits moteurs de chaque hémisphère et entre les hémisphères. La TMS est une méthode non invasive, dépourvue de douleur, transitoire, qui active des cellules cérébrales à travers le scalp grâce à un champ magnétique, qui permet de tester la maturation du système moteur, avec des risques négligeables lorsque les conditions de sécurité sont respectées.

Les procédures d'application de la méthode Kangourou dans l'étude de 2001 [27] ont été rapportées dans cette étude. Les nouveau-nés affectés dans ce groupe, pouvaient immédiatement rentrer à domicile après une phase d'adaptation à la méthode, à condition que cette technique soit poursuivie à domicile. Le groupe affecté à la méthode incubateur restait hospitalisé jusqu'à ce que les nouveau-nés puissent supporter une exposition constante à l'environnement en dehors de l'incubateur. Les personnes chargées d'appliquer la méthode Kangourou (parents, grands-parents, autres) avaient pour consigne de tenir l'enfant en position kangourou 24 heures par jour pour le tenir au chaud. Le peau-à-peau était uniquement suspendu pour les changes. La durée d'application de la méthode Kangourou était comptée en jour en commençant le jour du retour à domicile jusqu'au moment où le PAP était discontinu. Les durées d'exposition à la méthode Kangourou rapportées étaient très variables allant de 4 jours pour certains à plus de 30 jours pour d'autres.

Le recrutement des données électromyographiques (EMG) a été réalisé alors que les patients étaient confortablement installés dans des sièges ajustables avec des accoudoirs afin de relaxer les membres supérieurs durant l'enregistrement. Le muscle abducteur de l'index était le muscle cible. Lorsque les stimulations magnétiques ont été appliquées sur la zone M1, les cellules cortico-spinales ont été activées, ce qui a permis de mesurer un potentiel évoqué moteur⁴ (MEP) dans les muscles de l'hémicorps controlatéral. L'activité électromyographique en réponse aux TMS a été recrutée grâce à des électrodes de surface situées sur le muscle interosseux dorsal et sur la phalange proximale de l'index, et une électrode de référence

⁴Potentiel évoqué moteur : mesure enregistrée sur le muscle à la suite d'une stimulation magnétique transcranienne, qui renseigne sur le fonctionnement des voies nerveuses motrices entre les régions corticales cérébrales et les membres supérieurs et inférieurs.

placée sur le processus styloïde ulnaire. Les signaux EMG ont été filtrés, amplifiés avant numérisation, et stockés informatiquement pour l'analyse.

Tableau VIII : Critères de jugements évalués, leur définition, l'intérêt et la méthode de mesure et les résultats attendus.

Critères de jugement	Définition	Objectifs de cette mesure	Méthode de mesure	Résultats attendus si fonctionnement normal
Critères cortico-moteurs mesurés pour évaluer l'excitabilité de M1 et l'intégrité fonctionnelle des circuits intra-hémisphériques.				
Seuils des MEP	Intensité TMS la plus basse nécessaire permettant l'obtention d'un MEP.	Mesure de l'excitabilité de base de M1.	Exprimé en % de stimulation maximale.	Seuils bas.
Latence pour obtention d'un MEP non conditionné	Durée entre stimulation et obtention d'un MEP.	Mesure de la synchronisation des cellules M1.	Obtenu après une seule stimulation TMS. Exprimé en % de l'ensemble des participants.	Temps de latence courts et constants.
Inhibition intra-corticale⁵			Obtenu grâce à une double stimulation :	Amplitude du MEP diminuée.
Facilitation intra-corticale⁶			MEP conditionnés. Exprimés en % de MEP obtenus après simple stimulation (non conditionnés).	Amplitude du MEP augmentée.
Inhibition inter-hémisphérique : évaluation de l'intégrité et de la fonction du corps calleux				
Latence de l'inhibition inter-hémisphérique			Maintien d'une contraction du muscle interosseux dorsal de l'index à 50% de la	Recrutement des voies inter-hémisphériques inhibitrices et arrêt brutal de la contraction

⁵Inhibition intra-corticale : évaluation du recrutement des circuits inter-neuronaux corticaux qui se fait grâce à une double stimulation. La première stimulation de basse intensité ne déclenche pas de réaction motrice. Sept millisecondes maximum après la première stimulation est délivrée la deuxième stimulation. L'amplitude de la réponse obtenue sera alors inférieure à celle de la réponse non conditionnée (obtenue après simple stimulation).

⁶Facilitation intra-corticale : contrairement à l'inhibition intra-corticale, l'intervalle entre les 2 stimulations sera comprise entre 7 et 20 millisecondes. L'amplitude de la réponse conditionnée sera supérieure à celle de la réponse non conditionnée.

			<p>contraction maximale pendant l'application d'une stimulation unique de haute intensité sur la zone M1 homolatérale.</p> <p>Test des 2 directions : de l'hémisphère dominant au non dominant et vice-versa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mesure de la période de latence en ms qui correspond à la durée du transfert inter-hémisphérique. - Mesure de la durée de l'inhibition en ms. - Mesure de la fréquence d'inhibitions obtenues sur 10 tentatives en %. 	<p>volontaire.</p> <p>Cette inhibition inter-hémisphérique est effective dans 75% de l'ensemble des tentatives.</p> <p>La latence est comprise entre 8 et 14 ms, selon le sexe.</p> <p>La durée de l'inhibition est plus longue que la période de latence.</p>
--	--	--	--	--

ms : millisecondes

Une analyse multi-variée a été réalisée ajustée sur les facteurs d'appartenance au groupe, de sexe et de côté hémisphérique (hémisphère dominant ou non-dominant). Ceci nous a permis d'évaluer l'impact de ces trois facteurs sur les résultats.

L'expert ne connaissait pas la répartition des participants dans les différents groupes jusqu'à la fin de l'analyse. Toutes les données de chaque participant ont été analysées pour chaque hémisphère.

3.3 Résultats

3.3.1 Comparabilité des groupes

Des différences statistiquement significatives sont observées entre les groupes non-PAP à terme et les deux groupes prématurés :

- Le taux de césarienne, le taux d'asphyxie à 1 minute et à 5 minutes sont moins élevés dans le groupe des nouveau-nés à terme.
- L'âge gestationnel, le poids et la taille à la naissance sont plus élevés dans le groupe des nouveau-nés à terme.
- La durée de séjour à l'hôpital est moins élevée dans le groupe des nouveau-nés à terme.
- La taille à 40 semaines d'âge corrigé est plus élevée dans le groupe des nouveau-nés à terme
- Le quotient de développement à 1 an est plus élevé dans le groupe des nouveau-nés à terme ; ceux-ci présentent donc un développement psychomoteur plus avancé.
- L'âge lors de l'inclusion dans l'étude est moins élevé dans groupe des nouveau-nés à terme.

En ce qui concerne les différences entre les groupes PAP et non-PAP prématurés, on observe une durée de séjour à l'hôpital significativement moins élevée dans le groupe PAP.

Concernant le niveau d'éducation des parents, le sexe, le périmètre crânien, le poids à 40 semaines d'âge corrigé et à 1 an, la taille à 1 an, le délai de réadmission après retour à domicile, le taux d'allaitement maternel, le quotient de développement à 6 mois, aucune différence entre les différents groupes n'a été relevée. Concernant les données biométriques, socio-économiques, les activités parascolaires, les niveaux scolaires et les problèmes de santé (visuels, aditifs, psychologiques, orthopédiques, nutritionnels, orthophoniques), il n'y avait pas de différence entre les différents groupes au moment du recrutement dans l'étude.

Au sein même du groupe PAP, un enfant a bénéficié de 4 jours de PAP, 3 enfants de 10 à 20 jours, 10 enfants de 20 à 30 jours, et 7 enfants de plus de 30 jours.

3.3.2 Données cortico-motrices et inhibitions inter-hémisphériques

Tableau IX : Résultats concernant les données cortico-motrices et les inhibitions inter-hémisphériques

Critères de jugement	Groupe contrôle	Groupe PAP (ou KMC)	Groupe nés à terme
Latence des MEP	13.34 (0.8)*	12.75 (0.7)	12.57 (0.7)
Inhibition intra-corticale			
- Amplitude	37.7 (28.4)	31.1 (22.8)	35.8 (17.8)
- Fréquence	77.8	90.5	100
Facilitation intra-corticale			
- Amplitude	157 (91)	173 (69)	159 (55)
- Fréquence	27.8	61.9	66.7
Inhibition inter-hémisphérique			
- Fréquence	53.94 (18)***++	85.6 (18.4)	74 (24.9)
- Latence	21.18 (3)***	14.6 (2.5)	13.11 (2.7)
- Durée	12.10 (5)***	19.75 (4)	18.33 (2.5)
Latence selon l'hémisphère et selon le sexe			
- Hémisphère dominant :			
⇒ Garçon	23.7 (4.7)***+	15.07 (2.78)	10.33 (3.5)+
⇒ Fille	19.25 (5.33)	15.42 (3.3)	16.6 (4)
- Hémisphère non dominant :			
⇒ Garçon	20.90 (7.23)**	14.57 (1.95)	11.33 (1.15)
⇒ Fille	20.87 (3.7)**	13.71 (2.21)	14.20 (4.65)

* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.0001

+ p<0.05 : différence statistiquement significative des garçons par rapport aux filles

++ un sujet du groupe contrôle n'a eu aucune inhibition inter-hémisphérique

Un important effet de groupe montre des temps de latence de MEP plus longs dans le groupe non-PAP prématurés (p=0.035), ce qui signifie qu'il y a une moins bonne synchronisation des cellules de la zone M1, par rapport aux groupes PAP et non-PAP à terme, avec aucune différence constatée entre le groupe PAP et le groupe non-PAP à terme (p>0.05). Dans le

groupe PAP, la diminution du temps de latence des MEP est corrélée avec la durée d'exposition au peau-à-peau ; en effet plus la durée du peau-à-peau a été longue, plus la période de latence est courte. Le peau-à-peau améliore donc la synchronisation des cellules de la zone M1 ($p=0.02$).

