

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2016

n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR LOIRE Mathilde

| |
|---|
| <p>LOIRE Mathilde Née le 4 juillet 1988 à Neuilly</p> |
|---|

Présentée et soutenue publiquement le : 5 avril 2016

L'UTILISATION DE TOPIQUE DE LIDOCAÏNE PRILOCAÏNE
AVANT LA VACCINATION CHEZ L'ENFANT A-T-ELLE UN
POUVOIR ANTALGIQUE ?
REVUE DE LA LITTERATURE

Président de thèse : Professeur Mouren Marie-Christine

Directeur de thèse : Professeur Budowski Max

DES de Médecine Générale

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| SOMMAIRE | 2 |
| GLOSSAIRE | 4 |
| INTRODUCTION | 5 |
| 1. HISTOIRE DE LA VACCINATION (1) | 5 |
| 1.1. INTRODUCTION | 5 |
| 1.2. LA « PETITE » VEROLE | 5 |
| 1.2.1. <i>La survenue de la petite vérole en Occident</i> | 6 |
| 1.2.2. <i>Lady Montagu rapporte la variolisation de Turquie : 1721</i> | 6 |
| 1.2.3. <i>Les premières tentatives de vaccination avec Edward Jenner (2)</i> | 8 |
| 1.3. LES TRAVAUX DE PASTEUR (1) | 10 |
| 1.3.1. <i>Henry Toussaint</i> | 10 |
| 1.3.2. <i>Les travaux de Toussaint</i> | 11 |
| 1.3.3. <i>Pasteur s'appuie sur les découvertes de Toussaint</i> | 11 |
| 1.3.4. <i>Pierre Victor Galtier</i> | 12 |
| 1.3.5. <i>Pasteur et le vaccin antirabique (3)</i> | 12 |
| 1.4. DES TRAVAUX DE JOHN ENDERS ET LA VACCINATION CONTRE LA POLIOMYELITIS AUX NOUVELLES TECHNIQUES DE VACCINATION (7)..... | 17 |
| 1.4.1. <i>La poliomyélite</i> | 17 |
| 1.4.2. <i>Les travaux d'Enders</i> | 18 |
| 1.4.3. <i>Les travaux d'Enders, la porte ouverte à l'élaboration du vaccin</i> | 21 |
| 1.4.4. <i>De nouvelles techniques de vaccin, en voie de développement</i> | 21 |
| 1.4.5. <i>Les vaccins à marqueur sérologique vers 1920-1930</i> | 21 |
| 1.4.6. <i>Les vaccins polypeptidiques: vers 1980</i> | 22 |
| 1.4.7. <i>Les vaccins à acides nucléiques</i> | 23 |
| 1.4.8. <i>Les vaccins retard</i> | 24 |
| 1.4.9. <i>Les « vaccins-bananes »</i> | 25 |
| 2. HISTOIRE DE L'AIGUILLE CREUSE (8) | 26 |
| 2.1 INTRODUCTION | 26 |
| 2.2 LE GROUPE DE RECHERCHES ARCHEOLOGIQUES DE TOURNUS | 26 |
| 2.3 UNE TECHNIQUE ELABOREE | 28 |
| 2.4 INFUSEUR ET PERFUSEUR..... | 30 |
| 2.5 LES AIGUILLES CREUSES MODERNES | 31 |
| 3 LIDOCAÏNE ET PRILOCAÏNE | 32 |
| 3.1 HISTOIRE DE LA LIDOCAÏNE ET LA PRILOCAÏNE (9)..... | 32 |
| 3.2 PROPRIETES DE L'ASSOCIATION LIDOCAÏNE ET PRILOCAÏNE | 32 |
| 3.2.1 <i>Propriétés physico-chimiques (10)</i> | 32 |
| 3.2.2 <i>Contre-indications et effets indésirables (10)</i> | 33 |
| 3.3 L'EMLA | 33 |
| LA REVUE DE LA LITTÉRATURE | 35 |
| 1. METHODOLOGIE | 35 |
| 2. LES ETUDES POUR | 38 |
| 2.1 COMPARISON OF EMLA CREAM WITH RATTLES ON REDUCING IMMUNIZATION PAIN IN FOUR MONTHS INFANTS (26) | 38 |
| 2.2 EMLA CREAM AND ORAL GLUCOSE FOR IMMUNIZATION PAIN IN 3 MONTH OLD INFANT.(27) | 40 |
| 2.3 FROM THE MOUTH OF BABES: GETTING VACCINATED DOESN'T HAVE TO HURT (28)..... | 43 |
| 2.4 INTERVENTIONS TO REDUCE PAIN DURING VACCINATION IN INFANCY (56)..... | 47 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 2.5 | LIDOCAINE PRILOCAÏNE DECREASE THE PAIN ASSOCIATED WITH THE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF MEASLES-MUMPS-RUBELLA VACCINE BUT DOES NOT ADVERSELY AFFECT ANTIBODY RESPONSE.(30) ... | 49 |
| 2.6 | MOTHERS BELIEFS ABOUT ANALGESIA DURING CHILDHOOD IMMUNIZATION (31)..... | 51 |
| 2.7 | RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF TOPICAL EMLA AND BREASTFEEDING FOR REDUCING PAIN DURING wDPT VACCINATION (32) | 54 |
| 2.8 | USE OF LIDOCAINE-PRILOCAINE CREAM FOR VACCINATION PAIN IN INFANTS (33) | 56 |
| 2.9 | USE OF LIDOCAINE-PRILOCAINE PATCH TO DECREASE INTRAMUSCULAR INJECTION PAIN DOES NOT ADVERSELY AFFECT THE ANTIBODY RESPONSE TO DIPHTHERIA-TETANUS-ACELLULAR PERTUSSIS-INACTIVATED POLIOVIRUS-HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B CONJUGATE AND HEPATITIS B VACCINES IN INFANTS FROM BIRTH TO SIX MONTHS OF AGE (34) | 57 |
| 2.10 | REDUCING THE PAIN OF CHILDHOOD VACCINATION: AN EVIDENCE-BASED CLINICAL PRACTICE (35) . | 58 |
| 2.11 | USE OF EUTECTIC MIXTURE OF LOCAL ANESTHETICS IN CHILDREN (36)..... | 61 |
| 2.12 | A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF THE EMLA PATCH FOR THE REDUCTION OF PAIN (37) | 61 |
| 2.13 | PAIN REDUCTION DURING PEDIATRIC IMMUNIZATIONS: EVIDENCE-BASED REVIEW AND RECOMMENDATIONS (38)..... | 62 |
| 2.14 | ROUTINE IMMUNIZATION PRACTICES: USE OF TOPICAL ANESTHETICS AND ORAL ANALGESICS (39) . | 63 |
| 2.15 | EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF PHARMACOLOGIC AND COMBINED INTERVENTIONS FOR REDUCING INJECTION PAIN DURING ROUTINE CHILDHOOD IMMUNIZATIONS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSES (40) | 64 |
| 3 | LES ETUDES CONTRE..... | 66 |
| 3.1 | PRACTICES AND PERCEPTIONS REGARDING PAIN AND PAIN MANAGEMENT DURING ROUTINE CHILDHOOD IMMUNIZATIONS(41) | 66 |
| 3.2 | TOPICAL ANESTHESIA VERSUS DISTRACTION FOR INFANTS' IMMUNIZATION DISTRESS: EVALUATION WITH 6-MONTH FOLLOW-UP(42) | 68 |
| 3.3 | COMPARATIVE STUDY OF DISTRACTION VERSUS TOPICAL ANESTHESIA FOR PEDIATRIC PAIN MANAGEMENT DURING IMMUNIZATIONS(43)..... | 69 |
| 3.4 | THE EMLA CREAM VERSUS PLACEBO IN MMR VACCINATION OF OLDER CHILDREN IN GENERAL PRACTICE(44)..... | 69 |
| 3.5 | MAKING VACCINES MORE ACCEPTABLE- METHODS TO PREVENT AND MINIMIZE PAIN AND OTHER COMMON ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH VACCINES(45) | 71 |
| 4 | DISCUSSION | 73 |
| 4.1 | LA DOULEUR..... | 73 |
| 4.2 | L'EMLA | 75 |
| 4.3 | LES AUTRES MÉTHODES ANTALGIQUES | 83 |
| 4.3.1 | <i>Le sucre et l'allaitement.....</i> | 83 |
| 4.3.2 | <i>L'influence de l'environnement.....</i> | 85 |
| 4.3.3 | <i>La distraction</i> | 86 |
| 4.3.4 | <i>Les techniques d'injection</i> | 87 |
| 4.3.5 | <i>L'hypnose</i> | 88 |
| 4.3.6 | <i>Les antalgiques per os</i> | 89 |
| 4.3.7 | <i>Les anesthésiques réfrigérants</i> | 90 |
| 4.4 | ASSOCIATION ET COMPARAISON DES METHODES ANTALGIQUES (4.4) | 90 |
| 4.4.1 | <i>Sucre, allaitement et EMLA.....</i> | 90 |
| 4.4.2 | <i>Distraction et EMLA (4.4.2)</i> | 91 |
| 4.4.3 | <i>Sucre et Distraction</i> | 92 |
| 4.4.4 | <i>Les stratégies de gestion de la douleur doivent être combinées les unes avec les autres</i> | |
| | 92 | |
| | EN CONCLUSION..... | 93 |
| | ANNEXES | 94 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 105 |

GLOSSAIRE

Ac : anticorps

Bactéridie: Nom donné par Davaine, médecin français [1812-1882] à l'agent causal du charbon, appelé plus tard *Bacillus anthracis*.

DTP: Diphtérie Tétanos Poliomyélite

EMLA : Eutectic Mixture of Local Anesthetics

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay, littéralement « dosage d'immuno-absorption par enzyme liée »

GLC : Glucose

IM : Intramusculaire

MBPS : Modified Behavioral Pain Scale

NRS: Nourrissons

RDV : rendez-vous

ROR : Rougeole oreillons rubéole

SC : Sous-cutané

UE : unité ELISA

UI : Unité international

Nelson Mandela « La vaccination est un immense succès de la santé publique. Elle a sauvé des millions d'enfants, tandis que des millions d'autres lui doivent la chance de vivre en bonne santé, de pouvoir s'instruire, jouer, lire et écrire, se déplacer librement sans souffrance »

INTRODUCTION

1. HISTOIRE DE LA VACCINATION (1)

1.1. Introduction

« On ne connaît pas complètement une science tant qu'on n'en sait pas l'histoire », disait le philosophe français Auguste Comte. Ainsi pour comprendre la science des vaccinations, doit-on en connaître ses racines, qui remontent maintenant à plus de trois siècles.

La constatation que des maladies contagieuses ne récidivaient pas chez un même sujet fut une acquisition majeure de la science à l'époque.

1.2. La « petite » vérole

La variole était appelée la « petite » vérole par opposition aux autres véroles, la « grosse » qui était la syphilis et la « volante », la varicelle. Cette maladie éradiquée dans le monde depuis les années 1970, était particulièrement terrifiante à l'époque. Autrefois répandue, elle pouvait tuer un quart à un tiers des individus atteints, et quand elle ne tuait pas, elle défigurait. La lutte contre cette maladie a été très importante et a une place particulière dans le combat contre les maladies infectieuses.

1.2.1. La survenue de la petite vérole en Occident

La petite vérole est apparue sur notre continent européen après avoir exercé ses ravages sur d'autres terres depuis des temps probablement très lointains. La momie égyptienne de Ramsès V, décédé en 1157 av JC, porte des traces qui pourraient être attribuées à cette maladie. Cependant, la plupart des auteurs font remonter son apparition à l'année de la naissance de Mahomet, en l'an 570 ou 572. De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer la nature de cette maladie. Cothenius, médecin allemand du XVIII^e siècle, avança l'idée de la nécessité d'avoir une petite vérole, au cours de sa vie pour être en bonne santé « ... *il est nécessaire que le développement de ce germe se fasse dans le corps humain, pour que la santé acquière toute la fermeté, la consistance dont elle est susceptible ? Ou bien est-elle une maladie Nouvelle, né sous un ciel étranger, dont les hommes pourroient demeurer exempts, sans que leur constitution, leur santé en souffrissent la moindre atteinte ?* ». L'hypothèse d'un agent infectieux prit corps pendant la première moitié du XVIII^e siècle.

1.2.2. Lady Montagu rapporte la variolisation de Turquie : 1721

A l'époque, la médecine émerge d'une longue période où elle a accepté, sans discussions, les théories des Anciens, bonnes ou mauvaises. Le monde savant s'agite. L'état réfractaire que conférait une première attaque de la petite vérole, à savoir que celui qui l'avait contractée ne pouvait que rarement l'avoir une seconde fois, était connu depuis longtemps. Cette constatation conduisit à la « variolisation »

qui consistait à transmettre la maladie à une personne saine à partir de « matière » provenant d'une personne malade. L'intérêt était de donner une petite vérole bénigne. L'opération s'appelait l'inoculation ou encore l'insertion. Dans le langage actuel, c'est la variolisation.

Il est souvent difficile de définir exactement la priorité à accorder à une personne dans la découverte d'une méthode. Qui a introduit la variolisation dans le monde occidental ? L'apport décisif arriva en Europe d'une femme de caractère, Lady Mary Wortley-Montagu, dont le mari fut ambassadeur de Grande Bretagne à Constantinople de 1716 à 1718. Une grande curiosité alliée à un esprit d'indépendance l'incita à se promener dans cette ville. C'est ainsi qu'elle fut mise au courant de la pratique de l'inoculation. Elle demanda au chirurgien attaché à l'ambassade, le docteur Maitland avec l'aide probable d'une inoculatrice grecque, de varioliser son fils de 6 ans. A son retour à Londres, en 1721, une épidémie de petite vérole faisait rage. Lady Mary appela Maitland et lui demanda d'inoculer sa fille de 3 ans, en présence de deux autres médecins. L'un des médecins qui visitèrent la fillette, le Dr James Keith, fut tellement impressionné par l'essai qu'il demanda à Maitland d'inoculer le seul fils que la petite vérole ne lui avait pas encore pris. La rumeur de ces deux inoculations circula en ville. Après les premières inoculations pratiquées à la cour, elles continuèrent dans le pays à un rythme très lent.

Les informations provenant de Grande-Bretagne et de Nouvelle-Angleterre eurent de l'influence en France. Les mentalités évoluèrent lentement avec l'appui de quelques grands noms, dont Voltaire dans sa 11^e lettre philosophique : « *On dit doucement,*

dans l'Europe chrétienne, que les Anglais sont des fous et des enragés : des fous, parce qu'ils donnent la petite vérole à leurs enfants, pour les empêcher de l'avoir; des enragés, parce qu'ils communiquent de gaieté de cœur à ces enfants une maladie certaine et affreuse, dans la vue d'un mal incertain. »

L'attitude des Français vis-à-vis de l'inoculation commença à évoluer. Au XVIII^e siècle, le docteur Gatti, jeune professeur de l'université de Pise, en route pour l'Angleterre s'arrêta à Paris. Il avait vu pratiquer l'inoculation à Constantinople et en Grèce, et l'avait pratiqué en Italie. Rapidement, il conquit le tout Paris est devint l'inoculateur à la mode.

Louis XVI très intéressé par la science se fit inoculer la petite vérole dès son accession au trône en 1774.

1.2.3. Les premières tentatives de vaccination avec Edward Jenner (2)

Un savoir populaire en Angleterre disait que les trayeurs de vaches ayant présenté des pustules, après un contact avec une vache atteinte d'une infection des mamelles, étaient toujours épargnés par la variole. Edward Jenner (1749-1823) eut le mérite de démontrer le rôle effectivement protecteur de cette variole des bovins qui donnait une maladie bénigne chez l'homme. Il pratiquait couramment des variolisations. On raconte qu'encore enfant, Jenner avait entendu une jeune paysanne lui dire qu'elle ne pouvait pas attraper la variole car elle avait eu la « maladie des trayeurs (cowpox) ». Jenner put confirmer cette observation au cours de son exercice de médecin de campagne. Par exemple, une de ses patientes refusa d'arrêter d'allaiter son enfant atteint de variole considérant qu'elle était

protégée par le « cowpox » contracté 27 ans plus tôt. Jenner commença par étudier le cowpox, maladie mal connue. Il constata que cette maladie systématiquement bénigne protégeait la personne de la petite vérole. Il eut donc l'idée de l'utiliser pour lutter contre la variole.

Plus de 20 ans après ses premières observations sur le cowpox, Jenner tenta la première vaccination en inoculant le 14 mai 1796 le jeune James Philipps, huit ans, avec le pus d'une pustule sur la main d'une fermière. Elle avait contracté le cowpox en trayant une vache laitière. Jenner pratiqua deux incisions superficielles longues chacune d'environ un demi pouce au bras et l'enfant n'eut qu'une réaction fébrile vers le 10^e jour avec une vésicule au point d'inoculation. Le 1^{er} juillet, Jenner lui inocula la variole par plusieurs piqûres et incisions superficielles, puis à nouveau réitéra la variolisation quelques mois plus tard sans aucune réaction. À son ami Édouard Gardner, il écrivit : « *A présent écoute la meilleure partie de mon histoire. Depuis le garçon a été inoculé par la variole qui comme je m'étais risqué à le prévoir n'a produit aucun effet. Je vais poursuivre mes expériences avec une ardeur redoublée* ». Il chercha à publier ses études auprès de la Royal Society qui jugea, à juste titre les données insuffisantes et peu rigoureuses. Au printemps 1798, il inocula 10 personnes de bras en bras avec succès, sans perte d'efficacité. Il publia en 1798 ces résultats dans un ouvrage intitulé « *An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox* » (3). Du fait de l'innocuité relative du procédé par rapport à la variolisation, il entrevit à cette époque l'éradication de la variole par la vaccination. Il reçut enfin la reconnaissance officielle de cette découverte et devint membre de nombreuses sociétés savantes.

Contrairement à la variolisation, la vaccination ne nécessitait ni isolement, ni interruption du travail, mais était d'utilisation délicate, avec des lymphes provenant de pustules parfois inefficaces ou contaminées, pouvant transmettre accidentellement certaines maladies comme la syphilis. Elle donnait lieu à des accidents rares mais graves survenant avec une fréquence de 1 pour 100 000 vaccinés et une mortalité de 1 pour 1 million (encéphalites vaccinales, infections généralisées dues au virus vaccinal...) Mais ces inconvénients étaient mineurs en regard de l'extrême gravité de la variole. Le succès de la vaccination fut précoce et progressif. Elle traversa la manche et Napoléon y soumit l'armée dès 1805, promulguant un décret en 1809. Le roi de Rome, fils de Napoléon, fut vacciné en 1811, faisant dire à Jean-Nicolas Corvisart que « *l'exemple impérial fit plus pour la vaccine qu'aucune loi* ». La vaccination devint pratique courante en France en 1820, mais ne fut rendue obligatoire que par une loi du 19 février 1902, qui ne fut appliquée qu'à partir de 1907.