Aucune différence statistiquement significative concernant l'inhibition intra-corticale et la facilitation intra-corticale entre les différents groupes n'est observée. Néanmoins on observe tout de même une plus grande facilité à obtenir les réponses motrices dans les groupes PAP et non-PAP à terme par rapport au groupe non-PAP prématurés ; ainsi les mécanismes d'ajustement des activités motrices sont plus accessibles dans les groupes PAP et non-PAP à terme que dans le groupe non-PAP prématurés.

Un effet de groupe important a été détecté concernant les effets de l'inhibition inter-hémisphérique, sa période de latence et sa durée. L'inhibition inter-hémisphérique est significativement plus importante dans les groupes PAP et non-PAP à terme avec une période de latence plus courte et une durée plus longue, par rapport au groupe non-PAP prématurés. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes PAP et non-PAP à terme concernant ces trois données, ce qui démontre un meilleur fonctionnement du corps calleux dans ces groupes. Il faut également noter que la période de latence est plus longue que la durée dans le groupe non-PAP prématurés par rapport aux deux autres groupes où l'on constate l'inverse, ce qui signifie que les voies calleuses sont moins efficaces dans ce groupe.

L'analyse multi-variée ajustée sur le groupe d'appartenance, le sexe et le côté hémisphérique a montré :

- Une période de latence plus courte dans le groupe PAP et non-PAP à terme par rapport aux garçons du groupe non-PAP prématurés, dans l'hémisphère dominant.
- Une période de latence plus courte dans le groupe PAP et non-PAP à terme par rapport à l'ensemble des membres du groupe non-PAP prématurés quelque-soit le sexe, dans l'hémisphère non dominant.
- Une période de latence plus longue chez les garçons par rapport aux filles dans le groupe non-PAP prématurés alors que l'inverse est observé dans le groupe non-PAP à terme, dans l'hémisphère dominant. Aucun effet de sexe n'a été observé dans le groupe PAP.

3.4 Discussion

Tous les résultats des TMS sont similaires dans le groupe PAP et dans le groupe non-PAP à terme, avec des valeurs équivalentes à celles retrouvées chez l'adulte sain, et meilleures que dans le groupe non-PAP prématurés. Les adolescents ayant bénéficié du peau-à-peau présentent des temps de conduction plus rapides révélant une synchronisation des cellules de la zone M1 plus efficace ($p < 0.05$) ainsi qu'un temps de transfert inter-hémisphérique plus rapide ($p < 0.0001$). Des processus d'inhibition plus fréquents avec un meilleur contrôle entre les hémisphères ($p < 0.0001$) sont également constatés.

Une amélioration de la synchronisation, du temps de conduction, et de la connectivité entre les voies cérébrales motrices dans le groupe PAP suggère que le peau-à-peau influence positivement le travail cérébral du prématuré et l'efficacité synaptique jusqu'à l'adolescence. Le peau-à-peau optimise donc très certainement le développement de la neuro-plasticité cérébrale durant la période critique de prématurité, comme cela a été suggéré dans une étude de 2009 de Scher M. et al. [24], évaluant les effets du peau-à-peau intermittent pratiqué pendant 8 semaines, démontrant une augmentation significative de la complexité cérébrale chez des prématurés à 40 semaines d'âge corrigé, reflétant ainsi une amélioration de la connectivité.

3.4.1 Interprétation des résultats concernant la fonction cortico-motrice

La période de latence ne dépend pas du phénomène d'apprentissage mais dépend du développement synaptique neurologique de M1, et de la myélogénèse centrale, qui sont programmés génétiquement et orientés de telle façon à influencer le recrutement des motoneurons dans la corde spinale. Les résultats obtenus montrant une meilleure synchronisation des cellules M1 suite au peau-à-peau avec des valeurs similaires dans le groupe terme, ne sont pas liés à l'apprentissage durant l'enfance mais démontrent que le peau-à-peau influence le programme génétique des circuits moteurs avec un effet positif à long terme. La synchronisation plus lente dans le groupe non-PAP prématurés prouve d'autant plus que les connexions cortico-spinales et thalamo-corticales ne se développent pas correctement chez l'enfant né prématurément.

Nos résultats suggèrent que l'amélioration de la synchronisation des cellules M1 après le PAP peut être observée jusqu'à l'adolescence. Ceci peut être lié à une amélioration de la maturation cérébrale qui a pu réduire les effets anatomiques de la naissance prématurée telle qu'une hypo-myélinisation étendue, une atteinte axonale diffuse altérant non seulement la substance blanche corticale mais aussi la substance grise profonde ainsi que les régions

corticales et cérébelleuses. Cette interprétation est renforcée par la réduction de la période de latence avec l'augmentation de la durée du PAP. C'est très probablement un effet dose qui doit favoriser la relation causale entre la PAP et la protection du développement de la connexion cérébrale.

3.4.2 Interprétation des résultats concernant le fonctionnement du corps calleux

La période allant de 28-32 à 40 semaines d'AG correspond à la période de développement du corps calleux. Une naissance entre 28 et 32 semaines d'AG peut entraîner des anomalies du développement des voies inter-hémisphériques et de l'initiation de la myélinisation, du fait d'interactions avec l'environnement extra-utérin. Or les résultats de notre étude nous ont montré une connexion inter-hémisphérique moins bonne dans le groupe non-PAP prématurés alors qu'elle est plus efficace dans le groupe PAP avec des valeurs similaires à celles du groupe non-PAP à terme. Le PAP expérimenté de 28-32 semaines à 40 semaines a donc très certainement stimulé le cerveau immature pour déclencher ou poursuivre les synaptogénèses locales et l'initiation de la myélinisation, ce qui permet ainsi une meilleure connectivité calleuse et le maintien de synapses plus fonctionnelles et efficaces.

En ce qui concerne les relations inter-hémisphériques, les fibres inhibitrices sont recrutées pour les tâches simples alors que les fibres excitatrices sont recrutées pour les tâches plus complexes. Une efficacité moins bonne dans l'inhibition inter-hémisphérique retrouvée dans le groupe non-PAP prématurés nous permet donc d'expliquer pourquoi certaines tâches simples sont anormalement plus difficiles à réaliser pour les prématurés.

3.4.3 Interprétation des résultats concernant l'influence des facteurs environnementaux comme le peau-à-peau sur le cerveau

Le PAP procure des conditions optimales. En effet, les informations sensorielles provenant des parents nourrissent le cerveau de l'enfant prématuré et influencent l'installation des voies essentielles au fonctionnement cérébral. Le PAP et le sommeil de meilleure qualité qui en découle, influencent la maturation et le développement cérébral avec des effets positifs au niveau physiologique et neurocomportemental, selon l'étude de Conde-Agudelo A. et al. publiée en 2011. Nos résultats chez l'adolescent soutiennent le fait que la participation active de la famille et l'augmentation des interactions sensorielles réciproques contribuent au développement de la neuro-plasticité au-delà de l'enfance.

3.5 Conclusion des auteurs

Selon les résultats obtenus, le PAP a une influence à long terme sur le fonctionnement cérébral du prématuré avec des résultats observés à l'adolescence, grâce à la protection du cerveau contre le stress, au développement de la plasticité cérébrale et à la protection du processus de maturation cérébrale. Mais les résultats obtenus nécessitent d'être complétés par des études avec échantillons plus larges afin d'évaluer l'impact du PAP selon l'hémisphère dominant ou non dominant et selon le sexe. De plus les auteurs suggèrent que ces stimulations magnétiques soient complétées par l'imagerie cérébrale, des tests de performance motrice et des évaluations cliniques détaillées, pour des résultats plus fiables.

CHAPITRE 3

DISCUSSION

Ce travail de recherche nous a permis de répondre à la question de l'intérêt du peau-à-peau précoce chez le nouveau-né prématuré né avant 33 semaines d'aménorrhées, dans son devenir neuro-développemental à court, moyen et long terme.

Les études sélectionnées dans le cadre de la résolution de cette problématique, ont toutes obtenu des résultats qui soulignaient une meilleure organisation du sommeil et une maturation cérébrale plus aboutie chez les enfants nés prématurément ayant bénéficié de séances de peau-à-peau de manière précoce, en comparaison avec des enfants nés à terme et des enfants nés prématurés n'ayant pas bénéficié de peau-à-peau.

Ces résultats ont été confirmés à différents stades de développement de ces enfants, jusqu'à l'adolescence. Néanmoins, les conclusions de ces articles sont à considérer avec une certaine réserve dans la mesure où de nombreux biais sont présents, et où l'échantillon de population inclus est trop réduit pour généraliser ces résultats à l'ensemble des prématurés. Il s'agira donc pour nous, dans cette partie intitulée « discussion », de réaliser une analyse critique de ces articles, en mettant en avant leurs points faibles et leurs points forts, et d'évaluer leur validité en les confrontant les uns aux autres ainsi qu'à la littérature.

1. Points faibles des études

Le titre de chaque étude est adapté à l'article dans la mesure où il renseigne le critère mesuré (par exemple « l'organisation du sommeil chez le nouveau-né » dans l'étude de Ludington-Hoe de 2006 [23]), le facteur étudié (le peau-à-peau), la population concernée, et le type d'étude. Par contre, ce titre n'est pas complet dans les études de Scher en 2009 [24] et de Schneider en 2012 [25], dans lesquelles le type d'étude n'est pas renseigné, ainsi que dans les études de Ludington-Hoe en 2006 [23] et de Scher en 2009 [24], où la méthode de mesure utilisée n'a pas été indiquée.

Concernant la population, nous retrouvons globalement les mêmes biais d'une étude à l'autre, avec des biais de suivi omniprésents qui entraînent des réductions de population non négligeables, sans justification. Ceci nous amène à des échantillons de sujets très réduits qui freinent la généralisation des résultats obtenus, à l'ensemble de la population concernée.