1.3. Les travaux de Pasteur (1)

1.3.1. Henry Toussaint

Toussaint est né à Roures-la-Chétive, près de Châtenois dans les Vosges. Issu d'une famille très modeste, il fut admis à l'école vétérinaire de Lyon en 1865. En 1876, il devint professeur d'anatomie et de physiologie à l'école vétérinaire de Toulouse. En 1879, il obtint son doctorat en médecine à Lyon. Il mourut en 1890 d'une probable tumeur cérébrale, à l'âge de quarante-quatre ans.

La symptomatologie en lien avec la tumeur le freine dès 1883 dans l'avancé de ses recherches. Ses recherches portent sur deux maladie animales : le choléra aviaire et

le charbon. Ce remarquable expérimentateur est considéré comme un précurseur de Pasteur.(4)

1.3.2. Les travaux de Toussaint

Toussaint parle de l'injection d'épreuve la plus chargée de bactériidies en expliquant « *sans provoquer aucun phénomène ni locale ni général* » chez les animaux vaccinés. D'autre part « *l'influence vaccinale n'est complète qu'au bout de 12 à 14 jours* », ce qui montre que l'on est en présence d'une réponse immune. Ce temps de latence est déjà connu dans le cas des vaccinations antivarioliques. Il s'agit d'une des premières données chiffrées de l'immunologie. Toussaint écrit « *J'avais tout d'abord conclu de ces expériences qu'une matière sécrétée par un parasite, un produit d'expression serait vaccinal de la maladie provoquée par le parasite lui-même. C'est la première fois qu'un pareil fait aurait été constaté en physiologie* ».

1.3.3. Pasteur s'appui sur les découvertes de Toussaint

Le 5 mai 1881, l'expérience de Pouilly-Le-Fort eut un grand retentissement. Cette expérience consista en la vaccination d'animaux. Pour démontrer l'efficacité de la vaccination, un groupe de bovins et une chèvre furent vaccinés tandis que l'autre non. Une inoculation d'épreuves de charbon fut administrée à tous les animaux. Suite à l'inoculation, la chèvre et les bovins vaccinés restèrent en bonne santé. Tandis que la chèvre non vaccinée mourut et les bovins non vaccinés tombèrent malade. Les comptes rendus de Pasteur annonçant cette victoire se succédèrent en

rafale à l'Académie des sciences, à l'Académie de médecine et à la Société nationale d'agriculture de France. Ainsi entre 1882 et 1886, 116 248 animaux furent vaccinés dont 404 en moururent. Le vaccin anticharbonneux aura une belle carrière. Le nombre d'animaux inoculés, en millions, plaide en faveur de l'efficacité certaine. Aujourd'hui, les vaccinations humaines contre le charbon ont repris de l'actualité avec les craintes engendrées par le bioterrorisme.

1.3.4. Pierre Victor Galtier

Pierre Victor Galtier (1846–1908) était vétérinaire et professeur titulaire pendant trente ans de la chaire de pathologie des maladies contagieuses, de la police sanitaire et de la législation commerciale et médicale à l'École vétérinaire de Lyon. Il fut le premier à développer un vaccin contre la rage pour des animaux de laboratoire avec des résultats expérimentaux probants.(5)

1.3.5. Pasteur et le vaccin antirabique (3)

Les travaux de Galtier ont largement débroussaillé le terrain lorsque Pasteur et ses collaborateurs s'intéressent à la rage. Ils bénéficièrent du modèle animal mis au point par Galtier ainsi que des nombreuses observations de celui-ci sur la transmission de la maladie. Surtout, Pasteur commença à travailler sur la rage en utilisant ses travaux antérieurs sur le charbon, dans le but d'obtenir des produits atténués capables de « vacciner » contre la maladie. Enfin, il bénéficia de l'expérience, de la rigueur et du « sens clinique » de ses collaborateurs, parmi lesquels, au premier rang, figure Émile Roux (co-fondateur avec Pasteur de l'institut Pasteur).

Louis Pasteur commença à travailler sur la rage en décembre 1880. De passage à Lyon, il préleva du mucus buccal sur le cadavre d'un enfant mort de la rage le 11 décembre. Puis, il injecta à des lapins ce mucus dilué dans de l'eau distillée. Son objectif était de trouver des moyens d'atténuer les microorganismes. Les lapins moururent au bout de 36 heures d'une septicémie due aux pneumocoques de la salive, mais Pasteur reconnut qu'il ne s'agissait pas de la rage. Le 24 janvier 1881, 6 semaines seulement après la mort de l'enfant, il écrivit dans une note à l'Académie des sciences : « *Si la rage pouvait être attribuée à la présence d'un microorganisme microscopique, il ne serait peut-être pas au-dessus des ressources naturelles de la science de trouver le moyen d'atténuer l'action du virus de la terrifiante maladie, pour la faire servir ensuite à en préserver les chiens et par la suite l'homme.* » Par ces quelques mots, il établit le programme de ses recherches des six années suivantes.

Pasteur et ses collaborateurs, Émile Roux, Charles Chamberland et Louis Thuillier, ne perdirent pas de temps. Dès le 30 mai 1881, lors d'une communication à l'Académie des sciences, ils établirent la possibilité de transmettre la rage en inoculant par trépanation, du tissu cérébral de chiens enragés à des chiens sains. C'est Roux qui mit au point la technique d'inoculation intracérébrale des animaux, permettant d'obtenir une rage reproductible, avec une incubation de courte durée. Si, jusque-là Pasteur avait bénéficié des travaux de Galtier, c'est à lui que l'on doit les pas décisifs que sont la voie d'inoculation intracérébrale et l'utilisation de tissu nerveux comme matière infectante. En effet, Galtier, utilisant le tissu nerveux pour inoculer des lapins, n'était pas arrivé à reproduire la maladie. Dix-huit mois plus tard, l'équipe de Pasteur présenta les résultats de plus de 200 expériences d'inoculations de chiens, de lapins et de moutons. Les premières observations de chiens rendus réfractaires à la rage furent rapportées. Un an plus tard, en 1884, des travaux

complémentaires décrivent la neurovirulence du virus de la rage. Surtout, la possibilité d'obtenir une souche fixe de virus par passages successifs dans une même espèce animale fut établie. En mai 1884, une nouvelle note à l'Académie des sciences décrit l'exaltation ou au contraire l'atténuation de la virulence des souches lors de passages multiples d'une espèce à l'autre. Encouragé par ces expériences de laboratoire nombreuses et détaillées, Pasteur chercha à marquer les esprits en réitérant une démonstration publique similaire à celle menée quelques années plus tôt à Pouilly-le-Fort. Des chiens inoculés par des souches rabiques de virulence atténuée et des chiens témoins furent « éprouvés » soit par morsure de chiens enragés, soit par trépanation et injection intracérébrale du virus de la rage des rues (préparation de matière cérébrale provenant d'animaux morts de rage). Il présenta les résultats de cette expérimentation pratiquée en juin et en juillet 1884 devant une Commission de la rage, composée de six membres éminents, au congrès des sciences médicales de Copenhague, le 10 août 1884 : 14 des 19 chiens témoins moururent de la rage, alors que les 23 chiens préalablement vaccinés puis inoculés avec du virus rabique ou mordus par des chiens enragés survécurent. Pasteur résuma ainsi la méthode utilisée pour cette expérience : *« On ne peut douter dès lors que par le passage de singe à singe et des divers singes aux lapins, la virulence diminue pour ces derniers ; elle diminue également pour les chiens... L'application de ces faits conduit à une méthode de vaccination des chiens contre la rage. »*

Une fois acquis le principe de la vaccination avant exposition contre la rage chez l'animal, Pasteur chercha à améliorer sa méthode. Pour cela, il reprit le modèle du lapin. Le matériel infectieux utilisé était alors la moelle épinière. La méthode d'atténuation de la virulence a été imaginée par Pasteur à partir d'une technique mise au point par Roux pour étudier la durée de la virulence des moelles exposées à l'air.

Cette méthode consistait à suspendre des moelles rabiques dans des flacons à double tubulure. L'adjonction de potasse permettait la dessiccation de la moelle. L'emprunt de la technique de Roux a été la cause d'une première brouille entre Pasteur et son élève. Leur différent s'est accru lors des vaccinations humaines, Roux considérant que le passage de la vaccination de l'animal à celle de l'homme était prématuré. Cependant, face aux détracteurs de Pasteur, Roux reprit une collaboration active avec celui-ci dans le but d'améliorer la technique qu'il avait mise au point. Adrien Loir, neveu et collaborateur de Pasteur, qui a relaté ses souvenirs personnels dans un livre intitulé avec humour « *À l'ombre de Pasteur* » écrit : « *C'est avec des flacons déposés sur la table de la salle des ensemencements que Pasteur obtint l'atténuation du virus de la rage. Peu à peu la virulence diminuait. Chaque jour on inoculait des lapins avec les moelles conservées. La virulence diminuait par le contact de l'air pour disparaître vers le huitième jour. Alors l'idée vint à Pasteur d'inoculer sous la peau des chiens une moelle conservée pendant quatorze jours, c'est-à-dire pas du tout virulente. Le lendemain on répéta l'opération avec une moelle restée treize jours au contact de l'air, le jour d'après avec une de douze jours et ainsi de suite arrivant aux moelles virulentes sans dépasser celles de quatre jours de conservation. Les chiens inoculés ensuite avec le virus dans toute son intensité et par trépanation résistèrent à la rage. Il y en avait quatorze dans ces conditions. Mais la rage ayant une longue période d'incubation, Pasteur eut l'idée d'utiliser cette particularité pour créer l'immunité après morsure.* » (6) En effet, dans toutes les expériences réalisées chez l'animal, la vaccination était pratiquée avant l'exposition au virus de la rage. Mais, « *l'expérimentation, permise chez les animaux, est criminelle quand il s'agit de l'homme* » disait Pasteur.

Le pas décisif, la première application du vaccin antirabique chez l'homme, fut

franchi en mai 1885, soit 2 mois avant la vaccination de Joseph Meister. Mais ce n'est pas sans raison que l'histoire n'a pas retenu le nom, ni même l'existence de l'homme et de la fillette qui furent partiellement traités par la méthode de Pasteur. Dans le premier cas, le diagnostic de rage était fort douteux et le patient ne reçut que 3 injections du vaccin, après quoi ses médecins demandèrent l'arrêt du traitement. La morsure datait de plus d'un mois. Le sujet, qui présentait lors de l'hospitalisation des symptômes pouvant évoquer la rage, ressortit sur ses pieds quelques jours plus tard. Il était encore vivant un mois après le début de la symptomatologie clinique, ce qui infirme le diagnostic. Le second cas est plus douloureux. Il s'agit d'une fillette chez qui le traitement a été commencé alors que les symptômes de la maladie étaient déclarés, plus d'un mois après une morsure. L'enfant mourra le lendemain du début du traitement. Plus de cent ans après, il n'y a toujours pas de traitement de la rage déclarée...

Le lundi 6 juillet 1885, trois visiteurs frappèrent à la porte du laboratoire de Pasteur, à l'École normale. Ils arrivaient d'Alsace par le train. Deux jours auparavant, deux d'entre eux avaient été mordus par un chien. Le propriétaire du chien, Théodore Vone, avait été mordu au travers de vêtements non déchirés si bien que Pasteur le rassura ; ses vêtements l'avaient protégé. En revanche, Joseph Meister, un enfant de 9 ans accompagné par sa mère, présentait des morsures multiples et profondes, certaines au niveau des extrémités. L'autopsie du chien réalisée en Alsace révéla que son estomac était rempli de pierres, de bois, etc., ce qui était le moyen de faire le diagnostic de la rage chez le chien à l'époque. L'après-midi du même jour, lors de la séance hebdomadaire de l'Académie des sciences, Pasteur soumit le cas du jeune Meister aux docteurs Alfred Vulpian et Jacques-Joseph Grancher. Ceux-ci, après

avoir examiné l'enfant, conclurent au risque majeur de rage. Le soir même, Joseph Meister reçut du docteur Grancher, en présence du docteur Vulpian et de Pasteur, la première injection du vaccin. Il s'agissait d'une demi-seringue de Pravaz, d'une suspension d'un broyat de moelle de lapin mort de la rage le 21 juin et conservée depuis 15 jours. Il reçut en tout 15 injections (une par jour) de moelles de virulence croissante au niveau de la paroi abdominale, en commençant par une moelle de 15 jours, totalement inactivée, et en terminant par des moelles fraîches et virulentes de 4 jours. Trois mois plus tard, alors que le jeune Meister se portait très bien, Pasteur réitéra l'expérience sur un jeune berger du pays d'Arbois, Jean-Baptiste Jupille, mordu sévèrement par un chien enragé. Jupille lui était adressé par le maire de la commune de Villers-Farlay, celle-là même où, cinquante ans auparavant, un loup enragé avait fait de nombreuses victimes. Jupille commença son traitement 4 jours après les morsures. Dès le 26 octobre 1885, Pasteur exposa, dans une communication à l'Académie des sciences, les résultats prometteurs du traitement préventif contre la rage appliqué à l'homme. Comme Meister, Jupille logea dans une chambre arrangée dans une annexe du laboratoire de l'École normale. Pasteur eut un attachement paternel profond envers ses deux premiers vaccinés ; l'un et l'autre devinrent plus tard gardiens de l'Institut Pasteur.

1.4. Des travaux de John Enders et la vaccination contre la poliomyélite aux nouvelles techniques de vaccination (7)

1.4.1. La poliomyélite

La polio existe depuis des milliers d'années. Les flambées de poliomyélite étaient relativement communes avant les vaccinations. En 1916, l'épidémie de New York frappa 9000 personnes, touchant deux pour cent des enfants de moins de deux ans.

Harold Varmus, directeur des National Institutes of Health et Président de Harvard, a déclaré que la peur de la polio quand il était jeune l'a éloigné des piscines et a tué beaucoup d'enfants de son quartier. *"Comme mes amis, je me rappelle avoir écouté mes parents préoccupés au sujet de la poliomyélite, cette maladie invalidante et fréquente chez les enfants"*

1.4.2. Les travaux d'Enders

C'est alors qu'un chercheur de la Harvard Medical School, John Enders, et deux de ses collègues, Frederick Robbins et Thomas Weller comprirent comment cultiver le virus de la polio dans un laboratoire, une percée qui a permis à beaucoup d'entre nous d'oublier une maladie qui terrifiait nos grands-parents et qui était un fléau pour l'humanité depuis des milliers d'années.

Enders était professeur de bactériologie et d'immunologie à la Harvard Medical School et chef de la division de recherche sur les maladies infectieuses à l'hôpital Medical Center de l'enfance. Il a remporté en 1954 le prix Nobel de médecine pour son travail de 1948 avec Robbins et Weller.

Comme beaucoup de découvertes scientifiques importantes, trouver comment cultiver la poliomyélite a nécessité un peu de chance.

La recherche de la poliomyélite a été parmi les premières recherches sur les virus et a été extrêmement difficile. Contrairement aux bactéries, qui sont soignées par les médicaments, les virus sont si petits qu'il est impossible de les caractériser même avec un microscope. *"Le cœur du problème c'est que vous ne pouvez pas voir ces petites ventouses"*, a déclaré Schalick. *"Sauf si vous avez un animal vivant infecté en face de vous"*. La polio, qui d'après la science à l'époque ne pouvait pas vivre en dehors du tissu nerveux, était encore plus difficile à travailler que d'autres virus. En effet, le tissu nerveux ne pouvait pas être cultivé à l'extérieur du corps.

En 1948, Thomas Enders et ses collègues essayèrent de cultiver le virus de la varicelle dans un mélange de tissus de la peau et de muscles embryonnaires humains.

«Nous n'avons aucune intention immédiate de réaliser des expériences avec les virus de la poliomyélite» écrivirent-ils dans la description de leur travail. *"Néanmoins, de temps à autre, nous avons envisagé la possibilité que ces agents pourraient ne pas être neurotropes strictes [c.-à-d. virus avec une affinité spécifique pour le tissu nerveux]...."*

"Ces idées étaient dans nos esprits lorsque [nous avons décidé]... d'utiliser un mélange de tissus de la peau et de muscles embryonnaires humaines dans des cultures cellulaires en suspension. Initialement les travaux étaient sur le virus de la varicelle. Afin de voir si le virus de la varicelle pouvait se reproduire dans le mélange que nous avons réalisé" Ainsi, les cultures fin prêtes *"dans l'armoire de stockage était, à portée de main, la souche Lansing du virus de la poliomyélite.... il nous vint soudain sans effort conscient de notre part, l'idée de cultiver l'agent dans les tissus*

extra neurales ".

Après avoir combiné le milieu de croissance et le virus, les chercheurs injectèrent le fluide dans le cerveau de singes. Quand les singes développèrent les symptômes de la polio, les chercheurs surent qu'ils avaient réussi à obtenir une croissance de la polio à l'extérieur du corps.

"Quand il a été mise en évidence la possibilité pour le virus de survivre dans d'autres types de cellules, il est alors devenu alors possible de manipuler le virus " déclara Schalick. "Vous avez ouvert la porte à toutes sortes de recherches, impossible avant."

Pour Enders, Robbins et Weller, il devint alors évident que le virus de la polio ne vivait pas exclusivement dans le tissu nerveux. Des recherches complémentaires suite à cette découverte révélèrent, que le virus pénètre dans l'organisme par la bouche, se multiplie dans les intestins, et, occasionnellement, passe dans la circulation sanguine. Une fois dans le sang, le virus se loge dans le cerveau et dans les parties de la moelle épinière qui contrôlent l'activité musculaire.

1.4.3. Les travaux d'Enders, la porte ouverte à l'élaboration du vaccin

Avec de grandes quantités de virus disponibles, plusieurs scientifiques entreprirent de fabriquer un vaccin. Ils réussirent dans les années 1950 aux États-Unis, en URSS, en Pologne, et en Amérique latine.

"Une fois le papier [décrivant leur travail] sorti, les gens ont dit, 'Whoa! Nous avons une façon de travailler sur ce virus que nous n'avions pas auparavant», dit Schalick. "Après cette découverte, c'était la course aux vaccins."

1.4.4. De nouvelles techniques de vaccin, en voie de développement

Dans l'élaboration des nouveaux vaccins, un changement capital par rapport au passé est la connaissance des génomes complets de nombreux virus, bactéries, champignons et mammifères, qui permettent de prédire, au moins partiellement, la composition qu'ils doivent avoir. Les progrès en immunologie sont aussi fulgurants. En revanche, on butte sur les mécanismes d'interactions entre l'hôte et les agents pathogènes. On est encore loin de maîtriser tous les paramètres souhaitables, pour les adultes et encore plus pour des populations marginales comme les jeunes enfants ou les personnes âgées, mais les connaissances progressent.

1.4.5. Les vaccins à marqueur sérologique vers 1920-1930

Les diagnostics des maladies infectieuses sont parfois perturbés par l'absence de

distinction entre des anticorps produits par une infection nouvelle et ceux qui résultent d'une ancienne vaccination. C'est la difficulté que présentait l'emploi du séro-diagnostic de Widal (1896), qui consiste en une agglutination des flagelles des bacilles d'Eberth par quelques gouttes de sérum d'un malade suspect de typhoïde. Dès les années 1930, la préparation d'un vaccin à bactéries tuées, dont les flagelles auraient été éliminées par un procédé quelconque était déjà envisagée.

1.4.6. Les vaccins polypeptidiques: vers 1980

Les premières analyses fines des composants de la matière vivante ont été réalisées par des procédés chimiques et physiques. Il a été découvert, par exemple, que les protéines étaient composées d'atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote et d'autres éléments en très petites proportions. L'étape suivante a été celle de la découverte des acides aminés qui sont les briques qui servent à la construction des protéines. Ensuite, il a été possible de séquencer l'ordre dans lequel se suivent ces acides aminés dans une protéine, puis de synthétiser des protéines de plus en plus grosses en assemblant entre eux des acides aminés dans l'ordre requis.

De nombreux agents pathogènes ont des protéines de surface qui peuvent constituer des cibles pour les défenses immunitaires des organismes agressés. L'idée est venue d'employer des parties extérieures, soigneusement sélectionnées, de ces protéines pour composer des vaccins. Malheureusement, les peptides sont peu immunogènes. Pour pallier cette difficulté, des artifices ont été employés: répéter les séquences polypeptidiques plusieurs fois, coupler chimiquement ou fusionner le polypeptide avec une protéine servant de molécule porteuse, avec addition d'adjuvants puissants, au moins au stade expérimental. Enfin, des polypeptides

peuvent être associés à d'autres connus pour leurs propriétés immunogéniques (épitoses B ou T, en immunologie). Les résultats n'ont jamais été très concluants jusqu'à présent.

Un vaccin polypeptidique contre le paludisme inventé par Manuel Pattarroyo, un chercheur de Bogota en Colombie, a suscité beaucoup d'espoir. Appelé « Spf66 », il s'agit d'un polypeptide composé de plusieurs épitopes de différents stades de *plasmodium falciparum*. L'OMS à son propos, précise : « *un vaccin développé en Colombie a été jusqu'en phase III mais ne montrera pas d'efficacité chez les enfants âgés de moins d'un an, le groupe à plus haut risque* »

1.4.7. Les vaccins à acides nucléiques

Jusqu'à ces dernières années, les vaccins étaient composés d'antigènes provenant d'agents infectieux : microbes ou virus entier, protéines entières partielles ou modifiées, sucre et/ou lipides associés à des protéines...Des techniques nouvelles ont permis de synthétiser des antigènes vaccinaux, en particuliers, des polypeptides. On a aussi développé des systèmes d'expression pour produire des antigènes destinés à composer des vaccins. Il s'agit de colibacilles, de levure ou encore de cellules d'insectes, d'organismes supérieurs, animaux ou végétaux dans lesquels, on a introduit des gènes d'agents pathogènes avec des systèmes de contrôle adéquats. Des antigènes vaccinaux sont produits artificiellement, comme dans le cas de l'hépatite B. Cependant, cela oblige à passer par un système de production puis à une étape de purification. L'idée est venue à l'esprit des chercheurs d'inoculer directement dans l'organisme à vacciner les gènes codant les antigènes vaccinaux ainsi que leur système de régulation. Dans ce cas, les cellules qui expriment ces

antigènes sont celles de l'organisme vacciné. Ce mode de vaccination est appelé « vaccination acides nucléiques ». L'expérience a montré que l'on pouvait effectivement employer cette technique chez les animaux de laboratoire. De grands espoirs reposent sur elle, car les réponses immunes obtenues par cette technique peuvent être différentes de celles obtenues par les méthodes actuelles.

1.4.8. Les vaccins retard

L'obligation de rappel pour les vaccins comporte de nombreuses difficultés logistiques et matérielles. Une première technique pour pallier à ce problème consistait à inoculer l'antigène avec des substances qui retardent sa diffusion, comme des huiles. Les résultats, parfois valables, chez l'animal, n'ont pas été facilement transposables chez l'homme.

Alors, les chercheurs ont pensé à placer le vaccin dans de petites capsules qui libèrent lentement les antigènes. Suivant la composition de la membrane capsulaire, la diffusion peut être plus ou moins rapide ou lente. Les capsules peuvent même être mélangées pour obtenir des effets variés, ce qui éviterait des injections multiples. Cette technique est déjà employée pour l'administration de substances diverses comme des hormones ou des médicaments. Les vaccins s'encapsulent bien. En revanche, ils supportent mal le dépôt un peu long dans les tissus. Il faut espérer que cette technique sera améliorée dans l'avenir. Il n'existe encore aucun vaccin de ce type sur le marché.

1.4.9. Les « vaccins-bananes »

Insérer des gènes dans des cellules végétales correspondant à des antigènes vaccinaux est maintenant tout à fait possible. Des vaccins, intégrés à un feuilletage, un fruit ou un légume pourraient ainsi être produits...Un arbre fruitier, sur la place des villages, fournirait gratuitement et facilement des vaccins à des populations pauvres : un bananier ou des bananiers au milieu de chaque village africain...

Malheureusement, cette idée théorique est peu réaliste car, depuis longtemps, on sait que l'administration orale conduit à des immunisations suivies rapidement de tolérance. En revanche, l'emploi de cellules végétales en culture in vitro est intéressante car peu coûteuse.

2. HISTOIRE DE L'AIGUILLE CREUSE (8)

2.1 Introduction

Sans aiguille creuse, on ne pourrait ni prélever le sang pour faire des examens, ni injecter des médicaments, ni perfuser, ni transfuser ; le médecin se sentirait bien démuni. Le dernier avatar de l'aiguille, la méthode de Seldinger, a révolutionné la radiologie et la cardiologie.

2.2 Le groupe de recherches archéologiques de Tournus

L'aiguille pleine est très ancienne. Fabriquée en os ou en bois de renne, elle avait déjà permis à l'homme de Néandertal de coudre ses vêtements en peaux de bête pour traverser les époques glaciaires. Son usage médical est amplement attesté dès le II^e millénaire av. J.-C. pour suturer les plaies.

L'aiguille creuse évoque en premier lieu l'injection intraveineuse ou intramusculaire et bien sûr les prélèvements sanguins en vue d'analyses.

Pour trouver son inventeur, on a tendance à rechercher les premiers infuseurs qui au XVII^e s. furent les initiateurs de l'injection intraveineuse. Mais c'est une erreur.

Un étui en bronze contenant 5 instruments a été découvert, par hasard, dans le lit de la Saône, en 1975, près du village de Montbellet (Saône-et-Loire). La découverte est due au groupe de recherches archéologiques de Tournus et le travail

d'identification confié à Michel Feugère, Ernst Künzl et Ursula Weisseret, fut publié 10 ans plus tard. Le texte, écrit en allemand, a été traduit en français par un membre du groupe, professeur d'allemand au lycée de Tournus et se trouve dans le *Bulletin des amis des arts et des sciences de Tournus*. Ces aiguilles ont fait l'objet d'une exposition à Lons-le-Saunier et d'un catalogue bien documenté en 1994, puis elles ont gagné le musée Greuze de Tournus. Leur étude a été reprise dans des circuits moins confidentiels.

Les instruments d'ophtalmologie antique sont bien connus, car plusieurs trousseaux d'ophtalmologues ont été découvertes essentiellement en France, en Italie et en Allemagne : Reims, Lyon, Herculaneum, Pompéi, Cologne, Bonn, etc. L'ophtalmologue parisien M.-A. Dollfus a écrit plusieurs articles à ce sujet. On a pu reconnaître les instruments et comprendre leur usage, en recoupant les découvertes archéologiques avec les écrits de Celse dont tout le chapitre 7 du livre VII est consacré à l'ophtalmologie. On connaît ainsi la spatule, le bistouri, l'égrigne, le compas, la fibule à forcipressure, les pinces à disséquer, les cautères, les aiguilles à cataracte pleines et les pains de collyre. En effet, les collyres se présentaient sous une forme bien caractéristique : des pains plus ou moins friables, faits de médicaments très divers qui étaient écrasés sur des tablettes à broyer, et malaxés avec un liquide pour obtenir une pâte. Cette pâte était étalée avec une spatule sur l'œil. Les balances qui servaient à peser les médicaments, les tablettes à broyer et les spatules ont été retrouvées et figurent dans diverses collections. Il était d'usage pour chaque ophtalmologue d'estampiller ses collyres à son nom avec des cachets en pierre (*signacula oculariorum*) que les fouilles ont mis au jour un peu partout en Europe, montrant que l'ophtalmologie était largement pratiquée dans le monde romain.

Mais à Montbellet, il existe une particularité importante : 2 aiguilles creuses ont été retrouvées dans un étui en bronze qui en contenait 5. L'étude particulièrement soigneuse qui en a été faite (analyses physico-chimiques, examens aux rayons X, comparaisons minutieuses avec les instruments déjà connus) a fait dire aux auteurs que ces instruments étaient des aiguilles à cataracte. Au lieu de simplement abaisser le cristallin, comme on peut le faire avec un instrument plein, l'ophtalmologue de Montbellet aspirait le cristallin et faisait donc une intervention radicale, ce qui était un net progrès.

Cette innovation survenait dans un contexte particulier : on connaissait mal, à l'époque, l'anatomie de l'œil. Le cristallin était considéré comme l'élément essentiel de la vision, situé au centre du globe. Il n'était pas question de l'enlever sous peine de rendre le malade aveugle. La vieille théorie des humeurs (Celse et Galien) expliquait qu'une humeur peccante venant du cerveau ou des voies de la vision (les nerfs étaient considérés comme creux) s'était accumulée en avant ou en arrière du cristallin. Une fois qu'elle s'était solidifiée, on pouvait la luxer en dehors de l'axe pour permettre à la lumière de passer. Dans ce contexte, aspirer la cataracte ne faisait qu'enlever un fluide pathologique au lieu de le refouler avec un risque de récurrence. C'est ce qu'ont permis les aiguilles creuses.

2.3 Une technique élaborée

Feugère écrit qu'à l'examen des 2 aiguilles creuses, on voit que « *le tube est formé par une bande repliée sur elle-même* » terminée par une pointe affûtée et percée par un trou latéral. À l'intérieur, les rayons X ont mis en évidence la présence d'une sorte

de mandrin qui va en s'effilant et qui est solidaire du manche. Si on saisit d'une main la gaine torsadée et de l'autre le manche, « *on peut manoeuvrer [le mandrin] sans déplacer la pointe constituée par la gaine externe. Si celle-ci est placée dans un liquide, la dépression causée par le déplacement [du mandrin] crée un effet d'aspiration : c'est ce qui explique la présence de l'orifice latéral.* » Si on examine avec soin le schéma détaillé, on s'aperçoit que seule la pointe lisse de l'aiguille permet ce jeu de piston dans un cylindre. En effet, la partie proximale, torsadée, est fendue sur tout son long et, arrivé à ce point, le mandrin n'aspire plus mais permet au liquide aspiré de se déverser au dehors. (Annexe n°1) La science grecque, notamment alexandrine, fut reprise dans la littérature médicale arabe. Les praticiens aspiraient par la bouche, ce qui suppose une aiguille différente sans que les images soient bien claires. Le texte arabe le plus ancien en la matière, écrit vers l'an mille, est attribué au Caire Ammar qui a revendiqué la paternité de l'aiguille creuse. Alors qu'Alcoati écrivait en 1195 à Tolède : « *Certains auteurs ont dit qu'en Grèce, il y eut une aiguille creuse et que l'on s'en servait pour aspirer avec la bouche l'humeur aqueuse* », il faut comprendre que les médecins grecs aspiraient le cristallin, mais le témoignage est fragile.

En Occident, les progrès sont venus avec Kepler qui comprit le rôle du cristallin et de la rétine, puis de Brisseau qui démontra en 1705 que la cataracte était une opacification du cristallin, lors d'une autopsie et de Daviel qui fut l'auteur de l'opération réglée de l'extraction (1752).

2.4 Infuseur et perfuseur

En 1628, le *De motu cordis* de William Harvey révolutionna la physiologie en démontrant que le sang circule. Aussitôt, de bons esprits essayèrent d'introduire des agents pharmacologiques dans la circulation pour en connaître les effets. Ainsi, le célèbre Sir Christofer Wren (1632-1723), qui fut l'architecte de la cathédrale Saint-Paul à Londres, infusait des chiens en compagnie du physicien Boyle : « *On doit, pour ce faire, apposer des ligatures aux veines, ouvrir la veine en direction du cœur, puis introduire une mince seringue ou le tuyau d'une plume auquel on a fixé une vessie contenant la substance à injecter.* » Il s'agit d'une « canulation » et non d'une ponction, car l'aiguille creuse n'est pas connue de Wren, pas plus que des infuseurs allemands comme Johan Daniel Major, professeur à Kiel, ou Sigismund Elsholtz, médecin du prince électeur de Brandebourg.

Des travaux innombrables de ces pionniers ont mis en évidence les effets par voie veineuse des opiacés, du camphre, des acides, des alcalins, de la surcharge hydrique, etc. Ils obtinrent des embolies gazeuses et graisseuses. Toutes ces expériences firent beaucoup progresser la physiologie. Comment expliquer que des gens aussi informés et influents n'aient pas eu à leur disposition ce que possédait l'ophtalmologue gallo-romain du II^e siècle ou de l'Andalou Ammar autour de l'an mille ?

Comment a-t-on oublié un instrument aussi indispensable ? On n'a pas d'explication à ces questions.

2.5 Les aiguilles creuses modernes

Par contre, on connaît celui qui a « réinventé » l'aiguille creuse au XIX^e siècle. Très curieusement, on retombe dans le milieu des ophtalmologues qui se sont beaucoup illustrés dans cette affaire, car il s'agit du père d'Albrecht von Graefe qui créa la 1^{ère} clinique ophtalmologique de Berlin et que l'on considère comme le père de l'ophtalmologie allemande. Carl Ferdinand von Graefe (1787-1840), chirurgien militaire allemand durant les guerres napoléoniennes, devint directeur de la Clinique chirurgicale à l'université de Berlin. En 1817, il eut l'idée d'introduire dans une aiguille un mandrin pointu, ce qui permit de percer la peau et la veine sans faire un abord chirurgical. Son instrument était courbe comme l'étaient les canules des infuseurs. Il s'en servit pour faire des saignées, mais surtout des transfusions et des perfusions. L'article décrivant son instrument date de 1831. Quand on examine (Annexe n°1) avec soin l'instrument que son inventeur appela *Phlebotom*, on voit qu'il s'agit en fait d'un trocart à mandrin pointu, mais la traduction respecte les termes utilisés en allemand par l'auteur (aiguille, gaine, sonde).

On accorde, en France, la découverte à Charles Gabriel Pravaz orthopédiste lyonnais (1791-1853) qui a fort bien pu réinventer, de bonne foi, un instrument qu'il ne connaissait pas.

3 LIDOCAÏNE ET PRILOCAÏNE

3.1 Histoire de la lidocaïne et la prilocaïne (9)

Löfgren est un chimiste suédois né en 1913 et décédé en 1967. Pendant la guerre, la procaïne venait à manquer car elle était essentiellement produite en Allemagne.

Löfgren conçut puis synthétisa en janvier 1943 un produit original qu'il développa avec un étudiant enthousiaste. Cet étudiant, Bengt Lündqvist (1922-1953), n'hésita pas à l'expérimenter sur lui-même. Le « LL30 » (pour « Löfgren & Lündqvist »), administré à l'homme par Torsten Gordh (unique anesthésiste en Suède à l'époque), se révéla particulièrement intéressant pour les anesthésies de bloc. Le pharmacologue Leonard H. Goldberg (1911-2010) confirma qu'il était remarquablement et durablement efficace, bien toléré, et qu'il bénéficiait d'une meilleure stabilité que la procaïne. Le brevet déposé le 15 juillet 1943 pour le LL30 devenu « lidocaïne » fut vendu par Löfgren et Lündqvist au laboratoire Astra cinq mois plus tard. Commercialisée en 1948, la lidocaïne supplanta rapidement la procaïne.

La prilocaïne fut synthétisée en 1960 et le brevet déposé en Angleterre.

3.2 Propriétés de l'association lidocaïne et prilocaïne

3.2.1 Propriétés physico-chimiques (10)

La lidocaïne et la prilocaïne sont des anesthésiques locaux du groupe des amino-amides. Le mécanisme d'action est basé sur l'inhibition de l'influx nerveux par fixation de la molécule activée sur un récepteur spécifique du canal sodique dans la membrane qui entoure la fibre nerveuse.

3.2.2 Contre-indications et effets indésirables (10)

Ce produit est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la lidocaïne et/ou à la prilocaïne ou aux anesthésiques locaux de type amide ou à l'un des excipients contenus dans le mélange.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont liés au site d'administration (réactions locales transitoires au site d'application). On distingue ensuite par ordre décroissant de fréquences :

- Les atteintes cutanées: sensation de brûlure, prurit, érythème, œdème, chaleur, pâleur, au site d'application. Plus rarement, on peut voir des purpura ou pétéchies
- Très rarement, il a été observé des méthémoglobinémies. (11,12)

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont similaires dans les groupes d'âges pédiatriques et adultes, excepté en ce qui concerne la méthémoglobinémie qui est observée plus fréquemment, souvent en relation avec un surdosage chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de 0 à 12 mois.

3.3 L'EMLA

L'EUTECTIC MIXTURE OF LOCAL ANESTHESIA (EMLA) est un mélange topique équimolaire de lidocaïne et de prilocaïne qui permet un passage local concentré d'anesthésique local.

Il a montré pour la première fois son efficacité en 1982 dans une étude contre placebo sur 60 enfants (13). De nombreuses autres études ont ensuite confirmé l'efficacité de l'EMLA dans le cadre de la réduction de la douleur avant une infiltration anesthésique, un prélèvement sanguin, une ponction lombaire ...(14–20) Il est principalement utilisé en pédiatrie dans la prise en charge de la douleur liée aux soins (21,22). Des études révèlent sa bonne tolérance chez l'enfant y compris chez le prématuré.(23,24)

L'objectif de cette revue de la littérature est de démontrer la faisabilité et l'efficacité de l'EMLA dans la prévention des douleurs liées à la vaccination chez le nourrisson et l'enfant.

LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. METHODOLOGIE

Une recherche systématique dans la littérature portant sur l'analgésie par topique de lidocaïne prilocaïne (EMLA) lors de la vaccination a été effectuée. La recherche a été effectuée dans Pubmed, Cochrane Library, Science direct, Wiley online library. Au total, 422 études ont été trouvées. Les algorithmes de recherches dans Pubmed ont été réalisés à l'aide des MESH termes suivant : Eutectic Mixture of Local Anesthetics, vaccination, analgesia, child, EMLA, lidocaine, prilocaine, topic, cream et pain. Dans Cochrane library, l'algorithme de recherche était : EMLA and vaccination. Dans Science Direct et dans Wiley Online Library, le mot EMLA a été recherché. Un total de 422 articles a ainsi été sélectionné. Les articles hors sujet et les doublons ont été éliminés. Les articles inclus étaient écrits en langue anglaise ou française. Les articles ne portant pas sur l'antalgie lors de la vaccination et les articles portant sur l'antalgie lors de la vaccination des adultes ont été exclus. La bibliographie pertinente des articles a également été incorporée à l'analyse. Au total 28 articles ont été inclus : 18 articles inclus dans l'analyse des bases de données et 10 articles provenant de la bibliographie des articles trouvés sur les bases de données. Après recherche de l'intégralité des articles et contact des auteurs, 20 articles ont été retenus. (Annexe 2). Les essais randomisés ont été analysés à l'aide du CONSORT 2010.(25) (Annexe 3)

Nous exposerons, tout d'abord les études pour l'apposition d'EMLA avant la vaccination puis les études contre cette méthode antalgique dans le cadre de la vaccination.

Les études pour sont au nombre de quinze :

- *Comparison of EMLA cream with rattles on reducing immunization pain in four months infants, Basiri-Moghadam et al. 2014 (26)*
- *EMLA cream and Oral glucose for immunization pain in 3 month old infant, Lindh et al. 2003 (27)*
- *From the mouth of babes getting vaccinated doesn't have to hurt, Taddio et al. 2014 (28)*
- *Intervention to reduce pain during vaccination in infancy, Dilli et al. 2009 (29)*
- *Lidocaine prilocaïne decrease the pain associated with the subcutaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine but does not adversely affect antibody response, Halperin et al. 2000 (30)*
- *Mothers beliefs about analgesia during childhood immunization, Parvez et al. 2010 (31)*
- *Randomized controlled trial of topical EMLA and breastfeeding for reducing pain during wDPT vaccination, Gupta et al. 2013 (32)*
- *Use of lidocaine-prilocaine cream for vaccination pain in infants, Taddio et al. 1994 (33)*
- *Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and*

hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age, Halperin et al. 2002 (34)

- *Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice, Taddio et al. 2010 (35)*
- *Use of eutectic mixture of local anesthetics in children, Dutta et al. 1999 (36)*
- *A randomized double-blind, placebo-controlled trial of the EMLA patch for the reduction of pain, Cassidy et al. 2001 (37)*
- *Pain reduction during pediatric immunizations: evidence-based review and recommendations, Schechter et al. 2007 (38)*
- *Routine immunization practices: use of topical anesthetics and oral analgesics, Taddio et al. 2007 (39)*
- *Effectiveness and Tolerability of Pharmacologic and Combined Interventions for Reducing Injection Pain During Routine Childhood Immunizations: Systematic Review and Meta-Analyses, Shah et al. 2007 (40)*

Les études contre sont au nombre de cinq :

- *Practices and perceptions regarding pain and pain management during routine childhood immunizations, kikuta et al. 2011 (41)*
- *Topical Anesthesia Versus Distraction for Infants' Immunization Distress: Evaluation With 6-Month Follow-Up, Cohen et al. 2006 (42)*
- *Comparative study of distraction versus topical anesthesia for pediatric pain management during immunizations, Cohen et al. 1999 (43)*
- *The EMLA cream versus placebo in MMR vaccination of older children in general practice, Hanson et Sorensen, 1993 (44)*

- *Making vaccines more acceptable- methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines, Jacobson et al. 2001 (45)*

2. LES ETUDES POUR

2.1 Comparison of EMLA cream with rattles on reducing immunization pain in four months infants (26)

ETUDE :

Il s'agissait d'un essai randomisé, simple aveugle, uni-centrique, incluant 50 nourrissons de 4 mois. Les critères d'inclusions étaient : score de douleur inférieur à 3 avant l'injection, né à terme, pas d'utilisation d'antalgique dans les 48h avant l'étude, obtention d'un consentement éclairé et signé. L'étude consistait en l'injection d'un triple vaccin IM pendant que les nourrissons étaient filmés. Les films étaient ensuite visionnés pour évaluer le score de douleur. 3 groupes étaient comparés : le groupe EMLA, le groupe hochet et le groupe contrôle. Dans le groupe EMLA, 2 g d'EMLA était appliqué au point d'injection. Dans le deuxième groupe, un hochet était secoué de 30 secondes avant à 15 secondes après l'injection. Dans le dernier groupe, aucune intervention n'était réalisée. Le critère de jugement principal était le barème spécial de douleur (Pain Special Scale) :

Face :

1. souriant,
2. pas d'expression du visage,

3. regard effrayé,
4. froncement des sourcils.

Corps :

1. mouvements naturels,
2. calme et paisible,
3. évite la douleur, retire le membre,
4. agitation générale et bouge plusieurs membres,
5. spasticité.

Pleurs :

1. rit,
2. ne pleure pas,
3. gémit un peu,
4. crit.

RESULTATS :

Une différence significative entre le groupe EMLA et le groupe contrôle a été retrouvée : 7.12 ± 0.5 vs 8.67 ± 0.77 $p < 0.001$. Une différence significative entre EMLA et le hochet a été aussi mise en évidence : 7.12 ± 0.5 vs 7.87 ± 0.96 $p = 0.02$, pendant la vaccination.

CONCLUSION :

Au total, selon cette étude, l'EMLA diminue significativement la douleur lors de la vaccination comparé à la distraction par un hochet et à un groupe contrôle.

LIMITES : Aucune différence significative n'a été mise en évidence par cette étude 15 secondes après la vaccination.

FORCES : Il s'agissait d'un essai randomisé, simple aveugle

2.2 EMLA cream and Oral glucose for immunization pain in 3 month old infant.(27)

ETUDE :

Un essai randomisé double aveugle a été réalisé chez 90 des nourrissons de 3 mois, nés à terme, avec un poids de naissance normal, chez qui, aucun soin particulier n'avait été nécessaire. Avant l'injection de 0.5 ml d'Infanrix intramusculaire, 1 gramme d'EMLA ou de placebo a été déposé sur la région latérale de la cuisse droite pendant 1 heure. Un ECG et une vidéo ont été enregistrés. L'enregistrement était scindé en 3 :

- période de base : 3 min avant l'injection ;
- instillation de 1ml de sucre ou d'eau ;
- injection IM de 0.5 ml d'infanrix jusqu'à l'apaisement du NRS.

Le critère de jugement principal était la fréquence cardiaque et la variabilité de la fréquence cardiaque. La variabilité de la fréquence cardiaque permet de mesurer l'effet du système nerveux végétatif sur l'appareil cardiovasculaire.

Plusieurs méthodes de mesure de cette variabilité existent :

- La méthode dite du domaine temporel consiste à mesurer l'importance d'une variation de fréquences cardiaques données dans le temps.

- La méthode dite du domaine fréquentielle est limitée à des enregistrements de courte durée. Le principe consiste à obtenir grâce à une transformée de Fourier un spectre de basses et hautes fréquences. Les spectres de basses fréquences correspondent à l'activité du tonus sympathique. Les spectres de hautes fréquences correspondent surtout à la modulation du tonus vagal principalement par la respiration.
- Enfin l'analyse dite non linéaire utilise le diagramme de Poincaré, construit à partir d'un enregistrement holter sur 24 heures. Il fait correspondre chaque RR au RR précédent. Ce diagramme reflète le tonus vagal.(46)

Au total dans cette étude, le tonus vagal corrélé à la douleur a été mesuré par la méthode dite du domaine fréquentielle et la méthode dite non linéaire.

D'une part, la puissance des fréquences et le logarithme de ces puissances ont été calculés, pour chaque étape (avant la vaccination, pendant la prise per os d'eau ou de sucre, pendant et après la vaccination). D'après des études précédentes, la puissance des hautes fréquences diminue dans des contextes douloureux comme le test de Guthrie ou la circoncision. (47,48)

D'autre part, l'analyse de la fréquence cardiaque a été réalisée sur un diagramme de Poincaré. En effet, ce diagramme qui reflète l'activité vagal permet d'évaluer indirectement la douleur. (49,50) Le diagramme d'un enfant bien portant né à terme se présentera sous la forme de points répandus jusqu'à la partie supérieure droite du diagramme. Si l'enfant est soudainement sujet à une procédure douloureuse, la fréquence cardiaque va augmenter, la variabilité décroître et les points apparaîtront dans la partie inférieure gauche du diagramme. Dans cette étude, l'aspect géométrique du diagramme de Poincaré a été quantifié en calculant l'aire du plus petit polygone qui englobe l'ensemble des points.

Critère de jugement secondaire : l'échelle MBPS était évaluée par deux infirmières pédiatriques indépendamment l'une de l'autre et en aveugle vis-à-vis du bras dans lequel se trouve l'enfant. Le score a été indiqué pour 3 phases de l'étude : la phase initiale, la phase de 0 à 10 secondes après l'injection et la phase de 11 à 20 secondes après l'injection.

RESULTATS :

Fréquence cardiaque :

1. FC abaissée dans groupe EMLA-glucose de façon significative ;
2. puissance des Hautes Fréquences abaissée dans le groupe EMLA-glucose mais aucune différence significative n'est retrouvée ;
3. RR placebo=1.9 RR EMLA=0.6 p=0.03;
4. aire polygone $>0.017s^2$ placebo 10/44 EMLA 1/43. P=0.007.

MBPS :

L'échelle MBPS de 0 à 10 secondes après la vaccination était de 5.5 ± 2 dans le groupe EMLA-glucose vs 7.7 ± 1.7 dans le groupe placebo. L'échelle de 11 à 20 secondes après la vaccination était de 5.4 ± 2.4 et 6.8 ± 2.2 respectivement dans le groupe EMLA-sucre et placebo. Le score obtenu de 0 à 10 secondes auquel on soustrait le score initial était de 3.6 ± 2.1 vs 5.9 ± 1.7 respectivement dans les groupes EMLA-glucose et placebo. De même pour la différence entre le score de 11 à 20 seconde et le score initial qui était de 3.5 ± 2.3 vs 5 ± 2.3 dans les groupe EMLA sucre et placebo. Ces différences étaient toutes statistiquement significatives.

CONCLUSION :

Cette étude montre la réaction vasovagale liée à la douleur de la vaccination et à la peur de la vaccination. Cette étude ne permet pas de différencier l'effet antalgique de l'EMLA séparément du glucose.

LIMITES : Quatre bras auraient été nécessaires (EMLA et glucose vs EMLA eau vs placebo glucose vs placebo eau). Les auteurs justifient ce choix par la préexistence d'études démontrant séparément l'effet antalgique de l'EMLA et du glucose lors de la vaccination (51–53) et d'études montrant leur effet synergique lors de la posthémectomie. (54)

FORCES : Cette étude prend en compte l'analyse de la douleur sous trois aspects différents : physiologique par l'ECG, comportemental par le faciès, et l'hétéro-évaluation de la douleur par les parents et le personnel soignant. Les réponses physiologiques sont à contrebalancer avec la variabilité interindividuelle liée à la prématurité et les maladies préexistantes. Par exemple, les prématurés sont moins réactifs au niveau comportemental mais ont une fréquence cardiaque plus élevée lors d'un prélèvement de Guthrie comparés aux nouveaux-nés à terme.(55)

2.3 From the mouth of babes: getting vaccinated doesn't have to hurt (28)

DESIGN : dix-sept enfants de 4 à 14 ans d'une école indépendante de Toronto en Ontario ont été sélectionnés en utilisant la technique d'échantillonnage à variation maximale. Trois focus groupe séparés durant environ 30 minutes ont été mis en

place. Toutes les sessions ont été dirigées par le même interviewer en utilisant un guide d'entretien. Tout le verbatim a été retranscrit par une personne indépendante. Chaque idée, chaque ligne a été analysée et codée par des chercheurs indépendants. Les points de désaccords ont été discutés jusqu'à obtenir un consensus. Les résultats ont été lus et revus par les enfants et le vice-directeur de l'école.

RESULTATS :

1. Expérience de la vaccination : Il apparaît en premier lieu que cette expérience est personnelle et que la douleur et le stress dépendent de chacun. Plusieurs facteurs comme l'âge, les précédentes expériences de vaccination et l'imagination de l'enfant peuvent influencer sur la douleur. « *when I was little, I used to hate it, but now I'm okay with it* » ; « *I was thinking in my mind what if the needle was too long and it went right through my arm ?* ». (« *Quand j'étais petit, je détestais la vaccination mais maintenant je l'accepte* », « *Je pensais au fond de moi que l'aiguille était trop longue pour entrer dans mon bras* »). Enfin cette douleur est majorée par un désintérêt des adultes.

2. Le rôle des intervenants dans la prise en charge de la douleur est important. Les parents selon les enfants ont la responsabilité de les préparer à la vaccination en leur expliquant le déroulement et la raison de la vaccination. Leur présence est indispensable pendant la vaccination. Cependant, ils ne doivent pas transmettre leur angoisse à l'enfant. Les enfants veulent connaître la vérité et sont capables de la comprendre. Un mensonge de la part des soignants ou des parents est vécu comme une trahison par l'enfant. « *When they lie to you and they say it doesn't hurt, you're less likely to trust them later* » (' « *Quand ils te mentent et te disent que ça ne fera*

pas mal, tu ne peux plus leur faire confiance ensuite »). Le personnel soignant procédant à des vaccinations se doit de connaître les stratégies pour réduire la douleur. « *What we're all trying to say is that doctors should know methods for us so that we would experience pain less....so going to the doctor shouldn't be such a painful thing to do.* » (« *Ce que nous essayons de dire c'est que les médecins doivent être au courant des méthodes à disposition pour réduire la douleur, ainsi, aller chez le médecin ne doit pas être une chose douloureuse* »).

3. Les retentissements de la prise en charge de la douleur : les stratégies de gestion de la douleur explicitées par les enfants lors des focus groupes se distinguent en quatre axes. Premièrement, on retrouve l'appui de la pharmacologie via les topiques anesthésiques. On note l'aspect psychologique via les techniques de distraction et les récompenses après le geste, les techniques physiques qui concernent les méthodes d'injections mais aussi les stimulations tactiles. Ces stimulations sont parfois réalisées spontanément par les enfants. « *I would tell them that sometimes the only way for the pain to get out of me is to pinch myself, or pinch my knee. The nurses or doctors always say to me to relax, and I can't do that. I was pinching myself and they saw me tense, and they didn't know what I'm doing and they tell me to relax so I can't do my thing*». (« *Parfois, la seule façon d'oublier la douleur, c'est de me pincer, ou de pincer mon genou .Les infirmières ou les médecins me disent toujours me détendre. Je me pince et ils me disent de me détendre, donc je ne peux pas faire mon truc* »). Ces stratégies de gestion de la douleur coordonnées les unes avec les autres permettent de minimiser l'expérience douloureuse et désagréable liée à la vaccination. L'objectif est de réduire la peur et l'anxiété de l'enfant et donc de minimiser l'inobservance du calendrier vaccinal.

LIMITES DE L'ETUDE

Devant cette étude monocentrique, on peut se demander si la saturation des données aurait été obtenue au même moment, si l'étude avait été effectuée sur plusieurs centres. La saturation des données dans les études qualitatives est le moment de l'étude où aucune nouvelle donnée n'est générée. D'autre part, sachant que certains enfants ont participé à une étude pilote, cette étude pilote a-t-elle influencé leurs réponses ?

FORCE DE L'ETUDE

Cette étude monocentrique a néanmoins été menée chez des enfants de tout âge (de 4 à 14 ans), de diverses ethnies et de divers niveaux socio-économiques. De plus, la méthodologie sous forme de focus groupes a permis aux enfants d'interagir avec le modérateur mais aussi avec leurs pairs. Cette méthode permet de faire ressortir des données plus variées.

CONCLUSION :

Ces stratégies de gestion de la douleur coordonnées les unes avec les autres permettent de minimiser l'expérience douloureuse et désagréable liée à la vaccination. L'objectif est de réduire la peur et l'anxiété de l'enfant et donc de minimiser l'inobservance du calendrier vaccinal.

2.4 Interventions to reduce pain during vaccination in infancy (56)

DESIGN : il s'agissait d'un essai randomisé incluant 250 enfants en bonne santé de 0 à 48 mois recevant leurs vaccinations, recrutés dans un service de pédiatrie à Ankara en Turquie.

Les enfants avec une maladie quelle que soit, les prématurés (moins de 37 semaine d'aménorrhées), les enfants ne tolérant pas les liquides per os, ou allergiques à l'un des composants ou avec un diagnostic de pathologie neurologique étaient exclus.

L'objectif principal de l'étude était de rechercher l'effet analgésique de l'allaitement pour les enfants de 0 à 6 mois et d'autre part, de comparer les effets analgésiques du sucre et des topiques de lidocaïne prilocaïne pour les enfants de 6 à 48 mois. L'objectif secondaire de l'étude était de rechercher les facteurs de risques associés à des scores de douleur élevés.

Randomisation : les enfants de moins de 6 mois étaient assignés au groupe allaitement ou non allaitement. Ceux de plus de 6 mois étaient assignés aux groupes solution sucrée, EMLA ou aucune intervention. Cette étude a été effectuée en simple aveugle excepté pour l'allaitement.

La procédure : l'étude était initiée lorsqu'une grande partie de l'aréole se trouvait dans la bouche de l'enfant au début de l'allaitement. Pour les solutions sucrées, une solution à 12% était placée dans des seringues et donnée aux enfants deux minutes avant l'injection. Enfin pour le groupe EMLA, 1g d'EMLA était apposé sur la face latérale de la jambe ou sur le deltoïde une heure avant l'injection.

Le critère de jugement principal était la durée du cri, la réponse à la douleur évaluée par l'échelle NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) et CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale).

RESULTATS :

Dans le groupe allaitement versus pas d'allaitement, le score NIPS a été de 3 vs 6 dans le groupe contrôle $p=0.001$. La durée du cri était de 20 secondes vs 150 secondes dans le groupe contrôle $p=0.001$. Pour les enfants de 6 à 12 mois, dans les groupes Solution sucrée, Emla et Contrôle, les résultats ont été respectivement de 40, 30 et 120 pour la durée du cri en seconde ($p=0.001$).

Concernant le score de NIPS, les résultats étaient de 3,2 et 6 ($p=0.001$). Une analyse séparée n'a pas retrouvé de différence significative entre le groupe Sucre et EMLA pour les deux critères de jugement. ($p=0.53$ et 0.43).

Quant aux facteurs de risque majorant la douleur, seul le manque de distraction maternelle a été retrouvé comme probant dans l'analyse multivariée.

CONCLUSION :

On retrouve un pouvoir antalgique de l'allaitement pour les nourrissons de moins de 6 mois et un intérêt de l'EMLA et du sucre pour les plus de 6 mois. Aucune différence significative n'est retrouvée entre le sucre et l'EMLA. L'EMLA est à réserver aux enfants phobiques et anxieux.