C'est le cas de l'étude de Ludington-Hoe de 2006 [23], où la population étudiée concerne un très petit échantillon de prématurés dont la taille est certainement insuffisante pour obtenir des résultats statistiquement pertinents. Aucune méthode statistique n'a été utilisée pour déterminer le nombre de sujets nécessaires afin d'obtenir une puissance suffisante. Dans cette

étude, on comptait initialement 71 prématurés, parmi lesquels seulement 28 ont été sélectionnés pour l'étude, sans explications données concernant cette réduction importante de l'effectif.

Dans l'étude de Scher de 2009 [24], des biais de suivi sont apparus dès le début de l'étude :

- 48 nouveau-nés nés à terme issus d'une étude publiée en 2003 [26] ont été inclus alors que 50 nouveau-nés nés à terme étaient inclus dans l'étude de 2003 et aucune explication concernant la perte de 2 nouveau-nés entre l'étude de 2003 et l'étude de 2009 n'a été fournie.
- 78 nouveau-nés ont été inclus dans le groupe non-PAP prématurés et ont été sélectionnés à partir de l'étude de 2003, d'après les auteurs. Or, seulement 59 prématurés avaient été inclus dans l'étude de 2003. Nous pouvons donc nous poser la question de la provenance des 19 prématurés supplémentaires de l'étude de 2009.
- Aucune information n'a été donnée quant à la réduction du nombre de prématurés du groupe PAP de 14 (dans l'étude de 2006 [23] dont ils sont issus) à 8 (dans l'étude de 2009) sachant que les critères d'inclusion étaient les mêmes dans les 2 études ; il n'y avait donc pas de critères d'exclusion qui justifiaient une diminution de l'effectif de 14 à 8.

De plus, aucune justification n'a été donnée quant au nombre de personnes nécessaires par groupe pour obtenir une puissance statistique suffisante.

Nous retrouvons la même problématique dans l'étude de 2012 [25] dans laquelle une très grande différence d'effectifs est observée entre l'étude de 2001 [27] (d'où les sujets sont issus) et l'étude de 2012. En effet, 339 prématurés du groupe PAP ont été inclus dans l'étude de 2001 contre 21 prématurés dans l'étude de 2012 et 324 prématurés du groupe contrôle en 2001 contre 18. Cette grande différence n'a pas été justifiée correctement d'autant plus que les auteurs nous parlent de 21 prématurés qu'ils n'ont pas réussi à contacter du fait d'un problème de localisation. Ils auraient dû nous informer, avec plus de précisions, des critères d'exclusion rencontrés ne permettant pas d'inclure davantage de participants dans l'étude actuelle. Cependant, contrairement aux deux autres études analysées, la taille de l'échantillon nécessaire a été calculée dans l'étude de 2012, grâce aux données d'études précédentes, afin d'obtenir une puissance statistique de 95% avec $p=0.05$. Le nombre de participants de chaque groupe a été respecté par rapport aux objectifs statistiques fixés. Finalement, un nombre de participants supérieur à la taille de l'échantillon initialement indiquée a été obtenu, afin de prévenir le non-respect des critères d'exclusion et de méthodologie.

La comparabilité des groupes est souvent remise en question dans ces études. Il y a deux raisons à cela :

- soit parce que les groupes ont des effectifs très différents. C'est l'exemple de l'étude de Scher en 2009 [24] où la différence d'effectifs entre les groupes n'est pas négligeable avec 78 enfants dans le groupe non-PAP à terme, 48 enfants dans le groupe non-PAP prématurés, et 8 enfants dans le groupe PAP prématuré.
- soit parce que les tableaux de comparabilité présentés dans les études n'utilisent pas la probabilité « p » qui nous permettrait de dire s'ils sont significativement différents ou non ; c'est l'exemple de l'étude de Ludington-Hoe en 2006 [23].

Dans l'étude de 2012 [25], toutes les différences entre les groupes « terme » et « prématurés » sont des différences attendues quant à la différence du terme de la naissance. A l'exception de la différence significative concernant la durée d'hospitalisation, les deux groupes prématurés PAP et non-PAP sont comparables. Au moment de l'étude, les enfants nés à terme ont 1 à 2 ans de moins que les enfants nés prématurément, avec une maturation axonale moins complète que celle acquise 2 ans après ; cette différence statistiquement significative en fait un biais de confusion avec des conséquences possibles sur les résultats obtenus.

Concernant les critères d'inclusion et d'exclusion, ils ont globalement été suffisamment exhaustifs afin de limiter les biais de confusion liés aux différences entre les groupes.

Dans l'étude de 2006 [23], l'absence de retard de croissance intra-utérin et d'infections périnatales autres que la méningite auraient également pu apparaître dans les critères d'inclusion. De plus, aucun renseignement n'a été donné quant à la nature du lait administré aux prématurés du groupe contrôle ; lait maternel ou lait artificiel.

Quant à l'étude de Scher en 2009 [24], les critères d'inclusion ont bien été définis pour le groupe PAP mais ont été moins précis pour les groupes contrôles ; c'est un potentiel biais de confusion. En effet, il aurait également fallu préciser s'il y avait eu des prises médicamenteuses maternelles pendant la grossesse, un traitement administré à l'enfant avant l'étude, ainsi que le score d'Apgar. Ces informations auraient permis une meilleure comparabilité des groupes et une exclusion de facteurs de confusion éventuels qui, dans ce cas, pourraient engendrer des résultats moins bons dans les groupes contrôles si certains traitements entraînant des effets secondaires avaient été instaurés.

Lorsque nous nous intéressons aux méthodes de mesure, nous constatons que le principal problème retrouvé dans les trois études est le fait que les conditions environnementales n'ont pas été les mêmes pour tous les groupes : ceci constitue un biais de mesure. Or ce sont ces éventuels facteurs environnementaux qui perturbent le plus le sommeil de l'enfant.

Dans l'étude de Ludington-Hoe publiée en 2006 [23], différents facteurs de confusion auront pu être mis en évidence :

- Tous les enfants ne sont pas exposés aux mêmes conditions environnementales dans la mesure où ils ne sont pas tous hospitalisés dans la même unité. Certaines chambres sont collectives alors que d'autres sont individuelles, et certaines ont des fenêtres alors que d'autres n'en ont pas. Ceci engendre une exposition à la lumière et au bruit différente selon la localisation.
- Certains enfants sont installés en incubateur alors que d'autres sont installés en lit ouvert.
- Selon les enfants, l'intervalle entre les repas va être de 2 heures ou de 3 heures. Or les enregistrements se font pendant les intervalles entre les alimentations ; les enregistrements seront donc plus ou moins longs et exhaustifs selon l'intervalle à respecter.
- Quatre enfants parmi les 14 du groupe PAP ont été exposés à une lumière très intense durant la période test. Ce facteur peut constituer un biais de confusion, mais l'analyse de régression permet d'éliminer ce biais.
- Les différences d'âge gestationnel, d'âge corrigé au moment de l'étude, de poids de naissance, de poids au moment de l'étude, de sexe sont des facteurs de confusion pouvant influencer les résultats.

L'ensemble de ces facteurs auraient pu entraîner des biais de confusion. Or, les auteurs ont pris en compte ces facteurs de confusions potentiels en répartissant de manière équitable ces différents paramètres entre les deux groupes permettant une comparabilité des groupes, mais aussi par l'analyse multi-variée incluant les facteurs de confusion. Cette analyse avait pour but d'évaluer l'influence de ces facteurs sur les résultats obtenus préalablement. Les résultats obtenus suite à cette étude nous ont montré une influence probable du facteur « incubateur versus lit ouvert » sur les résultats, dont la tendance était de renforcer les résultats déjà obtenus initialement et non de les modifier.

Dans l'étude de 2009 [24], les tests n'ont pas été réalisés au même endroit pour les groupes PAP et contrôles non-PAP ; les conditions environnementales auraient dû être récapitulées et comparées. Aucune tentative de résolution de ce biais n'a été constatée.

Un facteur de confusion important commun à ces deux études (2006 et 2009) a été retrouvé, mais qui a été résolu par l'analyse de régression dans l'étude de 2006 [23]. C'est le cas de la variabilité inter-individuelle de l'électroencéphalogramme. Nous pouvons supposer que, même en l'absence de pathologies, tous les prématurés ne sont pas égaux. Cette variabilité inter-individuelle aurait pu être mise en évidence lors des EEG pratiqués dans les deux groupes pendant la phase pré-test, mais aucune comparaison n'a été faite afin d'assurer une répartition équitable des individus entre les deux groupes selon les différences inter-individuelles. Des nouveau-nés spontanément plus matures pourraient donc délibérément appartenir au groupe PAP et donc avoir de meilleurs résultats. De plus, dans le groupe PAP de l'étude de 2009 [24], seuls les EEG réalisés au cours du PAP ont été utilisés dans les résultats ; ceci peut constituer un facteur de confusion dans la mesure où les enfants n'auraient peut-être pas eu de meilleurs résultats si les EEG avaient été réalisés en dehors du PAP.

Dans l'article de 2012 [25], les conditions environnementales ont également été différentes entre le groupe incubateur de l'étude 2001 [27] qui reste hospitalisé et le groupe PAP qui rentre à domicile. Un contrôle à domicile aurait également été judicieux afin de vérifier la bonne mise en pratique du PAP pour éviter des biais de mesure.

Quant aux résultats, un manque de pertinence a souvent pu être mis en évidence dans les différentes études. C'est le cas de l'étude de 2009 [24] dans laquelle aucune valeur p n'a été rapportée pour les résultats non linéaires, ce qui nous empêche de conclure sur la significativité des différences entre les groupes.

2. Points forts des études

L'objectif de chaque étude a été clairement défini.

Le type d'étude de chacun des articles répond globalement à un niveau de preuve suffisant. En effet, l'étude de 2006 [23] est une étude contrôlée randomisée de niveau de preuve A, ce qui correspond à une preuve scientifique établie, au même titre que l'étude de cohorte datée de 2012 [25]. L'article daté de 2009 [24] est une étude de cohorte prospective, exposés non-exposés, correspondant à un niveau de preuve B (présomption scientifique).

Concernant la structure, les trois études respectent la structure IMRAD de l'article scientifique.

L'étude de 2006 [23] a été publiée dans « Pediatrics » ; revue de référence en pédiatrie, avec un impact factor de 5.012. L'étude de 2009 [24] a été publiée dans la revue « Clinical neurophysiology » avec un impact factor de 3.122. L'article de 2012 [25] a, quant à lui, été publié dans la revue Acta Paediatrica avec un impact factor de 2.073.

Les auteurs sont des professionnels compétents dans ce domaine (mêmes auteurs pour les études de 2006 et de 2009), ayant déjà publié sur le sujet selon les bibliographies.

A propos des méthodes de mesures, les modalités utilisées ont toujours été clairement définies et les critères de jugements ont été rapportés avec précision avec des détails descriptifs des caractéristiques visuelles et polysomnographiques des différentes phases du sommeil.

Dans les études de 2006 et 2009 [23, 24], l'EEG a été utilisé, considéré comme une méthode plus objective que l'observation visuelle des comportements du sommeil par les professionnels.

Dans l'étude de Ludington-Hoe de 2006 [23], un matériel spécifique et une localisation précise des différentes électrodes ont été utilisés pour les mesures, avec une collecte uniformisée des mesures par un personnel compétent (un technicien EEG et une infirmière spécialisée). La mesure des paramètres environnementaux tels que la lumière et le bruit a été réalisée grâce à des appareils auto-calibrés, tous localisés à proximité de la tête du nouveau-né. La température du nouveau-né a aussi été enregistrée pendant l'étude grâce au capteur cutané de l'incubateur déposé au même endroit chez tous les prématurés.

Dans cette étude (2006), plusieurs moyens ont été mis en œuvre par les auteurs pour surmonter un biais important ; celui des différences électroencéphalographiques initialement présentes entre les prématurés. Tout d'abord, le calcul de la différence entre la période test et pré-test pour chaque groupe nous permet déjà de réduire ce biais. En effet, le calcul d'une différence nous permet d'évaluer l'évolution entre les périodes pré-test et test quelque-soit le statut initial des nouveau-nés. Ensuite, pour résoudre ce problème, les auteurs ont réalisé une répartition des prématurés en deux groupes à l'aveugle. En outre, afin d'améliorer encore davantage la significativité des résultats, les auteurs ont réalisé une analyse de régression à l'aide d'une équation de régression qui a permis d'obtenir des coefficients β avec leur valeur p , exprimant la différence entre la période test et pré-test, avec la prise en compte des différences initialement présentes entre les nouveau-nés. $\beta_{\text{prétest}}$ est le coefficient d'ajustement des différences initiales entre les prématurés. Si ce coefficient est négatif et qu'il

présente un $p <$ ou égal à 0.05 pour un critère de jugement, cela signifie que la prise en compte de ce coefficient dans l'analyse de régression va permettre de réduire les différences initiales entre les sujets du groupe. Ceci est valable pour 18 des 21 critères de jugements évalués dans cette étude. Ainsi pour le pourcentage en QS, le rapport bêta/alpha, et la déviation standard du rythme cardiaque, pour lesquels le p de β prétest est $>$ ou égal à 0.05, l'ajustement des différences initiales entre les prématurés n'a pas permis de réduire significativement ce biais. Grâce à cette analyse de régression incluant ces différences initialement présentes, les résultats ont été significativement améliorés et moins biaisés.

Dans l'étude de Scher de 2009 [24], les caractéristiques des sommeils actif et calme chez le nouveau-né né à terme et chez le nouveau-né prématuré ont été clairement définies. A propos de l'analyse des enregistrements, il a été confirmé qu'un seul neurophysiologiste néonatal a analysé, en aveugle, les enregistrements, tout en respectant les périodes de pré-test et de test, et les détails des méthodes de récupération et de vérification des données ont été rapportés.

Dans l'étude de 2012 [25], les données concernant les méthodes du peau-à-peau ont été clairement définies. Les conditions de mesure ont été identiques pour tous les participants, et les méthodes de recrutement des données EMG ont été clairement définies. Les tendances normales concernant des voies inter-hémisphériques de bonne qualité et un bon fonctionnement cortico-moteur ont été précisées, ainsi que les critères utilisés pour mesurer la qualité des voies inter-hémisphériques et du fonctionnement cortico-moteur, qui sont les deux éléments qui interviennent dans la réponse motrice. Les critères qui auraient pu influencer le développement du fonctionnement cérébral tels que l'allaitement maternel, les problèmes de santé, les niveaux d'éducation des parents et les niveaux socio-économiques, par exemple, ont été évoqués et n'ont présenté aucune différence significative entre les groupes.

Quant aux résultats, des logiciels de pertinence des résultats ont été utilisés.

C'est l'exemple de l'étude de 2009 [24], où les différences entre les groupes PAP et non-PAP ont été testées par « Mann-Whitney non-parametric U test comparisons » afin de vérifier leur significativité, obtenue avec $p < 0.05$; c'est une méthode comparative fréquemment utilisée dans les études pour évaluer les différences entre les groupes.

Dans l'article de 2012 [25], une analyse multi-variée a été réalisée. Celle-ci a été ajustée sur les facteurs d'appartenance au groupe, de sexe et de côté hémisphérique (hémisphère dominant ou non-dominant) avec un niveau de significativité atteint avec $p < 0.05$. La puissance statistique de cette comparaison inter-groupes a été testée par Cohen's d-algorithm.

Concernant les résultats, la bonne distribution des données a été vérifiée par un logiciel appelé Kolmogorov-Smirnov.

Ces études ont été particulièrement novatrices dans le domaine de l'évaluation de l'impact du PAP. En effet, l'étude de 2006 [23] a été la première à utiliser une méthode neurophysiologiste pour préciser les états du sommeil alors que l'enfant était installé dans les bras de sa mère. L'étude de 2009 [24] a été, quant à elle, la première à rapporter l'impact du PAP sur la maturation neurologique après plusieurs semaines de PAP, utilisant des analyses linéaires et complexes. Pour terminer, l'étude de 2012 [25] a été novatrice de par la technique de mesure utilisée mais aussi de par l'évaluation du PAP sur le long terme.

Ces recherches ont mis en évidence l'impact positif du peau-à-peau sur l'organisation du sommeil et sur la maturation neurologique, mais les échantillons de populations inclus étant trop faibles, ces résultats sont à considérer avec une certaine réserve. D'autres études utilisant des échantillons plus grands avec des groupes comparables s'avèrent nécessaires, afin de pouvoir appliquer ces données à plus grande échelle.

3. Autres limites

D'autres limites de ces études sont également à mettre en évidence. Tout d'abord, l'ensemble des études analysées exclut systématiquement les prématurés atteints de pathologies cérébrales, fréquentes chez les prématurés nés avant 34 semaines d'aménorrhées (50% des grands prématurés sont atteints d'hémorragies intra-ventriculaires, tous stades confondus). L'exclusion de ces cas ne permet pas de conclure sur l'efficacité du peau-à-peau à grande échelle, étant donné que de nombreux prématurés sont atteints de ces pathologies. De nouvelles études sont donc nécessaires incluant des prématurés atteints de pathologies cérébrales. Mais de telles études s'avèrent pour le moment difficiles à réaliser puisque le peau-à-peau n'est pas encore une pratique suffisamment courante pour que des études telles que, l'influence du peau-à-peau sur des prématurés atteints d'hémorragie ventriculaire versus des prématurés non atteints, puissent être réalisées. De plus, selon Dr Mutschler, interpréteur EEG spécialisé des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, qui s'est basé sur sa pratique personnelle et sur la revue « neurophysiologie clinique » publiée en octobre-novembre 2007 sous l'égide du groupe de neurophysiologie clinique de l'enfant, l'analyse EEG du sommeil réalisée dans ces études paraît trop complexe par rapport aux différents stades de sommeil

répertoriés dans ce contexte de prématurité importante. Habituellement, on distingue uniquement le sommeil calme du sommeil actif à ces âges avec un début de différenciation entre ces deux phases de sommeil à partir de 28 semaines d'aménorrhées.

4. Validité externe

4.1 Etudes renforçant les résultats obtenus

L'article de F. Kaffashi et al. (auteurs expérimentés dans ce domaine) publié en 2013 dans la revue « Clinical Neurophysiology » avec un impact factor de 3.406 est intitulé « An analysis of the kangaroo care intervention using EEG complexity : a preliminary study » [28]. Il a pour objectif de déterminer l'effet du peau-à-peau sur la maturation neurophysiologique du cerveau néonatal par l'analyse des caractéristiques temporelles (régularité et prédictibilité) de l'EEG du sommeil. Pour ce faire, les auteurs ont utilisé les méthodes d'entropie approximée et échantillonnée afin de quantifier la prédictibilité des séries temporelles d'EEG, comme cela avait été réalisé dans l'étude de Scher publiée en 2009 [24].

Dans cette étude, les résultats EEG des nouveau-nés prématurés ayant bénéficié du PAP (groupe PAP) ont été comparés aux résultats de nouveau-nés nés à terme et de nouveau-nés prématurés qui n'ont pas bénéficié du PAP, appelés respectivement groupe non-PAP terme et groupe non-PAP prématuré.

Bien que l'échantillon de population soit trop petit, cette étude a permis de mettre en évidence que la complexité du groupe PAP est plus proche de la complexité du groupe non-PAP nés à terme que du groupe non-PAP nés prématurément, au même âge corrigé (41 semaines). Ces résultats préliminaires suggèrent que le PAP, en tant qu'intervention de soins de développement, a une influence positive sur les enfants prématurés. Ces résultats sont tout à fait concordants avec ceux que nous avons obtenus.