LIMITES : Cette étude réalisée chez des enfants nés à terme n'est pas valable chez les anciens prématurés. D'autre part, cette étude double aveugle pour le sucre et l'EMLA n'a pas pu être réalisé en double aveugle pour l'allaitement.

FORCES : c'était un essai randomisé incluant 250 enfants.

2.5 Lidocaine prilocaïne decrease the pain associated with the subcutaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine but does not adversely affect antibody response.(30)

DESIGN :

Il s'agissait d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé, uni-centrique qui comparait 1g D'EMLA à 1g de placebo. Le placebo ou l'EMLA était appliqué sur deux sites différents : un au niveau de la partie latérale de la cuisse et un au niveau d'un point de ponction veineux, pendant 60 à 180 minutes. Cent soixante nourrissons étaient enregistrés sur une vidéo de 10 secondes avant à 2 minutes après la vaccination. La prise de sang était effectuée immédiatement après l'injection.

Critères d'inclusion et d'exclusion : les nourrissons âgés d'au moins douze mois devaient être en bonne santé. Etaient exclus les nourrissons porteurs d'une maladie chronique, d'une méthémoglobine congénitale ou idiopathique, d'une dermatite atopique active, d'une blessure au point d'injection, d'une immunodépression, d'une allergie au ROR ou à l'EMLA ou qui avaient reçu des sulfamides ou un antalgique durant les dernières 12 heures.

Critères de jugement principal et secondaire :

- Dosage des anticorps anti-rubéole via une technique d'immuno-dosage enzymatique. Les anticorps inférieurs à 8 UI/ml étaient considérés comme négatifs. La même technique était utilisée pour le dosage des anticorps anti-oreillon. Un taux inférieur à 231 UE/ml était considéré comme négatif. Les

anticorps anti-rubéole ont été mesurés par seroneutralisation par réduction des plaques de lyse. Pour cette méthode, l'échantillon de sérum à tester a été dilué et mélangé à une suspension virale. Le tout a été ensuite réparti sur une culture cellulaire de l'hôte du virus. La concentration du virus en unité formant plages (UFP) peut être estimée par le nombre de plaques (régions de cellules infectées) après quelques jours. Un taux d'anticorps supérieur à 120 était considéré comme protecteur.

- La douleur a été mesurée avec l'échelle MBPS via le visionnage des enregistrements vidéo. Les scores ont été effectués à l'aveugle par un chercheur formé, indépendant de l'étude. La douleur était évaluée avant et après la vaccination.

Résultats : le taux d'anticorps après la vaccination était pour les anticorps anti rubéole de 30.9 (24.7-38.6) dans le groupe EMLA vs 29.5 (24.2-36.0) $p>0.05$, pour les anticorps anti-oreillon de 1116 (864-1442) dans le groupe EMLA vs 1138 (891-1454) $p>0.05$ et de 688 (509-929) vs 803 (610-1057) dans le groupe contrôle $p>0.05$ pour les anticorps anti-rougeole.

Pour le critère de jugement secondaire, avant injection, la douleur était de 3.6 (3.1-4.0) dans le groupe EMLA vs 3.4 (3.0-3.8) $p>0.05$. Après injection, elle était de 6.6 (6.2-7) dans le groupe EMLA vs 7.1 (6.8-7.4) $p>0.05$. En ce qui concerne la différence entre l'échelle MBPS après et avant injection, elle était de 3.1 (2.7-3.5) vs 3.8 (3.3-4.2) $p=0.043$.

CONCLUSION :

Au total, on ne retrouve pas d'interaction entre L'EMLA et l'immunité vaccinale du ROR. Et il existe une différence significative d'échelle de douleur (entre le score

après la vaccination soustrait au score relevé avant) dans le groupe EMLA comparé au placebo.

LIMITES DE L'ETUDE :

Il s'agissait d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo

Le critère de jugement doit être défini a priori. Or, le score MBPS après vaccination soustrait au score après n'est pas un critère clairement défini. De plus, trois calculs sont effectués si on prend uniquement en compte le score MBPS avant, après et après soustrait à avant. Dans ce cas, il existe une inflation du risque alpha. Il aurait été justifié de le réajuster via la formule $1-(1-0.05)^2$. D'autre part, les résultats de l'échelle MBPS ont été effectués sur 20% de l'échantillon soit 32 patients.

FORCES : C'était un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo

2.6 Mothers beliefs about analgesia during childhood immunization (31)

DESIGN :

L'étude était effectuée sous la forme d'un entretien semi-structuré auprès de 15 mères recrutées au Mount Sinai Hospital (Toronto, Ontario). Un guide d'entretien semi-structuré a été mis en place. Chaque interview a été réalisé par un chercheur. Les entretiens ont duré approximativement vingt minutes. Ils ont été réalisés entre janvier et juillet 2008. Le verbatim a été transcrit ligne par ligne par deux chercheurs, de façon indépendante. Les désaccords furent discutés jusqu'à obtenir un

compromis. Le logiciel Nvivo a été utilisé pour organiser les données. Les données ont été répertoriées et codées jusqu'à obtenir une saturation des données. La saturation a été obtenue au bout de 13 entretiens. Deux entretiens supplémentaires ont été conduits pour confirmer l'absence d'émergence de nouvelles données.

RESULTATS :

Trois grands thèmes étaient abordés par les mères : les attitudes envers la douleur causée par la vaccination, la prise en charge de cette douleur et le rôle des médecins comme source d'information.

Concernant les attitudes envers la douleur, les mères peinent à regarder leurs enfants se faire vacciner. En effet, les mères décrivent beaucoup d'angoisse et de stress liés à la vaccination de leur enfant. La plupart d'entre elles gère cette douleur en se focalisant sur les bienfaits de la vaccination et justifie la douleur comme étant une partie intégrante de la vaccination. Certaines des participantes expliquent que l'expérience de la douleur dans l'enfance permet de gérer les expériences dans la vie adulte. Enfin, les participantes pensent que la plupart des enfants ont peur des médecins et des aiguilles et que cette peur est plus stressante pour les enfants que la douleur de l'injection.

Concernant la prise en charge de la douleur, toutes les participantes utilisent des méthodes non pharmacologiques pour gérer la douleur telles que la distraction, la récompense, l'allaitement ou tenir son enfant. Les principales barrières à l'utilisation de topiques anesthésiques mises en évidence, sont l'idée d'une douleur tolérable, une peur d'induire une incapacité à gérer la douleur et une inquiétude vis à vis des effets secondaires. A contrario, la fièvre, élément mesurable et quantifiable, est prise en charge et traitée pharmacologiquement.

Enfin, les médecins sont identifiés comme étant la principale source d'information sur l'antalgie. Les mères accordent une grande confiance aux médecins pour les informer sur les médicaments antalgiques et leur efficacité. Douze participantes sur quinze n'avaient pas connaissance de l'existence de topiques anesthésiques. Les mères utilisent, d'autre part, de nombreuses sources d'information telles que les médias, internet, leurs amis, leurs collègues et leur famille. Ces informations sont discutées avec leur médecin de famille. La plupart des mères interrogées expliquent qu'elles utiliseront à l'avenir un topique lors de la vaccination si c'est sans danger et recommandé par leur médecin.

LIMITES :

L'échantillon était trop homogène. En effet, les femmes interrogées habitaient dans le centre-ville et aucun père n'a été interrogé. Il est probable qu'en interrogeant les pères, des attitudes différentes auraient émergé.

FORCES :

L'intérêt de cette méthode d'entretiens semi-dirigés permet de faire émerger de nouvelles idées. Ces nouveaux concepts montrent une approche différente de la question posée. Cette façon de répondre au problème n'aurait pas pu surgir en modélisant l'étude sous forme quantitative. Enfin, l'étude atteint la saturation des données. Ainsi aucune nouvelle données n'est apparue au cours des entretiens supplémentaires menés pour s'en assurer.

2.7 Randomized controlled trial of topical EMLA and breastfeeding for reducing pain during wDPT vaccination (32)

DESIGN :

L'étude était basée sur des essais randomisés contrôlés, EMLA et allaitement versus placebo et eau, comprenant 90 nourrissons de plus de 3 mois allaités ou partiellement allaités. Etaient exclus les nourrissons anciens prématurés, anciens hypotrophes inférieur au 10ème percentile ou avec un APGAR à 5 minutes inférieur à 5, avec une pathologie neurologique ou avec un antécédent de chirurgie.

Trois groupes de 30 nourrissons ont été constitués :

- Le groupe EMLA et allaitement (EMLA-Breastfeeding) nommé EB : dans ce groupe, 1 gramme d'EMLA était recouvert par du Tegaderm® pendant 60 minutes et un stylo délimitait la zone d'apposition de l'EMLA. L'allaitement était débuté 2 minutes avant la vaccination jusqu'à quelques minutes après.
- Le groupe EMLA et eau (Emla-Water) nommé EW : l'intervention était similaire au précédent concernant l'EMLA tandis que 2ml d'eau distillée était donnés per os 2 minutes avant la vaccination.
- Le groupe placebo et eau nommé « PW » : le placebo était une crème contenant du soja, de la glycérine et de la vitamine E.

Le critère de jugement principal était la durée du cri après la vaccination. Les critères de jugements secondaires étaient le délai de début du cri et la MFCS (Modified neonatal Facial Coding Score) immédiatement et à une et trois minutes.

RESULTATS :

Pour le critère de jugement principal, on retrouvait dans le groupe EB, 59,31s, dans le groupe EW, 109,73s et dans le groupe PW, 158,37s avec $P < 0,05$, soit une différence significative entre les trois groupes. Pour les critères de jugements secondaires, la durée de début du cri était de 2,4 secondes dans le groupe EB, 1,95 secondes dans le groupe EW et 1,5 secondes dans le groupe PW, avec p inférieur à 0,05. Concernant la MFCS, on retrouvait une différence significative entre les trois groupes à 1 minute et 3 minutes mais pas immédiatement (T=0 EB=5,9 EW=6 PW=6 $p > 0,05$; T=1mn EB=2,06 EW=4,23 PW=5,26 $p < 0,05$; T=3mn EB=0,4 EW=1,96 PW=4,13 $P < 0,05$).

CONCLUSION :

L'EMLA et l'allaitement permettent une diminution de la douleur lors de la vaccination.

LIMITES :

Il n'y avait pas d'analyse en aveugle possible pour le groupe avec allaitement. De plus, parfois seule une demi-face était visible lors de l'allaitement, rendant le score MFCS difficile à évaluer. Enfin, on retrouve une différence significative entre les trois groupes mais aucune différence significative n'est observée entre EB et EW. Au vu des chiffres, on peut supposer l'EMLA et l'allaitement supérieurs au groupe EMLA-Eau mais sans certitude.

FORCES :

Il s'agissait d'essais randomisés contrôlés comprenant 90 nourrissons.

2.8 Use of lidocaine-prilocaine cream for vaccination pain in infants (33)

DESIGN :

Il s'agissait d'un essai randomisé, double aveugle contrôlé. 96 nourrissons de 4 et 6 mois ont été analysés. Les nourrissons exclus étaient fébriles, malades, sous antalgiques depuis moins de 4h ou sensibles aux anesthésiques locaux.

Une explication était donnée aux parents par une infirmière concernant la méthode d'application de la crème. Les parents devaient appliquer 2,5 gramme d'EMLA ou de placebo au niveau de la cuisse 60 minutes avant le rendez-vous pour la vaccination. Le soignant délimitait la zone d'application de la crème lors du retrait de celle-ci. Une injection de 0,5 ml de DTP de 2° à 8° était par la suite réalisée en intramusculaire. La procédure était enregistrée en vidéo.

Le critère de jugement principal était la différence entre le MBPS avant et après vaccination. Les critères de jugements secondaires étaient la durée du premier cri, la période écoulée avant le début du cri et la durée totale du cri.

RESULTATS : une différence significative entre le groupe placebo et EMLA a été analysée. La MBSP avant-après dans le groupe EMLA était de 5 vs 6 dans le groupe placebo ($P=0,001$). La durée du premier cri était de 4,7 secondes vs 6 secondes dans le groupe placebo ($p=0,073$). Le temps écoulé avant le début du cri était de 3 secondes vs 2,5 secondes avec p à 0,0004. Enfin la durée totale du cri dans le groupe EMLA était de 31,2 secondes vs 35,4 secondes ($P=0,027$).

CONCLUSION : L'EMLA diminue l'expérience douloureuse lors de la vaccination comparé à un placebo.

LIMITES : Les données étaient limitées aux nourrissons en bonne santé et au DTP.

FORCES : Il s'agissait d'un essai randomisé, double aveugle contrôlé mené avec 96 nourrissons.

2.9 Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age (34)

ETUDE :

L'objectif était de mesurer la réponse immunitaire aux vaccins DCaT-VPI-Hib de l'hépatite B et de mesurer la douleur associée à l'utilisation de la lidocaïne-prilocaine (EMLA).

DESIGN :

Il s'agissait d'un essai randomisé en double aveugle, contrôlé EMLA versus placebo incluant 109 nourrissons de 6 mois en bonne santé et 56 nourrissons en bonne santé de 2 mois se présentant pour une primo-vaccination contre l'hépatite B diphtérie tétanos poliomyélite haemophilus et coqueluche. Les titres d'anticorps étaient mesurés à 0, 2, 6 et 7 mois.

Le critère de jugement principal était la réponse des anticorps à la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'haemophilus influenzae de type b et l'hépatite B par un test immunologique enzymatique; et le poliovirus 1, 2 et 3 par neutralisation. Les critères

d'évaluation secondaires étaient la douleur par le MBPS et les événements indésirables liés aux traitements.

RÉSULTATS :

Aucune différence n'a été remarquée entre le groupe EMLA et le groupe placebo au niveau de la réponse immunitaire évaluée par des titres moyens d'anticorps, des taux de séroconversion ou la proportion de participants atteignant un titre d'anticorps considéré comme positif. Lors de la visite de 6 mois, les nourrissons traités par EMLA exprimaient moins de douleur après la vaccination (score total de la douleur, 6,75 vs 7,35; $P = 0,005$; augmentation de score de douleur, 3,99 vs 4,74; $P = 0,004$) par rapport au groupe placebo. La pâleur de la peau et des érythèmes au niveau de l'application du patch ont été les effets indésirables les plus courants. Les taux d'événements indésirables associés à la vaccination étaient similaires dans les deux groupes.

CONCLUSIONS :

L'EMLA n'a aucun effet négatif sur la réponse immunitaire aux vaccins et est efficace pour réduire la douleur associée à l'injection de DTP, haemophilus, coqueluche et hépatite B. Enfin, l'utilisation de l'EMLA lors de la vaccination ne donne pas lieu à des effets indésirables importants ou inattendus.

2.10 Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice (35)

DESIGN :

Il s'agit d'une revue de la littérature d'essais randomisés et d'essais quasi-randomisés.

L'objectif de l'étude est de développer un guide de pratique clinique basé sur une revue systématique de la littérature, pour assister les professionnels dans la prise en charge de la douleur lors de la vaccination.

Résultats : on distingue les méthodes spécifiques aux nourrissons, les méthodes d'injections, les interventions des parents, les méthodes pharmacologiques et psychologiques.

Méthodes spécifiques aux nourrissons :

- allaitement;
- solutions sucrées.

Méthodes d'injection :

- la marque du vaccin;
- la position de l'enfant;
- l'injection intramusculaire;
- l'ordre des vaccinations;
- la stimulation tactile.

Méthodes incluant la participation des parents :

- la distraction effectuée par les parents peut être bénéfique comme délétère. Nous y reviendrons.

Intervention psychologique :

- la distraction par le soignant ;
- les techniques de respiration.

Pharmacothérapie :

Dans cet article du Canadian Medical Association Journal paru en 2010, 10 essais randomisés étaient analysés, soit un total de 1156 enfants de moins de 15 ans.

- Sur les sept études comparant les topiques anesthésiques à un placebo, cinq sont en faveur de l'efficacité de l'EMLA. (20, 23,25–27) Quatre de ces études sont inclus dans notre revue de la littérature et ont été détaillées ci-dessus. (30,33,34,37)
- Dans deux essais comparant le topique à la distraction, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes. (42,43) Ces deux études ont déjà été détaillées précédemment. (43)
- Enfin l'étude de Dili et al, présentée précédemment, étudie l'allaitement, les solutions sucrées et l'EMLA et retrouve un effet antalgique de l'EMLA chez les enfants de 6 à 48 mois. Il n'existe pas de différence significative retrouvée entre l'EMLA et les solutions sucrées dans cette étude. (56)

CONCLUSION :

Cet article analyse 71 essais soit 8050 enfants. Il conclut à l'efficacité des topiques anesthésiques dans le cadre de la vaccination. D'autre part, au vue des études réalisées, il n'existe pas d'interaction entre le topique et le pouvoir immunogène du vaccin. Nous reviendrons sur cette notion par la suite. (34)(30)

FORCES :

Il s'agit d'une revue de la littérature incluant uniquement des essais randomisés et quasi-randomisés. Concernant les anesthésiques topiques, les études comprennent un total de 1156 enfants de moins de 15 ans.

2.11 Use of eutectic mixture of local anesthetics in children (36)

RESULTATS :

L'EMLA a montré son efficacité en pédiatrie pour la vaccination via des essais contrôlés doubles aveugles, qui ont utilisé des échelles objectives pour évaluer la douleur. (0,5 à 1 gramme, appliqué 1 heure avant la procédure). Les effets secondaires locaux sont rares. Le seul effet secondaire systémique est la méthémoglobinémie chez les jeunes nourrissons.

LIMITES :

La littérature a des idées contradictoires pour l'EMLA chez les nouveaux-nés.

2.12 A randomized double-blind, placebo-controlled trial of the EMLA patch for the reduction of pain (37)

DESIGN :

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé incluant 161 enfants de 4 à 6 ans. Deux groupes ont été constitués : 83 dans le groupe EMLA et 78 dans le groupe placebo. Le critère de jugement principal était la douleur évaluée par l'auto-évaluation de l'enfant sur l'échelle des visages, l'EVA et l'hétéro-évaluation de l'enfant par les

parents. D'autre part, l'anxiété était évaluée par une échelle d'auto-évaluation par les parents.

RESULTATS :

Au total, le groupe EMLA retrouve moins de douleur sur les quatre mesures de la douleur comparée au groupe placebo. Le groupe placebo comprend 43% d'enfants avec des échelles de douleurs significatives versus 17% dans le groupe EMLA.

FORCES :

Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé incluant 161 enfants.

CONCLUSION :

L'EMLA réduit la douleur lors de la vaccination comparée à un placebo.