Dans une étude de Als et al. publiée en 2004 [29], une accélération de la maturation a été observée chez des enfants prématurés ayant bénéficié de soins NIDCAP entre 28 et 32 semaines, lors d'une évaluation du développement réalisée à 2 semaines et 9 mois d'âge corrigé grâce à un test de développement neurologique, des images IRM (imagerie par résonance magnétique) et l'analyse d'EEG. Une étude de la même cohorte à l'âge de 8 ans, a rapporté que les résultats neuro-comportementaux et neuro-physiologiques de la période néonatale prédisent le fonctionnement cérébral à l'âge scolaire. Malgré le fait que la fréquence de la pratique du peau-à-peau n'a pas été clairement définie pour le groupe

NIDCAP et le groupe contrôle de cette étude, cette étude nous permet tout de même de constater l'impact positif à long terme des soins de développement sur l'enfant, comme nous l'avons démontré avec l'étude de 2012 [25] que nous avons analysée.

Et pour finir, selon l'étude de Conde-Agudelo A. et al. publiée en 2011 [19], le peau-à-peau et le sommeil de meilleure qualité qui en découle, influencent la maturation et le développement cérébral avec des effets positifs au niveau physiologique et neuro-comportemental.

4.2 Action indirecte du PAP sur le devenir neuro-développemental

De par ses nombreux bénéfices, le peau-à-peau permet une amélioration du développement cérébral. En effet, le peau-à-peau permet l'amélioration de l'organisation du sommeil comme nous l'avons démontré auparavant, mais aussi la réduction de la douleur, du stress et des infections, comme nous allons le démontrer ci-après. C'est grâce à son action sur ces différents facteurs qu'il va indirectement agir sur le développement du système nerveux central.

4.2.1 Le sommeil

C'est l'organisation du sommeil, selon la durée des différentes phases, qui va moduler le développement du SNC. En effet, l'étude de Cheruku SR publiée en 2002 [30] a montré qu'une augmentation des phases de sommeil calme et une diminution des éveils sont corrélées à une meilleure intégrité du SNC.

De plus, comme cela avait été démontré dans l'étude de Ludington-Hoe publiée en 2006 [23], le PAP favorise une meilleure organisation du sommeil de par les battements cardiaques, les mouvements thoraciques rythmiques, la position de l'enfant en décubitus ventral, la contenance, etc.

Etant donné que le PAP favorise une meilleure organisation du sommeil et que cette meilleure organisation du sommeil favorise le développement neurologique, un lien entre le PAP et le développement neurologique peut être suggéré.

4.2.2 La douleur

Selon une publication de Mitchell A. en 2002 [31], lors d'expositions importantes et récurrentes à la douleur, comme c'est le cas chez le prématuré, des conséquences néfastes sur le système nerveux, notamment structurelles et fonctionnelles, peuvent survenir. Le prématuré, en plein développement neurologique, est particulièrement vulnérable à ces

stimulations douloureuses, car il présente un seuil de la douleur réduit (30-50% plus bas que celui de l'adulte). Des effets néfastes immédiats tels qu'une instabilité physiologique et une augmentation des complications comme l'hémorragie intra-ventriculaire ont pu être observés. Des effets à long terme de cette exposition précoce à la douleur tels que des troubles de l'attention, de l'apprentissage et du comportement peuvent survenir dans l'enfance.

D'autre part, les études publiées jusqu'à présent dans la littérature (par exemple Xiaomei Cong en 2009 [32] et Ludington-Hoe en 2005 [33]) revendiquent uniformément une diminution de la douleur chez le prématuré lorsque le geste douloureux est pratiqué au cours du PAP.

C'est ainsi que nous pouvons supposer que le PAP agit indirectement sur le développement ultérieur de l'enfant en permettant une meilleure gestion de la douleur chez le prématuré.

4.2.3 Le stress

Les résultats d'une étude dirigée par Dr Terrie Inder et Gillian Smith publiée en 2011 [34], ont montré qu'une exposition précoce à des facteurs de stress est significativement associée à des altérations de la microstructure du cerveau et des connexions fonctionnelles neuronales, à une largeur frontale et pariétale du cerveau diminuée, et à des mouvements et réflexes moins importants. Ces effets néfastes vont être majorés si l'enfant est exposé à un nombre de facteurs de stress plus important.

L'étude de Mörelius Evalotte et al. publiée en 2005 [35] a tenté de mesurer l'influence du PAP sur le stress du prématuré, grâce à la mesure de la concentration salivaire en cortisol. Or, les résultats de cette étude restèrent difficilement interprétables de par cette méthode de mesure non fiable. Néanmoins, malgré cette interprétation difficile, la diminution de la douleur lors du PAP nous prouve que l'enfant est plus serein au cours de cette expérience de contact, et donc moins stressé. Le fait qu'il entende les battements de cœur de sa mère permet également de réduire son stress.

Le stress influence le développement neurologique et le PAP engendre probablement une diminution de ce stress, mais des études complémentaires utilisant des méthodes de mesure du stress plus fiables doivent être réalisées pour confirmer ces résultats.

4.2.4 L'infection

Un enfant prématuré est très sensible aux infections. Ces infections acquises sont difficiles à traiter pour deux raisons ; tout d'abord parce que le prématuré présente un système immunitaire immature et moins d'anticorps maternels qu'un enfant né à terme. Ensuite, ces

enfants requièrent de nombreux soins médicaux invasifs qui sont tous des portes d'entrées de germes. Or, le cerveau en développement, et plus particulièrement la substance blanche péri-ventriculaire, exposée aux facteurs inflammatoires au cours de processus infectieux, peut être lésée avec des conséquences à long terme en ce qui concerne le développement neurologique de cet enfant, selon Adams-Chapman en 2006 [36].

Une méta-analyse datant de 2011 réalisée par Conde-Agudelo A, Belizan JM et Diaz-Rossello J [19], montre qu'à 40-41 semaines d'âge corrigé, le taux d'infections nosocomiales était significativement réduit dans le groupe utilisant la méthode kangourou qu'elle soit continue ou discontinue.

L'ensemble des études montre globalement un bénéfice du PAP pour la réduction des infections et donc probablement un bénéfice du PAP pour le développement neurologique, par ce biais. Mais les études incluent des enfants selon des critères de poids et non selon l'âge gestationnel de naissance, ce qui ne nous permet pas de conclure sur l'efficacité de la réduction des infections par le peau-à-peau chez les prématurés. Ces articles nécessitent également d'être complétés par d'autres études afin d'évaluer si c'est l'allaitement maternel qui procure à l'enfant les anticorps qui favorisent cette réduction des infections ou si le PAP à lui seul est susceptible de réduire ces infections. C'est un point encore insuffisamment traité à ce jour.

CONCLUSION

Une revue de la littérature nous a permis de sélectionner trois principales études, complémentaires, afin de répondre à la question de l'intérêt du peau-à-peau précoce chez le nouveau-né prématuré né avant 33 semaines d'aménorrhées, dans son devenir neuro-développemental à court, moyen et long terme.

Ces trois articles nous ont permis d'évaluer l'évolution, jusqu'à l'adolescence, de prématurés ayant bénéficié du peau-à-peau précocement. En utilisant l'électroencéphalographie comme outil de référence, les deux premiers articles étudiés ont prouvé, d'une part, l'intérêt du peau-à-peau pour une meilleure organisation du sommeil chez le prématuré à l'âge corrigé de 32 et de 41 semaines. En effet, une diminution des éveils et des mouvements oculaires rapides, une prolongation des phases de sommeil calme, ont été mis en évidence de manière significative, indépendamment des conditions environnementales. Ces modifications permettent une meilleure maturation cérébrale. D'autre part, ils nous ont démontré, que le peau-à-peau permettrait une accélération de la maturation cérébrale suite à 8 semaines de pratique intermittente avec des régions cérébrales présentant une complexité plus importante, en comparaison avec des prématurés n'en ayant pas bénéficié. Ces prématurés exposés à cette pratique seraient également plus proches des nouveau-nés nés à terme que des prématurés non exposés, en ce qui concerne le développement neurologique. Une troisième étude nous a conduit à compléter ces informations, grâce à une évaluation du fonctionnement cérébral par méthode de stimulation magnétique trans-crânienne, à l'âge de 14 ans, chez d'anciens prématurés qui avaient également été confrontés à cette pratique. Ces prématurés qui avaient, quant à eux, bénéficié de peau-à-peau continu pendant une période plus ou moins longue après la naissance, ont fait preuve d'une meilleure synchronisation cérébrale et d'une meilleure conduction entre les voies cérébrales, en comparaison avec un groupe contrôle.

Les résultats de ces études sont concordants avec ceux retrouvés dans la littérature, mais sont bien sûr à traiter avec une certaine réserve, jusqu'à ce que d'autres études complémentaires plus larges les confortent. En effet, les petits échantillons de populations inclus et les nombreux biais présents sont à prendre en considération. En outre, toutes ces études excluent les prématurés atteints de pathologies cérébrales, qui sont fréquentes à ces termes. Or l'exclusion systématique de ces cas ne permet pas de conclure à plus grande échelle car beaucoup de prématurés présentent ces pathologies.

Etant donné les informations collectées au cours de ce travail, il serait souhaitable que cette pratique se généralise et qu'elle trouve sa place dans les soins quotidiens au sein des unités de réanimation et de soins intensifs néonataux. Or, l'instauration d'une telle pratique dans un

service peut s'avérer compliquée. Plusieurs raisons à cela peuvent être évoquées. Tout d'abord, le risque d'instabilité de l'enfant lors de son installation peut avoir une influence sur la mise en place de cette pratique. L'étude de Neu M publiée en 2000 [37] a montré une désorganisation physiologique au moment des transferts de l'enfant sans pour autant que cette instabilité transitoire n'ait de répercussions sur la stabilité de l'enfant pendant et après le peau-à-peau. Ensuite, le risque d'extubation accidentelle peut être appréhendé. Selon l'étude de Gale G en 1993 [38], un cas d'extubation inopinée est survenu lorsque l'enfant était déjà installé dans les bras de sa mère, parmi les 25 enfants intubés répertoriés. Les difficultés organisationnelles peuvent également constituer un argument recevable, du fait que les soignants doivent faire preuve de disponibilité pour installer l'enfant, le surveiller et pour répondre aux besoins des parents. Ces quelques hypothèses formulées sont certainement incomplètes et la question de savoir pourquoi certains services n'appriivoisent pas cette pratique mériterait de faire l'objet d'une enquête nationale afin de faire un état des lieux des éventuelles difficultés rencontrées.

RÉFÉRENCES

- 1 Organisation Mondiale de la Santé.
Les naissances prématurées [consulté le 12/10/2012].

Disponible à partir de : URL: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/>>.
- 2 Morin M, Arnaud C, Germany L, Vayssiere C. Grande prématurité : évolution de 1994 à 2006. Gynécologie Obstétrique et fertilité 2012;40:746-52.
- 3 Institut national de la santé et de la recherche médicale.
Prématurité : un monde à explorer [consulté le 12/10/2012].

Disponible à partir de : URL : < <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/prematurite>>.
- 4 Boussicault G, Branger B, Savagner C, Roze JC. Survie et devenir neurologique à l'âge corrigé de 2 ans des enfants nés extrêmement prématurés. Archives de Pédiatrie 2012;19:381-90.
- 5 Larroque B, Delobel M, Arnaud C, Marchand L et le groupe Epipage. Devenir à 5 et 8 ans des enfants grands prématurés dans l'étude Épissage : développement cognitif, troubles du comportement et scolarisation. Archives de Pédiatrie 2008;15:589-91.
- 6 De Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence : a meta-analysis. Journal American Medical Association 2009;302:2235-42.
- 7 Université de Lyon.
Stades de développement du système nerveux [consulté le 12/10/12].

Disponible à partir de : l'URL : < http://nte-serveur.univ-lyon.fr/physiogerland/physiologie_nerveuse/developpement_SN.htm>.

- 8 Champagne FA, Curley JP. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 2009;33:593-600.
- 9 Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;30:10604-9.
- 10 Anderson GC, Marks EA, Wahlberg V. Kangaroo care for premature infants. *American journal of nursing* 1986;807-9.
- 11 Hall D, Kirsten G. Kangaroo mother care – a review. *Transfusion medicine* 2008;18:77-82.
- 12 Saget E.
La prématurité : la presse en parle [consulté le 12/10/2012]

Disponible à partir de : URL : < <http://www.perinat-france.org/portail-grand-public/bebe/le-bebe-premature/la-prematurite/la-presse-en-parle-492-1187.html>>.
- 13 Dauvilliers Yves.
Généralités sur les organes des sens [consulté le 15/10/12]

Disponible à partir de : URL : < http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI3_neuro/Ressources_locale/Physio/1er_cycle-PCEM2-MI3-Neurosciences-Neurobiologie_et_physiologie_sensorielle-Generalites_organes_des_sens.pdf>.
- 14 Cong X, Ludington-Hoe SM, McCain G, Fu P. Kangaroo care modifies preterm infant heart rate variability in response to heel stick pain : pilot study. *Early Human Development* 2009;85:561-7.
- 15 Roberts KL, Paynter C, McEwan B. A comparison of kangaroo mother care and conventional cuddling care. *Neonatal Network* 2000;19:31-5.

- 16 Messmer P, Rodriguez S, Adams J, Wells-Gentry J, Washburn K, Zabaleta I, et al. Effects of kangaroo care on sleep time of neonates. *Pediatric nursing* 1997;23:408-14.
- 17 Bergman NJ, Linley LL, Fawcus SR. Randomized controlled trial of skin-to-skin contact from birth versus conventional incubator for physiological stabilization in 1200 to 2199 gram newborns. *Acta paediatrica* 2004;93:779-85.
- 18 Feldman R, Gan R, Eidelman AI, Zedek S. Skin-to-skin contact (Kangaroo care) accelerates autonomic and neurobehavioural maturation in preterm infants. *Developmental medicine and child neurology* 2003;45:274-81.
- 19 Conde-Agudelo A, Belizán JM, Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants (review). *The Cochrane library* 2011, Issue 3.
- 20 Hake-Brooks SJ, Anderson GC. Kangaroo care and breastfeeding of mother-preterm infant dyads 0-18 months: a randomized, controlled trial. *Neonatal Network* 2008;27:151-9.
- 21 Nyqvist KH, Anderson GC, Bergman N, Cttaneo A, Charpak N, Davanzo R, et al. Towards universal kangaroo mother care : recommendations and report from the first European conference and seventh international workshop on kangaroo mother care. *Acta Paediatrica* 2010;99:820-6.
- 22 Landrison G. Méthode globale de lecture critique d'articles médicaux à l'usage de l'étudiant et du praticien. 2^{ème} ed. Paris: Frison-Roche; 2009.
- 23 Ludington-Hoe SM, Johnson MW, Morgan K, Lewis T, Gutman J, Wilson D. Neurophysiologic assessment of neonatal sleep organization : preliminary results of a randomized, controlled trial of skin contact with preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:909-23.
- 24 Scher MS, Ludington-Hoe SM, Kaffashi F, Johnson MW, Holditch-Davis D, Loparo KA. Neurophysiologic assessment of brain maturation after an 8-week trial of skin-to-skin contact on preterm infants. *Clinical Neurophysiology* 2009;120:1812-8.

- 25 Schneider C, Charpak N, Ruiz-Peláez JG, Tessier R. Cerebral motor function in very premature-at-birth adolescents : a brain stimulation exploration of kangaroo mother care effects. *Acta Paediatrica* 2012;101:1045-53.
- 26 Scher MS, Jones BL, Steppe DA, Cork DL, Seltman HJ, Banks DL. Functional brain maturation in neonates as measured by EEG-sleep analyses. *Clinical neurophysiology* 2003;114:875-82.
- 27 Charpak N, Ruiz-Pelaez JG, Figueroa de CZ, Charpak Y. A randomized, controlled trial of kangaroo mother care: results of follow-up at 1 year of corrected age. *Pediatrics* 2001;108:1072-9.
- 28 Kaffashi F, Scher MS, Ludington-Hoe SM, Loparo KA. An analysis of the kangaroo care intervention using EEG complexity : a preliminary study. *Clinical Neurophysiology* 2013;124:238-46.
- 29 Als H, Duffy FH, Mcanulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV et al. Early Experience Alters Brain Function and Structure. *Pediatrics* 2004;113:845-58.
- 30 Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, Thoman EB, Lammi-Keefe CJ. Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. *American Society for Clinical Nutrition* 2002;76:608-13.
- 31 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;34:228-36.
- 32 Cong X, Ludington-Hoe SM, McCain G, Fu P. Kangaroo care modifies preterm infant heart rate variability in response to heel stick pain: pilot study. *Early Human Development* 2009;85:561–7.
- 33 Ludington-Hoe SM, Hosseini R, Torowicz DL. Skin-to-skin contact (Kangaroo Care) analgesia for preterm infant heel stick. *American Association of Critical-Care Nurses* 2005;16:373-87.

- 34 Smith GC, Gutovich J, Smyser C, Pineda R, Newnham C, Tjoeng TH et al. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. Annals of Neurology 2011;70:541-9.
- 35 Mörelus E, Theodorsson E, Nelson N. Salivary cortisol and mood and pain profiles during skin-to-skin care for an unselected group of mothers and infants in neonatal intensive care. Pediatrics 2005;116:1105-13.
- 36 Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. Current opinion in infectious diseases 2006;19:290–7.
- 37 Neu M, Browne JV, Vojir C. The impact of two transfer techniques used during skin-to-skin care on the physiologic and behavioral responses of preterm infants. Nursing research 2000;49:215-23.
- 38 Gale G, Franck L, Lund C. Skin-to-skin (kangaroo) holding of the intubated premature infant. Neonatal Network 1993;12:49-57.

ANNEXES

Annexe I : La polysomnographie

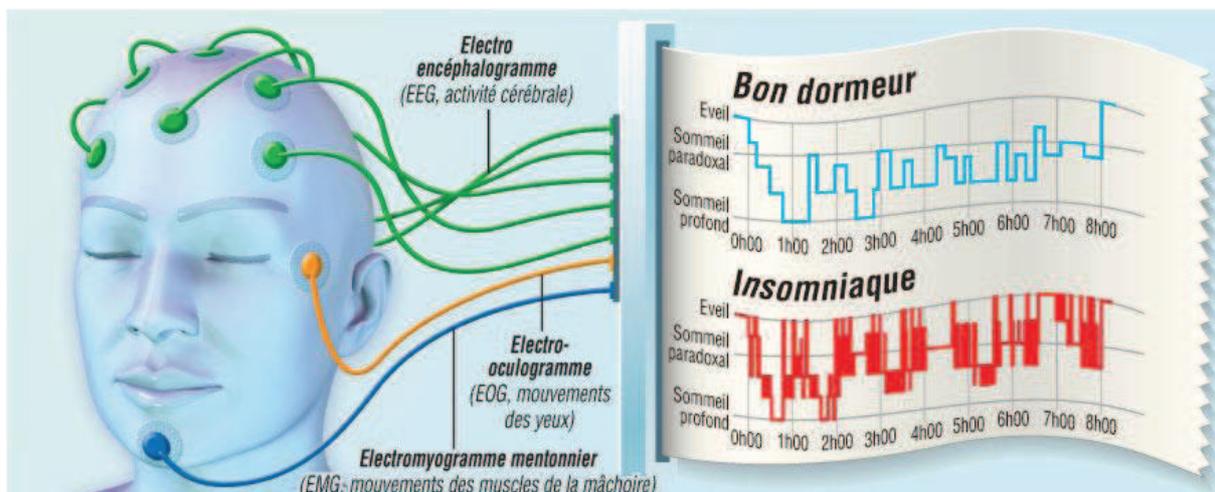
Source :

Centre du sommeil et de la vigilance. Hôtel-Dieu. Paris.