2.13 Pain reduction during pediatric immunizations: evidence-based review and recommendations (38)

DESIGN :

Cette étude analyse, tout d'abord, la localisation de la vaccination. La région antérolatérale de la cuisse chez les enfants de moins 18 mois semble être la plus indiquée tandis que le deltoïde chez les enfants de plus de 36 mois est recommandé. La zone ventroglutéale est la plus appropriée pour tous les groupes d'âge. De plus, les caractéristiques de l'aiguille sont à prendre en compte. Les aiguilles plus longues sont habituellement associées à moins de douleur et à moins de réaction locale, ainsi qu'à une attitude plus positive des parents pendant l'acte.

RESULTATS :

La distraction a démontré son efficacité dans la littérature. Les solutions sucrées réduisent la douleur de façon fiable chez les enfants de moins de 6 mois. Une utilisation sélective des anesthésiques topiques est recommandée pour les enfants qui sont particulièrement craintifs ou avec des expériences négatives dans le passé.

CONCLUSION :

Une utilisation sélective des anesthésiques topiques est recommandée.

2.14 Routine immunization practices: use of topical anesthetics and oral analgesics (39)

DESIGN :

an evidence-based clinical enquête a été réalisée auprès de pédiatres et de femmes multipares canadiens.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'utilisation d'analgésiques pendant la vaccination des enfants.

Deux phases de vaccination ont été distinguées : la phase d'injection (piqûre d'aiguille et administration du vaccin) et la phase après l'injection (des heures à quelques jours après la vaccination)

RÉSULTATS:

Sur les 195 pédiatres éligibles, 140 (72%) ont répondu. Pendant la phase dite « d'injection », les anesthésiques locaux lidocaïne-prilocaine et tétracaïne sont

utilisés dans respectivement 12% et 2% des cas. Tandis que l'ibuprofène et l'acétaminophène sont utilisés respectivement dans 81% et 46% des cas. Pendant la deuxième phase dite « après l'injection », l'acétaminophène et l'ibuprofène sont utilisés dans 89% et 56% des pratiques.

Sur les 257 mères admissibles, 200 (78%) ont participé. Pendant la première phase, les analgésiques ont été utilisés dans 25% des vaccinations (l'acétaminophène [87%], l'ibuprofène [7%], la prilocaïne et la lidocaïne [6%]). Pendant la deuxième phase, les analgésiques ont été utilisés dans 33% des cas (l'acétaminophène [86%] et l'ibuprofène [14%]).

LIMITES : l'étude a été faite sur seulement 195 pédiatres et 200 mères

CONCLUSION : une minorité de pédiatres et de mères utilisent des anesthésiques locaux topiques en dépit de preuves pour soutenir leur utilisation.

2.15 Effectiveness and Tolerability of Pharmacologic and Combined Interventions for Reducing Injection Pain During Routine Childhood Immunizations: Systematic Review and Meta-Analyses (40)

DESIGN :

Il s'agissait d'une méta-analyse menée dans les bases de données en utilisant la plateforme OVID, MEDLINE, EMBASE CINAHL et Cochrane Central Register of controlled Trials. Les études étaient des essais contrôlés randomisés ou quasi contrôlés randomisés portant sur les interventions pharmacologiques ou les combinaisons d'interventions pour réduire la douleur chez les enfants vaccinés telles

que les topiques anesthésiques locaux, les solutions sucrées, les pulvérisations de froid, les antalgiques oraux (ibuprofène et acétaminophène) et l'allaitement.

Les études portaient sur les enfants de 0 à 18 ans ayant eu une vaccination avec au moins une intervention antalgique comparée à un placebo ou à l'absence d'intervention ou à une autre méthode antalgique. Le critère de jugement devait être mesuré par des techniques validées et jusqu'à 5 minutes après l'injection.

Le critère de jugement principal était la douleur de l'enfant auto ou hétéro-évaluée par des échelles reconnues. Les critères de jugements secondaires étaient les effets indésirables reportés des interventions antalgiques.

RESULTATS :

Sur les 480 articles relevés, 23 essais étaient inclus dans la méta-analyse (à l'exclusion des articles avec des données manquantes, quand l'article est le seul mesurant l'intervention ou quand les données ne pouvaient pas être combinées). 7 études portaient sur les topiques anesthésiques, 6 sur les solutions sucrées, 3 sur les sprays froids, 10 comparaient deux interventions antalgiques dont l'allaitement. Au total, 1156 enfants ont été inclus.

CONCLUSION :

L'intérêt des interventions pharmacologiques dans la prise en charge de la vaccination a été étudié. Elles permettent de réduire efficacement la douleur liée à l'insertion de l'aiguille. (58) Les anesthésiques topiques ont montré leur efficacité dans la prise en charge de la douleur lors de la vaccination qu'elle soit intramusculaire ou sous-cutanée.

3 LES ETUDES CONTRE

3.1 Practices and perceptions regarding pain and pain management during routine childhood immunizations(41)

ETUDE :

Dix infirmières en santé publique de Toronto ont été recrutées pour cette étude qualitative sous forme d'un focus groupe. Le guide d'entretien semi dirigé a été basé sur des études précédentes et sur les données de la littérature. Le focus groupe a duré 90 minutes. Durant celui-ci, un modérateur gérait les participants et posait les questions ;un observateur enregistrait la session. Secondairement, le verbatim a été retranscrit pour individualiser les idées.

Les infirmières interrogées vaccinaient, dans des contextes variés, des enfants de 0 à 18 ans. Les vaccins concernés étaient les vaccins usuels ainsi que le méningocoque et l'HPV pour les jeunes filles. L'analyse du verbatim a fait émerger trois grands thèmes:

1 - Les facteurs environnementaux et méthodologiques :

L'absence de contrôle de l'environnement lors de la vaccination conduit à majorer l'anxiété. En effet, l'atmosphère lors de la vaccination peut engendrer du stress.

« In the school, the principal assigns (the teachers) to come and help us, you know, just to have a teacher present in our clinic. And unfortunately most teachers don't really want to be there, so they may be there physically but doing their own thing. But they're really not helping us ».

(« A l'école, les enseignants peuvent venir nous aider. Mais malheureusement, la plupart des enseignants ne souhaitent pas vraiment être là. Ils sont là physiquement, mais font leur propre travail de leur côté. Ca n'aide vraiment pas ».)

2- Efficacité des différentes interventions analgésiques :

Premièrement, les interventions pharmacologiques sont très peu utilisées et leur efficacité est très limitée. « *I've had students who have come one time with that patch and the next time without the patch and you know what? It's all the same* ». « *J'ai eu des élèves qui sont venus une fois avec ce patch et la fois d'après, sans le patch et vous savez quoi ? C'était exactement pareil* ». Les infirmières ne sont pas convaincues de l'efficacité des topiques locaux.

Deuxièmement, les interventions psychologiques sont très courantes : la distraction est la méthode la plus utilisée. Les infirmières sont unanimement d'accord sur l'efficacité de cette méthode.

Troisièmement, les interventions physiques sont reconnues pour être efficaces : frotter la peau à distance du point d'injection lors de la vaccination, enfant en tee-shirt dans une position stable pour ne pas avoir à bouger le membre après le geste...

3- Les perceptions relatives à la douleur et à la peur :

Pour les infirmières, la douleur lors de la vaccination est la première préoccupation des enfants. « *They are going to sit there and ask is it gonna hurt* ». « *Ils s'assoient et demandent si cela va faire mal* ». Elles trouvent parfois cette douleur exagérée. Au final, 15 minutes après l'injection, les enfants semblent avoir déjà oublié la douleur.

LIMITES DE L'ETUDE :

Un seul focus groupe de dix infirmières a été utilisé dans cette étude. De ce fait, il est possible que toutes les opinions n'aient pas été récoltées. D'autre part, les infirmières ont été recrutées à Toronto, leurs opinions peuvent être spécifiques au Canada et à cette région. Des études complémentaires incluant des médecins, des pharmaciens et des enfants peuvent être bénéfiques afin de recueillir toutes les opinions et se forger une vue d'ensemble.

FORCE DE L'ETUDE :

L'intérêt de cette méthode de focus groupe permet aux participantes d'interagir avec le modérateur mais aussi avec leurs pairs. Les participantes bien que recrutées dans la même région sont très hétérogènes dans leur pratique, la population de patients vaccinés et le type de vaccin utilisé.

3.2 Topical Anesthesia Versus Distraction for Infants' Immunization Distress: Evaluation With 6-Month Follow-Up(42)

L'étude de Cohen et al de 2006 a étudié les anesthésiques topiques et la distraction. 81 nourrissons vaccinés ont été randomisés dans trois groupes : distraction, anesthésique topique, ou contrôle. L'échelle d'observation de la douleur était moins élevée dans le groupe avec distraction que dans le groupe avec des anesthésiques topiques et le groupe contrôle.(42)

3.3 Comparative study of distraction versus topical anesthesia for pediatric pain management during immunizations(43)

ETUDE :

Cette étude a comparé la distraction, l'EMLA et des soins de base pendant la vaccination. 39 élèves en âge scolaire ont reçu trois injections de vaccin sur une période de 6 mois.

En dépit d'une grande anxiété, les enfants présentaient une détresse modérée et une douleur modérée. La distraction réalisée par une infirmière entraînée a permis une réduction plus importante de la douleur que l'EMLA. L'EMLA n'a pas entraîné une diminution de la détresse de l'enfant.

Les côtes de satisfaction ont suggéré que les enfants préféraient les traitements aux soins de base, alors que les infirmières ont apprécié les différentes méthodes.

FORCE : essai randomisé comparant l'EMLA à la distraction et à un groupe contrôle.

LIMITE : le vaccin injecté n'est pas mentionné

3.4 The EMLA cream versus placebo in MMR vaccination of older children in general practice(44)

ETUDE :

L'essai étudiait l'EMLA (ingrédients actifs: 25 mg de lidocaïne et de prilocaïne 25 mg par gramme de crème) sur la douleur dans le cadre de la vaccination par le ROR. Cette étude randomisée, double aveugle contre placebo étudiait 117 enfants de 10 à 15 ans (EMLA 58, placebo 59).

La durée du traitement était d'au moins 60 minutes pour tous les enfants. Les enfants ont déclaré des degrés de douleur semblables immédiatement après la vaccination dans les deux groupes. Le jour après la vaccination, plus de la moitié des familles (59%) déclaraient vouloir utiliser à nouveau la crème. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Sur la base de ces résultats, l'étude conclut que l'utilisation de la crème EMLA comme un anesthésique local topique ne réduit pas la douleur dans le cadre de l'administration du vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole chez les enfants de plus de 10 ans.

LIMITES : cette étude a été réalisée chez des « grands » enfants âgés de dix à quinze ans. Le vaccin utilisé est le ROR. Il est à noter que la vaccination par le ROR n'intervient pas de 10 à 15 ans dans le calendrier vaccinal français. On peut émettre plusieurs hypothèses concernant les résultats de l'étude Hansen et al. L'une de ces hypothèses porte sur l'âge des enfants (11 à 15 ans). On peut supposer que l'efficacité des anesthésiques locaux diminue avec l'âge.

FORCES : l'étude a été réalisée sous la forme d'un essai randomisé contrôlé avec un groupe placebo.

3.5 Making vaccines more acceptable- methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines(45)

ETUDE :

L'étude est en deux parties : la première étudie la prévalence du stress et de la douleur lors de la vaccination, la seconde partie étudie les interventions cognitives et pharmacologiques pour prévenir la douleur.

PREMIERE PARTIE :

150 enfants de 15 à 18 mois et de 4 à 6 ans se présentant à la clinique Mayo de Rochester pour des vaccinations ont été recrutés pour cette étude. La première partie de l'étude a été subdivisée en deux phases :

- de l'entrée de l'infirmière à avant l'injection ;
- de l'injection à 5 minutes après.

Le critère de jugement principal était le score GDS (Groningen Distress Scale) noté de 1 à 5 (1. Calme, 2. Timide/nerveux, 3. Stress sérieux, 4. Stress sévère, 5. Panique) avant et après la vaccination, évalué par un observateur extérieur et par des infirmières.

Une analyse des facteurs de risques de ce stress a été également réalisée.

Les résultats obtenus avant et après la vaccination ont considéré tout score supérieur à 3 comme non négligeable. 20,7% des 15 à 18 mois, et 22% des 4-6 ans avaient un score supérieur à 3 avant la vaccination. Tandis que pendant la vaccination, 92,7% des 15-18 mois et 44,4% des 4-6 ans avaient un score supérieur à 3. (P=0.0001)

L'analyse des facteurs de risques retrouvait dans la tranche d'âge 15-18 mois : la sensibilité de l'enfant $p < 0.001$, la conviction des parents vis à vis du bénéfice des vaccins $p < 0.007$. Tandis que dans la tranche d'âge 4-6 ans, on retrouvait : l'absence d'explication sur le vaccin $p = 0.001$, la prédiction des parents sur le déroulement de la vaccination < 0.001 et le stress lors d'une visite récente $p = 0.002$

Au total, la première partie de cette étude montre l'importance du stress et la douleur ressentis par les enfants de 15 à 18 mois et de 4 à 6 ans durant les vaccinations. Les auteurs insistent sur la prévalence du stress et de la douleur plus importante chez les plus jeunes enfants. Certains facteurs de risques de stress identifiés dans cette étude pourraient être utiles pour identifier et cibler les populations nécessitant des interventions antalgiques plus poussées. Ces interventions sont étudiées dans la deuxième partie de l'étude

DEUXIEME PARTIE :

Cette étude étudie l'importance de l'attitude des parents envers la vaccination. Elle étudie l'efficacité de la distraction, de l'hypnose et l'intérêt de délivrer une petite quantité de sucre pendant la vaccination.

Les auteurs reconnaissent l'efficacité de l'EMLA dans le cadre de l'anesthésie locale chez l'enfant pour les procédures telles que : les ponctions veineuses, les réservoirs de médicament sous-cutanée, les ponctions lombaires et la vaccination sous cutanée. (3) (4) Toutefois, ils concluent aux inconvénients des modalités d'utilisation le rendant inutilisable en pratique de ville. Nous reprendrons ces inconvénients par la suite.

4 DISCUSSION

4.1 La douleur

La douleur de l'enfant diffère de la douleur de l'adulte.

Pendant plusieurs années, on a pensé que l'enfant et le nourrisson ne ressentent pas la douleur ou du moins pas autant que l'adulte. Cette douleur a toujours été sous-estimée, sous-traitée et non considérée comme une priorité. (28) Plusieurs études ont depuis démontré que les nourrissons ressentent la douleur. Non seulement, ils la ressentent mais ils y sont plus sensibles et la ressentent plus longtemps.

Les adultes ont des moyens d'exprimer leur douleur et d'en atténuer la cause. Ce n'est pas le cas des enfants et particulièrement des nourrissons ; ils ne sont pas capables d'exprimer leurs sensations, de localiser la zone douloureuse, la sévérité ou le type de douleur. Devant la discordance entre le développement neuronal permettant de ressentir la douleur et l'impossibilité de pouvoir l'exprimer, il est possible qu'ils mémorisent la douleur. En cas de mémorisation, la douleur va être anticipé.

Les réactions douloureuses sont plus intenses en cas d'expériences passées douloureuses avec des analgésiques inadaptés. (26,56)

Physiologie et retentissement de la douleur.

La douleur engendre des réactions hormonales, physiologiques et comportementales, le risque étant d'intensifier ces réponses hormonales et comportementales lors d'une sensation de douleur ultérieure.

Les symptômes physiologiques de la douleur sont l'essoufflement, l'hyperventilation, la tachycardie, l'augmentation de la température, et des problèmes psychiques tels que les cauchemars.

Les symptômes tels que pleurer, crier, gémir, froncer les sourcils, l'expression du visage, la spasticité de la mâchoire, sont des signaux pertinents chez quelqu'un qui éprouve de la douleur. L'augmentation du niveau de stress engendre la sécrétion de cortisone et les catécholamines qui accélèrent la détérioration des tissus, la rétention d'eau, la réduction des mouvements intestinaux et induisent des troubles de l'immunité et des réponses cardiovasculaires tels que la tachycardie, les symptômes abdominaux et l'asthme. Une étude a démontré que les expériences douloureuses pendant de longues périodes pouvaient provoquer des troubles mentaux. (59)

Il a été montré que certains paramètres comme la mémoire à court terme, le quotient intellectuel ou le comportement peuvent être influencés par la douleur. (26)

La douleur engendre l'inobservance

Les procédures nécessitant des aiguilles sont douloureuses. Les injections lors des vaccinations sont la source la plus courante de douleur chez l'enfant. Elles sont une source d'anxiété, non seulement pour l'enfant, mais aussi pour les parents et le personnel soignant. Les interventions analgésiques ne sont pas courantes pendant

la vaccination alors que les deux tiers des enfants ont peur des seringues et que un dixième ne se fait pas vacciner. Ainsi, la peur de la vaccination peut mener à une peur des aiguilles et par la suite une inobservance et un évitement des soins médicaux à l'âge adulte. L'EMLA, en réduisant la douleur liée à la vaccination peut permettre une meilleure adhésion à la vaccination. Ceci permettrait d'améliorer la proportion d'enfants respectant le calendrier vaccinal.

On estime à 25% la proportion d'adultes ayant peur des aiguilles et à 10% la population évitant les vaccins du fait d'une peur irrationnelle des aiguilles. Cette peur irrationnelle s'est, dans la grande majorité des cas, développée pendant l'enfance. Prendre en charge la douleur, c'est maintenir cette confiance indispensable entre soignants et soignés.(35)(30)

4.2 L'EMLA

Mécanisme d'action

Les anesthésiques locaux tels que la lidocaïne et la prilocaïne agissent par blocage non spécifique des canaux sodiques nécessaires à la dépolarisation des fibres nerveuses et à la transmission de l'information douloureuse. Chimiquement, ils sont constitués d'un cycle aromatique lié, par un pont amide ou ester, à une chaîne latérale variable. Ces ponts esters sont les cibles d'une hydrolyse métabolique par des estérases plasmatiques non spécifiques. Les composés avec pont amide, tels que la lidocaïne et la prilocaïne, sont habituellement plus stables, ont une demi-vie plus longue et leur métabolisme se fait par l'intermédiaire d'une N-déalkylation hépatique. En général, les anesthésiques locaux bloquent la conduction de l'influx

nerveux de façon plus efficace pour les petites fibres, telles que A δ et C (fibres nociceptives), ce qui explique qu'aux doses standards, la perception douloureuse est principalement affectée par rapport à la motricité ou aux autres modalités sensibles telles que la proprioception ou le toucher. Lors d'administration par voie transcutanée, l'absorption et la profondeur de l'anesthésie varient en fonction de la durée pendant laquelle la crème ou le patch est laissé sur la peau.(60)

L'EMLA est-il un mélange efficace sur la douleur lors de la vaccination ?