La polysomnographie [consulté le 12/02/2013]

Disponible à partir de : URL : < http://www.sommeil-vigilance.fr/examens/examens_polysomnographie.html>. (modifié)

La polysomnographie est l'enregistrement complet du sommeil. Cet examen consiste à capter les rythmes électriques qui proviennent du corps pour en déduire les stades de sommeil.



Modalités d'enregistrement : électrodes posées sur le cuir chevelu et le visage (tempe, menton) reliées à un enregistreur qui va recueillir les données sur un ordinateur.

Les différents enregistrements recueillis sont les suivants :

- L'électroencéphalogramme (EEG) : rythme électrique du cerveau.
- L'électromyogramme (EMG) : mesure du tonus des muscles, en particulier le muscle du menton et parfois celui des jambes.
- L'électro-oculogramme (EOG) : recueille les mouvements oculaires ; outil important pour détecter le sommeil paradoxal.

Par ailleurs, d'autres mesures peuvent s'ajouter à l'EEG, l'EMG et l'EOG, afin d'obtenir un enregistrement polysomnographique complet :

- La respiration grâce à un capteur naso-buccal et à des capteurs sur le thorax
- Le rythme cardiaque ou ECG
- La température du corps
- Le taux d'oxygène sanguin à l'aide d'un oxymètre

L'enregistrement polysomnographique permet de mettre en évidence :

- La durée du sommeil
- La composition du sommeil en cycles et en stades
- Les anomalies respiratoires, cardiaques ou neurologiques qui peuvent agir sur le sommeil

Annexe II : L'EEG chez le prématuré ; fonctions, modalités, interprétation

Source :

Vermersch AI.

EEG et prématurité : Ce qu'il faut absolument savoir! [consulté le 11/01/2013]

Disponible à partir de : URL : < http://www.premup.org/repository/actes-formation-continue-cerveau-premat/eeg_ce_qu_il_faut_absolument_savoir.pdf>. (modifié)

La surveillance neurologique du prématuré se fait grâce à 3 outils :

- la clinique
- l'échographie trans-fontanelle (ETF) pour l'évaluation morphologique
- et l'électroencéphalogramme (EEG) pour l'évaluation fonctionnelle

Les résultats obtenus grâce à ces 3 techniques conditionneront la nécessité ou non d'une IRM cérébrale qui permettra un bilan précis des lésions cérébrales.

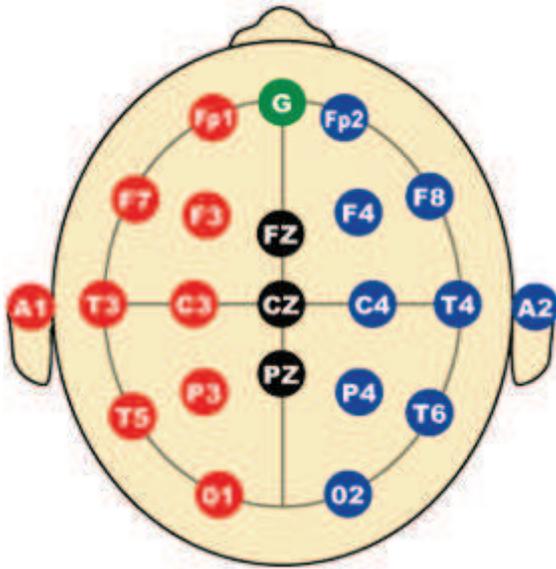
Chez le prématuré, l'EEG permet :

- d'évaluer la maturation du cerveau, de diagnostiquer les anomalies neurologiques et d'établir un pronostic.
- de signaler la présence de pointes positives rolandiques fortement évocatrices de leucomalacies péri-ventriculaires
- d'établir le pronostic des encéphalopathies anoxo-ischémiques
- de diagnostiquer les crises convulsives

C'est une méthode peu coûteuse, simple, mais qui nécessite d'être complétée par l'ETF et l'IRM pour une localisation précise des lésions.

L'EEG est un montage bipolaire avec la mesure de la différence de potentiels entre 2 électrodes.

Visualisation de la localisation des électrodes sur le crâne de l'enfant



Le signal enregistré est qualifié de sinusoïdal complexe et variable : c'est le rythme de fond. Les régularités (oscillations) du signal sont corrélées à l'âge et au comportement général (état de vigilance) du sujet, d'où la nécessité de comparer les EEG de sujets ayant le même âge.

L'évolution du tracé EEG chez le prématuré se fait selon la chronologie suivante :

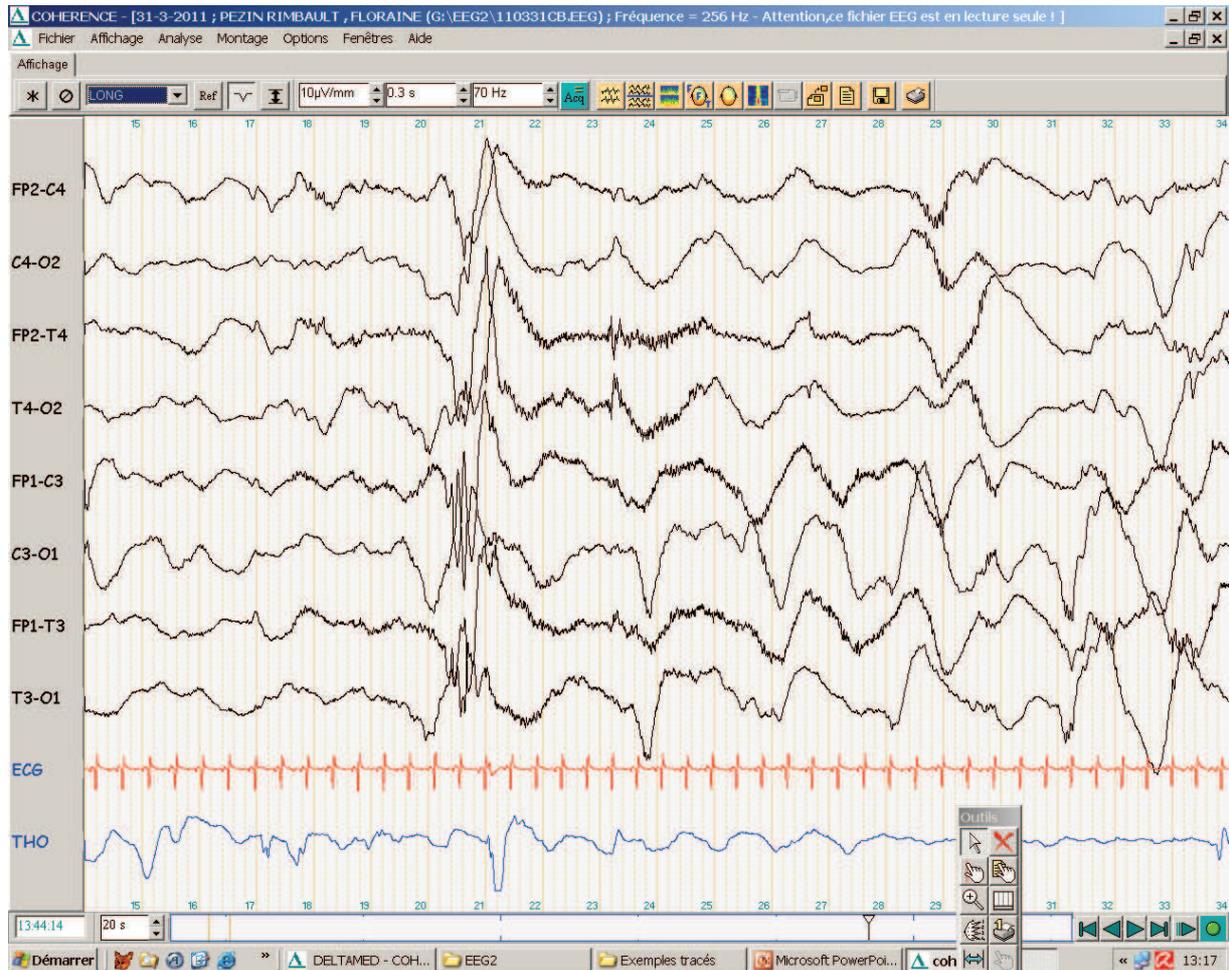
- Tout d'abord l'organisation temporelle de l'EEG se met en place. Celle-ci reflète la synaptogénèse et permet donc de mettre en évidence une atteinte cognitive s'il y a une anomalie de l'EEG. Deux éléments caractérisent cette organisation temporelle :
 - La modulation : c'est l'apparition des différents états de vigilance tels que l'éveil, le sommeil agité et le sommeil calme. Celle-ci est présente dès 25 SA et doit être acquise à 30 SA ; elle témoigne de la myélinisation du thalamus.
 - L'enrichissement du tracé : c'est l'apparition d'activité continue (veille) et discontinue (sommeil) et l'alternance de phases inactives (sommeil) et de bouffées actives (veille).

Activité discontinue normale (sommeil calme) chez le prématuré de 29 SA



Une diminution de la durée des bouffées actives et une augmentation de la durée des phases inactives seront de mauvais pronostic.