Deux études dans la littérature exposent l'inefficacité de l'EMLA

L'EMLA est connu pour anesthésier 5 mm d'épaisseur de la peau. Dans l'étude de Kikuta et al, pour les infirmières, les topiques agissent via leur effet placebo car ils engourdissent la peau mais n'agissent pas sur la douleur lors de l'infiltration du vaccin.(41)

Dans l'étude de Hansen et Sorenson (44), les enfants ont déclaré des degrés de douleur semblables immédiatement après la vaccination dans les deux groupes. Le jour après la vaccination, plus de la moitié des familles déclaraient vouloir utiliser à nouveau la crème dans les deux groupes. Basée sur ces résultats, l'étude conclut que l'utilisation de la crème EMLA comme un anesthésique local topique ne réduit pas la douleur . Il est à noter que cette étude était réalisée chez des enfants de 10 à 15 ans.

7 études prouvent l'efficacité de l'EMLA

- L'EMLA a montré son efficacité dans la prise en charge de la douleur lors de la vaccination (2 études).

Pour Jacobson et al., l'EMLA a montré son efficacité dans les procédures telles que les ponctions veineuses, les réservoirs de médicament sous-cutanée et les ponctions lombaires. (45)(17) Ce mélange a aussi démontré son efficacité dans le cadre de la vaccination sous-cutanée. Cependant, il peut prévenir la douleur, mais ne prévient pas la détresse et l'anxiété.

Pour Dutta et al., l'EMLA a montré son efficacité en pédiatrie pour la vaccination via des essais contrôlés doubles aveugles, qui ont utilisé des échelles objectives pour évaluer la douleur. (36)

- L'EMLA a une efficacité supérieure à un placebo (5 études).

Dans l'étude Halperin et al de 2000 (30), il existe une différence significative d'échelle de douleur dans le groupe EMLA par rapport au groupe placebo.

Dans l'étude de Taddio et al. de 1994(33), les résultats montraient une différence significative entre le groupe EMLA et le groupe placebo.

Dans l'étude de Cassidy et al. de 2001 (37), le groupe EMLA retrouve moins de douleur sur les quatre mesures de la douleur comparé au groupe placebo.

Dans l'analyse de la littérature de Taddio et al. réalisé en 2010, paru dans le Canadian Medical Association Journal (35), deux études non inclus dans notre revue compare l'EMLA à un placebo et se prononcent en faveur de l'EMLA. Il s'agit des études de Halperin et al. de 2002 et Uhari et al. de 1993. (34,57)

Efficacité de l'EMLA dépendante de l'enfant

Les topiques anesthésiques sont plus efficaces chez certains enfants. Les facteurs influençant cette efficacité sont son état d'anxiété, son âge, son tempérament et les variabilités génétiques. Ces éléments doivent être pris en compte lors de la prescription d'un topique anesthésique. (40) Pour Schechter et al., une utilisation sélective des anesthésiques topiques est recommandée pour les enfants qui sont particulièrement craintifs ou qui ont eu des expériences négatives dans le passé(38). De même, Pour Dilli et al. L'EMLA est à réserver aux enfants phobiques et anxieux. (19)

EMLA et interaction immunitaire

Les facteurs qui altèrent la réponse immunitaire des antigènes vaccinaux sont complexes ; introduire les antigènes conjointement lors de la même injection ou séparément peut modifier la réponse immunitaire. Les anesthésiques locaux comme la prilocaïne et la lidocaïne ont une activité antivirale. D'autre part, les topiques sont appliqués au niveau du site d'injection du vaccin. De ce fait, on a émis l'hypothèse d'une interférence entre le topique et l'efficacité du vaccin. Or, aucune étude n'a

retrouvé d'interaction entre les différents vaccins (DTP, coqueluche, haemophilus hépatite B et ROR) et la lidocaïne prilocaïne (30,34,35)

Ces données sont concordantes avec une étude réalisée chez l'adulte ne retrouvant pas d'interactions avec le BCG. (61)

Freins à l'utilisation de l'EMLA et sous-utilisation de l'EMLA

L'étude de Taddio et al de 2007 est une enquête réalisée auprès des pédiatres et des femmes multipares. On retrouve une minorité de pédiatres et mères utilisant des anesthésiques locaux topiques. (39) De même, selon la revue de Shah et al, seulement 1% des enfants vaccinés auraient préalablement été préparé par des interventions pharmacologiques visant à réduire la douleur quelle quel soit. (40) Pourquoi cette faible proportion ?

D'après Shah et al, les principales barrières identifiées par les médecins sont :

- le coût ;
- la difficulté pratique : délais d'application et d'efficacité longs, capacité des parents à appliquer le topique au bon moment, au bon endroit

D'après Parvez et al.(31), les principales barrières identifiées par les mères sont :

- l'idée d'une douleur tolérable ;
- une peur d'induire une incapacité à gérer la douleur ;
- une inquiétude vis à vis des effets secondaires.

Coût de l'EMLA

L'EMLA 5 grammes et deux adhésifs coûte 5,06€ et l'EMLA patch coûte 3,45€.(10)
Pour Jacobson et al, la crème est relativement coûteuse et son utilisation en routine augmenterait de façon spectaculaire le coût du programme vaccinal.(45)

Difficultés pratiques d'utilisation

Le délai d'action de l'EMLA est d'une heure. Ce délai pose des difficultés pratiques. (56) Dans l'étude de Taddio et al, les parents ont été interrogés sur les difficultés de mise en place de l'EMLA. 87 parents soit 90,6% des parents n'ont pas éprouvé de difficultés à mettre en place la crème. De plus, 84 parents soit 87,5% des parents ont affirmé avoir introduit l'application de l'EMLA dans leurs emplois du temps sans difficultés. Ces réponses concernant une population de patients recrutés dans une clinique de Toronto au Canada sous-entendaient l'absence de problèmes à intercaler l'EMLA dans une pratique ambulatoire. En effet, les parents n'ont eu aucune difficulté au niveau chronologique et logistique à appliquer l'EMLA avant de se présenter chez le médecin. A noter que quatre sujets soit 3,6% des patients inclus dans l'étude ont été exclus de l'analyse du fait d'une mauvaise application de l'EMLA. (33) Cette notion de difficultés d'utilisation des topiques locaux est aussi exprimée dans les études de Kikatu et al. Et Jacobson et al. rapportaient les freins organisationnels induits par l'utilisation des topiques tels que la mise en place au bon endroit et au bon moment par les parents.(41)(45). L'EMLA est maintenant commercialisé sous forme de patch. Cette forme permet de faciliter la pose et l'utilisation de l'EMLA. Les parents peuvent ainsi aisément apposer le patch à leur domicile avant la vaccination.

Des études ont cependant montré que les parents sont prêts à acheter et à appliquer au bon endroit et au bon moment le topique si on leurs explique. (35) En effet, à la différence des médecins, les parents n'identifient pas les mêmes freins à la sous-utilisation des topiques. Pour eux, la sous-utilisation des anesthésiques topiques est liée au manque de connaissance et d'information du médecin. Ils n'identifient pas le coût et la faisabilité comme un frein.(40) Cette notion de méconnaissance est mise en avant par Parvez et al. Dans cette étude, douze participantes sur quinze n'avaient pas connaissance de l'existence de topiques anesthésiques. (31)

Enfin, le doute sur la tolérance du traitement peut être identifié comme un frein à l'utilisation de l'EMLA. C'est la raison pour laquelle le paragraphe suivant traite des effets indésirables décrits dans la littérature. (40)

Effets indésirables de l'EMLA

La littérature ne rapporte pas beaucoup d'effets indésirables. La plupart des mères interrogées dans l'étude Parvez et al expliquent qu'elles utiliseront à l'avenir un topique lors de la vaccination si c'est sans danger et recommandé par leur médecin.(31)

Méthémoglobinémie

Il existe un risque d'augmentation du taux de méthémoglobines chez les nourrissons traités par dérivés de para-aminophénol. D'autre part, le produit de dégradation de la prilocaïne conduit à la méthémoglobine. Ainsi, du fait des risques d'interactions médicamenteuses, il n'est pas recommandé d'utiliser l'EMLA chez les enfants recevant des dérivés de para-aminophanol. (62) L'augmentation du taux de

méthémoglobine est liée à la perméabilité cutanée. Cette perméabilité est beaucoup plus importante chez les prématurés. Elle est liée à une disponibilité systémique augmentée dans ce groupe d'âge lors d'une administration transdermique et d'autre part, il existe une immaturité enzymatique qui entraîne une accumulation du produit non dégradé en amont avant plusieurs mois de vie. (60) Plusieurs études se sont néanmoins montrées rassurantes en terme de taux de méthémoglobinémie chez des nouveaux-nés après administration unique d'EMLA, avec des moyennes autour de 1-1,5%. (63)

Effets indésirables cutanés

Les topiques anesthésiques peuvent causer des réactions locales cutanées. Les plus courantes sont la pâleur et les démangeaisons. On remarque un changement de coloration de la peau chez 50% des enfants et de très rare cas de réactions cutanées. Existe-t-il des risques à l'utilisation répétées des topiques anesthésiques ? Des études chez les dialysés traités par lidocaïne prilocaïne à chaque hémodialyses n'ont pas relevés de sensibilisation. (64) Dans tous les cas, les réactions relevées pour les topiques de lidocaïne sont transitoires et se résolvent spontanément.(40)

Autres

Il faut respecter la posologie et ne pas dépasser les doses nécessaires. Un surdosage peut très rarement mener à des effets indésirables plus sévères comme une arythmie ou des difficultés respiratoires. (35)

4.3 Les autres méthodes antalgiques

Certaines interventions sont simples et sûres pour atténuer la douleur. Elles ne sont pas coûteuses et ne nécessitent pas beaucoup de temps. Enfin, elles n'ont pas d'effets secondaires. (26)

4.3.1 Le sucre et l'allaitement

- Le sucre :

L'instillation de solution sucrée per os pendant la vaccination permettrait le relargage d'opioïdes endogènes. Il a été montré que délivrer une petite quantité de sucre (glucose) pendant la vaccination permet de diminuer la douleur de 50% chez les nouveau-nés.(45)

Cependant pour Barr et al., cet effet antalgique est modéré après la période néonatale. En effet, dans son étude réalisée sur les nourrissons de deux à quatre mois, la douleur est réduite de 69% contre 83% dans le groupe contrôle. Et cette diminution est limitée à la période post-injection.(51) Les études sont mitigées sur l'âge limite d'efficacité des solutions sucrées. La plupart des études s'accordent sur l'efficacité du sucre avant 6 mois (56)(62). L'étude de Dilli et al. montre l'efficacité antalgique du sucre de 6 à 48 mois.(56) Pour les plus de 12 mois, des études complémentaires sont nécessaires.(65)(66)

Au total, les solutions sucrées sont peu coûteuses et simples à utiliser.

Pour les solutions sucrées, la dose optimale n'est pas connue. Une façon simple de les préparer est de dissoudre un cube de sucre dans 10ml d'eau. La dose est ensuite versée dans la bouche de l'enfant à l'aide d'une seringue.

Il est nécessaire d'instaurer la procédure 2 minutes avant l'injection. L'effet antalgique peut durer jusqu'à 10 minutes.(35)

- L'allaitement :

L'allaitement a également démontré son effet bénéfique lors de procédures douloureuses telles que les prises de sang et les vaccinations.(67)

L'allaitement présente de nombreux avantages comparés aux solutions sucrées. Il n'engendre pas un surcoût et ne nécessite pas de former les parents. De plus, l'allaitement est une combinaison de méthodes antalgiques (tenir l'enfant, le « peau à peau », la solution sucrée et le fait de téter). L'allaitement doit débuter avant et doit continuer après la vaccination, pendant quelques minutes après la dernière injection. Enfin, il n'y a pas d'effets indésirables rapportés dans la littérature.

Carbajal et al considèrent que la tétine et le sucre ensemble diminuent la douleur.(68) Mais donner du lait au biberon n'est pas considéré comme une alternative à l'allaitement et n'est pas une méthode antalgique. (69)(56)(67)(70)

Toutefois, la littérature est très controversée sur la supériorité de l'allaitement par rapport aux solutions sucrées. D'après Örs et al et Skogsdal et al, une solution sucrée à 25% ou 30% a un effet antalgique supérieur au lait maternel. (71,72) Au contraire, l'étude Codipietro et al. conclut à la supériorité de l'allaitement sur les solutions sucrées lors de la douleur provoquée par les dextros chez les nouveau-nés à terme.(73) Dans cette étude, les étiologies de cette différence sont expliquées par l'effet synergique de la relaxation et de la distraction, lié au contact peau à peau mère enfant, lors de l'allaitement. Au total, dans le cas d'un enfant allaité, les études s'accordent pour privilégier l'allaitement aux solutions sucrées.

4.3.2 L'influence de l'environnement

D'après l'étude de Kikuta et al réalisée auprès d'infirmières scolaires, l'absence de contrôle de l'environnement lors de la vaccination conduit à majorer l'anxiété. En effet, l'atmosphère lors de la vaccination peut entraîner du stress. Une pièce séparée, une chaise confortable, tous ces éléments peuvent aider à diminuer l'angoisse. Dans le cadre de la vaccination à l'école, les infirmières sont convaincues de l'effet bénéfique de voir les autres enfants se faire vacciner. « *Dans la réalité, ils attendent les uns derrière les autres sans voir ce qu'il se passe réellement.* » disent-elles. D'autre part, les instituteurs peuvent être un élément sur lequel s'appuyer pour apaiser les enfants. En effet, un visage familier tel que l'instituteur, les parents ou leurs amis peut aider. « *Dans la réalité c'est rarement le cas.* » ajoutent-elles. L'importance du cadre, lors de la vaccination, est identifiée par les infirmières, comme le premier facteur influant sur la douleur et le stress lors de la vaccination.(41) Ce cadre regroupe le milieu environnant, que ce soit la pièce, la disposition, le mobilier et les personnes environnantes. Dans cette même optique, Jacobson et al. montre l'importance de l'attitude des parents. (45) Au niveau de la gestuelle, Gonzalez et al. et Phillippe et al. insistent sur les bénéfices de faire tenir l'enfant dans ses bras par la mère. (74,75) Eland montre les effets bénéfiques des explications données à l'enfant avant la vaccination. (76) Il est aussi important d'expliquer et d'éduquer les enfants. Enfin, il ne faut pas dire que « *ça ne fait pas mal* ». En effet, mentir à l'enfant rompt la relation de confiance. (35)

L'éducation permet de limiter l'angoisse et favorise la compréhension du geste. (41)
L'académie américaine de pédiatrie, quant à elle, recommande de ne jamais menacer les enfants avec les injections. (77) Enfin, Shapiro a démontré les effets bénéfiques de l'empathie lors de la vaccination. (78)

4.3.3 La distraction

Les interventions psychologiques sont très courantes. La distraction est la méthode la plus utilisée (jouet, vidéos, décompte, parole, inspiration profonde etc.) (41) De nombreuses études dans la littérature révèlent l'efficacité de la distraction dans la prise en charge de la douleur.

Kerry et Lander ont randomisé 200 enfants pour des injections intramusculaires. Quatre groupes ont été étudiés : un avec distraction et suggestion, un avec distraction seule, un avec suggestion seule, le dernier était un groupe contrôle. La distraction avec ou sans suggestion a montré son efficacité dans cette étude. (79)
Gonzalez et al ont obtenu les mêmes résultats en recrutant 42 paires de parents et d'enfants. Ces paires ont été subdivisées en trois groupes : un utilisant la réassurance verbal, l'autre la distraction et le troisième était un groupe contrôle. (74)
Dans l'étude randomisée contrôlée en aveugle menée par French et al, il était demandé aux enfants dans le groupe distraction de souffler des bulles de savon. Une douleur moins élevée a été observée dans ce groupe. (80) Enfin, la revue critique de DeMore et Cohen incluant 15 études, identifiait la distraction comme une méthode analgésique efficace dans le cadre de la vaccination. (81)

La distraction effectuée par les parents peut être bénéfique comme délétère. En effet, plusieurs études ont relevé les effets néfastes du stress parental. Ce stress peut majorer la douleur et le stress des enfants. Ainsi, il est nécessaire de former les parents avant de les inclure dans le processus visant à diminuer la douleur. (82)(74)(35)

4.3.4 Les techniques d'injection

Les interventions physiques sont reconnues pour être efficaces. Les interventions physiques comprennent les méthodes d'injection du vaccin et les stimulations tactiles. Ces stimulations sont parfois réalisées spontanément par les enfants. (41)(28)

- **Les méthodes d'injection :**

- La marque du vaccin : la formulation pharmaceutique pour chaque marque est unique (le PH, les adjuvants, les excipients...). La littérature rapporte des seuils de douleur différents selon les marques de vaccin. Ainsi pour le ROR, cette revue de la littérature retrouve une douleur plus modérée pour le PRIORIX que pour les autres marques. (83)(84)
- La position de l'enfant : l'enfant en décubitus dorsal est plus stressé. Par conséquent, l'expérience de la vaccination est meilleure si l'enfant est assis, tenu par les parents. (85)(86).
- L'injection intramusculaire : plusieurs études ont montré que l'aspiration avant l'intramusculaire n'était pas indispensable. En effet, les

localisations de vaccination sont dénuées de gros vaisseaux sanguins.

D'autre part, l'injection rapide permet de minimiser la douleur. (86)

- L'ordre des vaccinations : une étude a démontré que l'ordre des vaccins influait sur la douleur. Cette étude met en évidence l'importance d'injecter le vaccin le plus douloureux en dernier (Prevnar et M-M-R-II). (87)

- **La stimulation tactile :**

Cette technique est basée sur la notion de compétition entre l'influx nerveux responsable de la douleur et celui responsable du toucher. Une étude incluant 66 enfants de quatre à six ans a montré l'efficacité analgésique du frottement de la peau à proximité du point d'injection avant et pendant la vaccination. A noter que frotter la peau au niveau de l'injection, à contrario n'est pas recommandé, car il y a un risque de majorer la réactogénicité du vaccin. (86)(88)(35)

4.3.5 L'hypnose

L'hypnose combine la suggestion avec un état profond de relaxation. Cette méthode a montré son efficacité dans la prise en charge de la douleur. L'étude de Kohen et al utilise l'hypnose dans la prise en charge de la douleur aiguë et chronique avec succès. Cette méthode requiert un soignant entraîné et une famille à l'écoute. (89)(45)

En conclusion, les solutions sucrées, l'allaitement, l'environnement, la distraction, les méthodes d'injection et l'hypnose ont un impact sur la douleur lors de la vaccination. Ces méthodes antalgiques non pharmacologiques ont été mises en évidence dans la revue de la littérature d'Uman et al. Cette revue concernait 28 essais randomisés ou quasi-randomisés. Elle analysait ces méthodes dans la prise en charge de la douleur des actes incluant l'utilisation d'aiguilles. Dans cette étude, la distraction, l'éducation, la suggestion et l'hypnose sont retrouvées comme des méthodes efficaces de prise en charge de la douleur.(90) De même, dans l'étude de Parvez et al, les participantes utilisent des méthodes non pharmacologiques pour gérer la douleur telles que la distraction, la récompense, l'allaitement ou tenir leur enfant.(31)

4.3.6 Les antalgiques per os

La douleur lors de la vaccination est parfois niée ou considérée comme futile. A contrario, la fièvre, élément mesurable et quantifiable, est prise en charge et traitée pharmacologiquement. Bien que les mères aient peur de sur-médiquer leurs enfants, elles ont l'intime conviction que les antalgiques per os tel que l'acétaminophène ou l'ibuprofène sont sans danger. (31) L'étude de Taddio et al. de 2007 réalisée auprès de pédiatres et de mères d'enfants vaccinés retrouve une forte proportion d'enfants soignés par des antalgiques per os prescrits par les pédiatres ou dans le cadre d'automédications par les mères. (39)

4.3.7 Les anesthésiques réfrigérants

Aux vues des études contradictoires et de l'absence de preuve dans la littérature, les anesthésiques réfrigérants ne sont pas recommandés dans la prise en charge de la douleur lors de la vaccination chez l'enfant.(45)

4.4 Association et comparaison des méthodes antalgiques (4.4)

4.4.1 Sucre, allaitement et EMLA

Même si la littérature ne permet pas de déterminer la supériorité de l'EMLA vis-à-vis du sucre et de l'allaitement, les études s'accordent pour conclure à un effet antalgique similaire de l'EMLA, du sucre et de l'allaitement, lors de la vaccination.