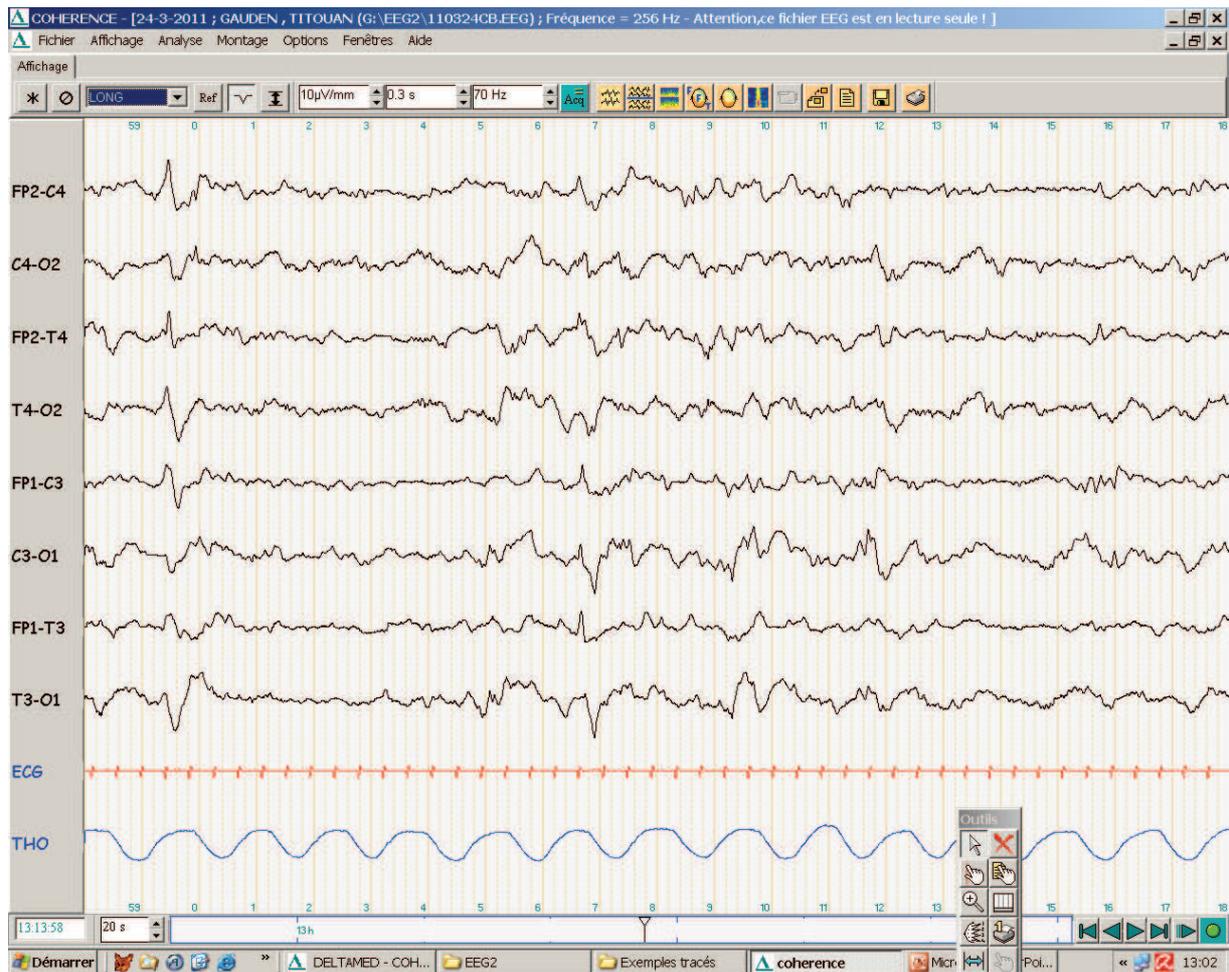
Activité continue normale (veille) chez le prématuré âgé de 29 SA.



Une prolongation de l'activité EEG continue sera de bon pronostic.

Chez le nouveau-né à terme, nous pouvons observer une alternance entre activité continue (éveil) et une activité alternante (sommeil) qui reflètent la mise en place des connexions inter-neuronales.

Activité alternante chez une nouveau-né à 41 SA.



- L'organisation spatiale de l'EEG se met ensuite en place chez le prématuré avec :
 - L'accélération des fréquences du tracé
 - La complexification de l'activité

Des modifications progressives de l'organisation spatiale du tracé entre 28 et 37 SA permettent d'évaluer la dynamique de la maturation cérébrale et de diagnostiquer les anomalies de la substance blanche.

Annexe III : Caractéristiques des différentes phases du sommeil chez le prématuré

Source :

Ludington-Hoe SM, Johnson MW, Morgan K, Lewis T, Gutman J, Wilson D. Neurophysiologic assessment of neonatal sleep organization : preliminary results of a randomized, controlled trial of skin contact with preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:909-923. (modifié)

- Le sommeil calme (QS = quiet sleep)
 - Présence de périodes de basses amplitudes de l'activité EEG (<20micro-volts, excluant les artéfacts), concernant tous les canaux, ayant une durée de 2-10 secondes se répétant 3-8 fois par minute.
 - Durée du QS correspond au temps écoulé entre le début du QS jusqu'au début de l'AS suivant.
 - Début du QS est fixé lorsque 3-4 minutes consécutives de QS ont été enregistrées.

- Le sommeil actif (AS = active sleep)
 - Défini comme une période d'activité EEG continue supérieure ou égale à 60 secondes, sans interruption, avec des phases de micro-éveils inférieures à 30 secondes.
 - Les mouvements oculaires rapides (REM = rapid eye movement) sont habituellement présents durant cette période mais n'ont pas été utilisés pour définir cette période. Le REM est un mouvement oculaire latéral rapide concernant les 2 yeux correspondant à un tracé EEG caractéristique. Pour des enfants nés à terme, des enfants plus âgés, et des adultes, les REM peuvent facilement être enregistrés, contrairement aux prématurés où le signal électrique produit par les rétines immatures est très faible. C'est pour cette raison que, pour l'analyse des mouvements oculaires, les auteurs ont eu recours à une combinaison d'observations visuelles directes et d'observations filmées, associées aux données EEG.

- Le début de l'AS a été défini à partir du moment où 3-4 minutes consécutives ont été scorées comme étant du sommeil actif.
 - La durée de l'AS est le temps écoulé entre le début de l'AS et le début du prochain QS.
- Les périodes d'éveil
- Habituellement associées à des mouvements corporels, une activité musculaire, une altération de la fréquence respiratoire et une ouverture des yeux.
 - Se distinguent du micro-éveil (< 30 secondes), qui correspond à une brève interruption de l'état en cours qui n'est pas identifiée comme un changement d'état.
 - Présence de différences polysomnographiques entre les micro-éveils, les éveils plus étendus et les sommeils indéterminés (IS), au-delà des différences de durée.
- Le sommeil indéterminé (IS = indeterminate sleep)
- Périodes qui ne présentent pas une activité continue ou discontinue normale ou qui contiennent des phases d'éveil de plus de 30 secondes par minute.
- Le cycle du sommeil englobe les différentes phases du sommeil du prématuré qui sont :
- QS (durée : 20 minutes)
 - AS (durée : 40 minutes)
 - Degrés variables d'éveils et d'IS dispersés.

Un cycle est défini comme la durée entre le début d'un QS jusqu'au début du prochain QS, durant lequel des séquences d'AS et éventuellement d'IS sont présents.

Différentes phases du sommeil observées dans la pratique courante	EEG Polysomnographique	Données EEG	Mouvements oculaires	Respiration	Rythme cardiaque	Mouvements
Sommeil calme	Sommeil calme (QS) sans micro-éveils	Tracé discontinu ; alternance périodes amples et peu amplies du sommeil de fond	Yeux fermés, ouverture légère des yeux rare	Régulière, presque sinusoïdale	Stable	Rares Des éveils peuvent interrompre cet état brièvement
Sommeil agité	Sommeil actif (AS) sans micro-éveils	Sommeil avec rythme de fond continu	Yeux fermés, ouverture légère des yeux rare REM caractéristiques du sommeil actif survenant sous la forme d'accès répétés	Irégulière : variations concernant la fréquence et l'amplitude	Plus irrégulier qu'en sommeil calme	Petits mouvements de la face, des extrémités fréquents Des éveils plus fréquents qu'en sommeil calme
	Sommeil actif (AS) ou sommeil calme (QS) avec micro-éveils	Breves interruptions du sommeil de fond Artéfacts fréquents	Yeux ouverts Mouvements oculaires fréquents	Breves interruptions de respiration régulière		Mouvements de la face, du menton (EMG) et des membres
Sommeil intermédiaire ou sommolence	Sommeil indéterminé (IS)	Interruption de l'activité de fond plus longue	Yeux ouverts Mouvements oculaires fréquents	Chaotique		Mouvements des membres, du tronc, de la face et du menton (EMG) plus importants
Eveil calme	Eveil	Absence de rythme de fond Désynchronisation de l'activité EEG	Yeux ouverts ou alternance ouverts- fermés	Variée		Variés
Eveil agité						

EMG : électromyographie

RÉSUMÉ

Un nouveau-né sur dix naît prématurément dans le monde. Cette prématurité est aujourd'hui considérée comme un réel problème de santé publique. La question du devenir à long terme de ces enfants se pose actuellement. En effet, le taux de naissances survenant avant 33 semaines d'aménorrhées augmente constamment avec une persistance des pathologies cérébrales qui peuvent être à l'origine de séquelles neurologiques à long terme.

Ces données ont conduit les professionnels à revisiter la prise en charge précoce de ces enfants afin de leur offrir un environnement proche du milieu intra-utérin.

La mise en place progressive du peau-à-peau, avec l'investissement des parents, est une pratique qui semble répondre aux besoins de ces nouveau-nés.

Ce mémoire a pour mission d'évaluer l'intérêt du peau-à-peau précoce sur le devenir neuro-développemental à court, moyen et long terme, d'enfants nés avant 33 semaines d'aménorrhées.

Nous avons entrepris une revue de la littérature internationale afin de répondre à cette question.

L'analyse de l'électroencéphalographie du sommeil ainsi que la technique de stimulation magnétique intra-crânienne, nous ont permis de mettre en évidence les effets bénéfiques du peau-à-peau concernant le développement neurologique de ces enfants. En effet, une meilleure organisation du sommeil à l'âge corrigé de 32 et 41 semaines a été constatée, ainsi qu'une maturation cérébrale plus aboutie accompagnée d'une meilleure efficacité synaptique à l'adolescence.

L'uniformité des résultats obtenus devrait conduire à une généralisation de cette pratique non pharmacologique à l'ensemble des unités de soins accueillant ces enfants n'ayant pas encore tous les atouts nécessaires pour affronter notre environnement.

Mots clés : peau-à-peau, prématurité, sommeil, maturation cérébrale.