L'étude de Lindh et al. (27) montre la réaction vasovagale liée à la douleur de la vaccination et à la peur de la vaccination. Cette étude montre l'efficacité de l'EMLA et du sucre ensemble. Elle n'analyse pas de façon distincte l'effet antalgique de l'EMLA et du sucre. L'étude de Gupta et al (32) permet de conclure à une efficacité antalgique de l'EMLA et de l'allaitement conjointement. On peut supposer que l'EMLA et l'allaitement ont un effet synergique. Et d'autre part, on peut supposer que l'EMLA seul est plus efficace que le placebo. Mais du fait de l'absence de calcul de différence significative entre chaque groupe, il est impossible de l'affirmer. Dilli et al. (56) retrouve une efficacité de l'EMLA et du sucre pour les plus de 6 mois. Aucune différence significative n'est retrouvée entre le sucre et l'EMLA. D'autre part, l'étude Biran et al réalisée chez des prématurés lors de prises de sang montre une supériorité de l'association du sucre avec l'EMLA comparée au sucre seul, d'un point de vue antalgique.(24) A noter que cette étude a été réalisée lors de prises de sang.

4.4.2 Distraction et EMLA (4.4.2)

La littérature est donc unanime sur l'efficacité de la distraction dans la prise en charge de la douleur lors de la vaccination. En revanche, l'infériorité ou la supériorité de la distraction comparée à l'EMLA est plus controversée.

Pour Basiri-Moghadam et al.(26), l'EMLA semble diminuer la douleur lors de la vaccination. Cette diminution de la douleur est plus importante dans le groupe EMLA que dans le groupe hochet. Aucune différence significative n'est retrouvée 15 secondes après la vaccination. Dans l'étude de Cohen et al de 1997(91), les scores d'échelle de la douleur étaient significativement plus bas dans le groupe associant les topiques et la distraction comparé à la distraction seule.

Dans l'étude Cohen et al. de 1999 (43), la distraction réalisée par une infirmière entraînée a permis une réduction plus importante de la douleur que l'EMLA. Ainsi, cette étude suggère une supériorité de la distraction par rapport à l'EMLA.

Dans l'analyse de la littérature de Taddio et al. réalisée en 2010 (35), parue dans le Canadian Medical Association Journal, l'étude de Cohen et al. de 2006, comparant le topique à la distraction, ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes.(42) De même pour Alavi et al., il n'existe pas de différence significative entre l'EMLA et la distraction. Cette étude est effectuée chez des enfants avec une thalassémie dans le cadre de la pose de cathéters IV. (92)

4.4.3 Sucre et Distraction

Dans la littérature, on retrouve une étude comparant la prise de sucre et la distraction pendant la vaccination, qui ne montre pas de différence significative entre les deux.
(93)

Au total, sans pouvoir statuer sur la supériorité d'une méthode par rapport à une autre, nous pouvons avancer une efficacité antalgique similaire de ces méthodes. Le coût nul ou presque de l'allaitement, du sucre et de la distraction comparé à l'EMLA est un élément à prendre en compte.

4.4.4 Les stratégies de gestion de la douleur doivent être combinées les unes avec les autres

Dans l'étude Taddio et al de 2014 (28), les stratégies de gestion de la douleur coordonnées les unes avec les autres permettent de minimiser l'expérience douloureuse et désagréable liée à la vaccination.

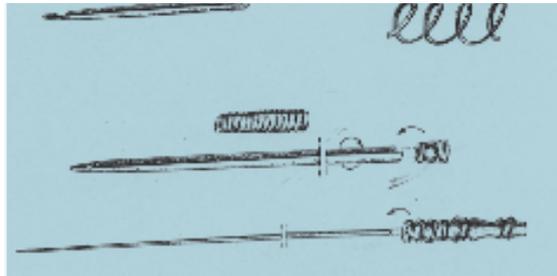
EN CONCLUSION

La douleur de l'enfant a depuis longtemps été sous-estimée et sous-évaluée. Cette douleur peut conduire à une inobservance du calendrier vaccinal et à fortiori à une crainte du monde médical à l'âge adulte. Ainsi, un acte anodin et récurrent comme la vaccination ne doit pas être banalisé. Dans cette optique, il semble nécessaire de prendre en charge la douleur lors de la vaccination. L'EMLA est une stratégie de prise en charge de cette douleur. La littérature se prononce en faveur d'une efficacité de l'EMLA dans le cadre de la vaccination. D'après plusieurs études, il ne semble pas y avoir d'interférence entre l'EMLA et la réponse immunitaire induite par le vaccin. Cependant, plusieurs freins existent à l'utilisation de l'EMLA en pratique ambulatoire. Pour les médecins, le coût de l'EMLA et ses difficultés d'utilisations ne permettent pas son utilisation en ville. A contrario, le coût et la faisabilité du traitement ne sont pas identifiés par les mères d'enfants vaccinés comme une barrière à l'utilisation du produit. Mais, les mères s'inquiètent d'induire une incapacité à gérer la douleur chez leurs enfants et des effets secondaires du produit. Concernant les effets secondaires, plusieurs études révèlent des effets indésirables négligeables de l'EMLA. Enfin, la littérature n'est pas unanime sur la supériorité de l'EMLA comparé à d'autres stratégies antalgiques telles que la distraction, le sucre et l'allaitement. La question de l'effet synergique de ces méthodes antalgiques associées les unes aux autres est posée sans réponse claire dans la littérature. Au total, notre revue de la littérature se prononce en faveur de l'utilisation d'EMLA lors de la vaccination, associée aux autres méthodes antalgiques. En effet, proposer l'EMLA aux parents, c'est penser à la douleur lors de la vaccination et à sa prise en charge.

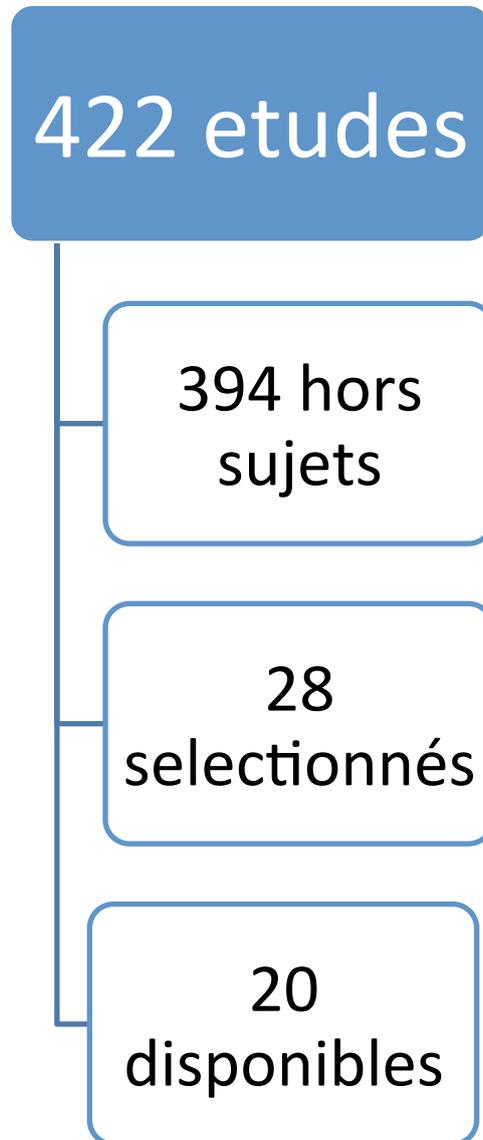
ANNEXES

Annexe 1 **Détail sur la fabrication des aiguilles creuses de Montbellet.**

On voit la pointe lisse avec son œil latéral, le manche de l'aiguille torsadé et fendu sur tout son long et le mandrin central faisant piston dans la pointe. Cette aiguille est assez proche de celles utilisées de nos jours pour la phacoémulsification.



Annexe 2. Diagramme de flux



Annexe 3. Consort 2010

Consolidated Standards of Reporting Trials. La première version en 1996 fut rédigée par le Groupe CONSORT, un panel d'experts en méthodologie des essais cliniques. Les objectifs du Consort était de standardiser le contenu des articles traitant des essais thérapeutiques randomisés en groupes parallèles. Cet outils permet ainsi une lecture critique des articles publiés (évaluer la fiabilité et la pertinence des résultats) et permet d'améliorer la méthodologie des essais cliniques



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

| Section/Topic | Item No | Checklist item |
|---|---------|---|
| Title and abstract | 1a | Identification as a randomised trial in the title |
| | 1b | Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts) |
| Introduction Background and objectives | 2a | Scientific background and explanation of rationale |
| | 2b | Specific objectives or hypotheses |
| Methods Trial design | 3a | Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio |
| | 3b | Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons |
| Participants | 4a | Eligibility criteria for participants |
| | 4b | Settings and locations where the data were collected |
| Interventions | 5 | The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered |
| Outcomes | 6a | Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed |
| | 6b | Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons |
| Sample size | 7a | How sample size was determined |
| | 7b | When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines |
| Randomisation: | | |
| Sequence generation | 8a | Method used to generate the random allocation sequence |
| | 8b | Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size) |
| Allocation concealment mechanism | 9 | Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned |
| Implementation | 10 | Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions |
| Blinding | 11a | If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how |
| | 11b | If relevant, description of the similarity of interventions |
| Statistical methods | 12a | Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes |

| | | |
|--|-----|---|
| | 12b | Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses |
| Results | | |
| Participant flow (a diagram is strongly recommended) | 13a | For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome |
| | 13b | For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons |
| Recruitment | 14a | Dates defining the periods of recruitment and follow-up |
| | 14b | Why the trial ended or was stopped |
| Baseline data | 15 | A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group |
| Numbers analysed | 16 | For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups |
| Outcomes and estimation | 17a | For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval) |
| | 17b | For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended |
| Ancillary analyses | 18 | Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory |
| Harms | 19 | All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms) |
| Discussion | | |
| Limitations | 20 | Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses |
| Generalisability | 21 | Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings |
| Interpretation | 22 | Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence |
| Other information | | |
| Registration | 23 | Registration number and name of trial registry |
| Protocol | 24 | Where the full trial protocol can be accessed, if available |
| Funding | 25 | Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders |

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

Annexe 4. Tableau comparatif des études

| Auteur, année, pays | Population étudiés | Type d'étude | Critère d'inclusion/ d'exclusion | Vaccin SC/IM ? | intervention | Critères de jugements | résultats | Pour Contr |
|--|---|---|--|------------------------|--|---|--|------------------------------------|
| From the mouth of babes... Anna Taddio et al, 2014, canada | Enfants de 4 à 14 ans. Ecole indépendante de Toronto. | qualitatif | | | | | -l'expérience de la vaccination - Les rôles de chacun des intervenants dans la prise en charge de la douleur -les conséquences de la gestion de la douleur. | Pour Comb Avec Autres Métho antalg |
| Comparison of EMLA cream with rattles..., 2014, M.B.Moghadam et al, Iran | N=50 Nourrissons de 4 mois | Quantitatif/ essais randomisé, simple aveugle, unicentrique | Participants volontaires, score de douleur inférieur à 3 avant l'injection, né à terme, pas d'utilisation d'antalgique dans les 48h avant. | Triple vaccin DTP ?/IM | Nourrissons filmés. Films visionnés pour évaluer le score de douleur. 2g d'EMLA vs hochet secoué de 30sec avant à 15sec après l'injection vs pas d'EMLA pas de hochet. | barème spécial de douleur face (1 : souriant, 2 : pas un geste du visage , 3 : regard effrayé 4 : fronçant les sourcils) corps (1 : mouvements naturels , 2 : calme et paisible , 3 : évite la douleur retire le membre 4 : agitation générale et mouvement de plusieurs membres 5: spasticité) pleurs (1: rire , 2 : ne pleure pas ; 3 : gémissant avec une faible voix , 4 : plus sévère que le début du cri) | Différence significative entre le groupe EMLA et le groupe contrôle 7.12+/-0.5 vs 8.67+/-0.77 p<0.001. Différence significative aussi entre EMLA et hochet. 7.12+/-0.5 vs 7.87+/-0.96 p=0.02. Pendant la vaccination. Pas de différence significative 15sec après. | pour |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|--|----------------------|--|---|---|---|
| Interventions to Reduce Pain during Vaccination in Infancy; 2009; Dilli and al ;Turquie | N=250 Enfants de 0 à 48 mois. Analyse réalisée sur 243. | Essai randomisé contrôlé, uni centrique | -enfants avec une maladie -né prématuré - ne tolérant pas les liquides per os -allergique à l'un des composants - pathologie neurologique | IM (N=203) SC (N=40) | -Allaitement : grande partie de l'aréole dans la bouche de l'enfant -solutions sucrées : 12% Glc dans seringues deux minutes avant l'injection -EMLA 1g sur la face latérale de la jambe ou sur le deltoïde 1 heure avant l'injection. | durée du cri réponse à la douleur -NIPS (Neonatal infant Pain scale) -CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) | Allaitement/pas d'allaitement : -NIPS= 3 vs 6 p=0.001. -durée du cri 20s vs 150s p=0.001. 6 à 12 mois Sucre/Emla/ contrôle : -durée du cri = 40s, 30s et 120s (p=0.001). -NIPS =3, 2 et 6 (p=0.001). -pas de différence significative entre le groupe sucre et EMLA (p=0.53 et 0.43) idem pr A > 12 mois. Seul FDR : distraction maternelle => probant dans l'analyse multivariée. P=0.02 OR=1.8 | Pour Effet Similaire Du sucre Et de L'allaitement |
| Randomized controlled trial of topical EMLA and breastfeeding for reducing pain during wDPT vaccination | N=90 NRS de plus de 3 mois | Quantitatif Essais randomisés contrôlés | Exclusion: anciens prématurés, anciens hypotrophes inférieurs au 10ème percentile ou avec un APGAR à 5min inférieur à 5, avec une pathologie neurologique ou avec un antécédent de chirurgie | | -N=30 groupe EMLA allaitement(EB) -N=30 EMLA +eau (EW) -N=30 Placebo +eau (PW) EMLA : 1 gramme d'EMLA était recouvert par du Tegaderm pendant 60mn et un stylo délimitait la zone d'apposition de l'emla Allaitement : débuté 2 minutes avant jusqu'à quelques minutes après. EAU : 2ml d'eau distillée était donnée per os 2mn avant la vaccination. | -la durée du cri après la vaccination -le délai de début du cri -MFCS (Modified neonatal Facial Coding Score) t=0 t=3mn | EB 59,31s EW 109,73s PW 158,37s P<0,05 durée de début du cri 2,4s EB 1,95s EW 1,5s PW P< 0,05. MFCS t=1mn EB=2,06 EW=4,23 PW=5,26 p<0,05 t=3 mn EB=0,4 EW=1,96 PW=4,13 P<0,05 t=0 EB=5,9 EW=6 PW=6 p>0,05 | Pour, Moins =allaitement |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|------------------|---|--|--|------|
| Lidocaïne-prilocaine patch decreases the pain associated ...; Halperin et al;2000;Canada | N=160 Nourrissons de plus de 12 mois. | Quantitatif/ essai randomisé, double aveugle, contrôlé unicentrique | Nourrissons en bonne santé Exclusion si maladie chronique, méthémoglobine congénitale ou idiopathique, si dermatique atopique active, blessure au point d'injection, ayant reçu des sulfamides, immunodéprimés, allergie au ROR ou à l'EMLA ou ayant reçu un antalgique durant les dernière 12H. | Sous cutané/ ROR | 1g D'EMLA Vs 1g de Placebo. 1 patch partie latérale de la cuisse et point de ponction veineux. Pendant 60 à 180mn. Enregistrement vidéo de 10 secondes avant à 2mn après la vaccination. Prise de sang après l'injection. | - ANTICORPS Ac anti-rubéole <8 UI/ml =négatifs. Ac anti-oreillon. <231 UE/ml=négatif. Ac anti-rougeole >120 =protecteur. - DOULEUR MBPS avant et après la vaccination. | - TAUX D'ANTICORPS après la vaccination Ac anti rubéole : 30.9 (24.7-38.6) dans groupe EMLA vs 29.5 (24.2-36.0) p>0.05 Ac anti-oreillon : 1116 (864-1442) dans le groupe EMLA vs 1138 (891-1454) p>0.05 Ac anti-rougeole : 688 (509-929) vs 803 (610-1057) dans groupe contrôle p>0.05 -DOULEUR Avant injection : 3.6 (3.1-4.0) vs 3.4 (3.0-3.8) p>0.05 Après injection : 6.6 (6.2-7) vs 7.1 (6.8-7.4) p>0.05 MBPS après-avant : 3.1 (2.7-3.5) vs 3.8 (3.3-4.2) p=0.043 | pour |
| Making vaccines more acceptable - methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines; Jacobson et al,2001,USA | PREMIERE PARTIE: N=150 de 15-18mois et 4-6 ans. DEUXIEME PARTIE : analyse de la littérature | PREMIERE PARTIE: Quantitatif monocentrique DEUXIEME PARTIE : qualitatif | PREMIERE PARTIE: Enfant se présentant pour soins primaires à la clinique mayo à Rochester pour des vaccinations | DTP hépatite B | PREMIERE PARTIE: Score par un observateur extérieur. Et par des infirmières. Divisé en deux phases : -de l'entrée de l'infirmière à avant l'injection -de l'injection à 5minutes après. DEUXIEME PARTIE : -Attitude soignants -Distraction -Hypnose -sucre -topique réfrigérants -EMLA | PREMIERE PARTIE: -GDS (Groningen Distress Scale) Avant et pendant après la vaccination 1. calme 2. Timide/nervieux 3. Stress sérieux 4. Stress sévère 5. panique -Analyse des FDR de stress | PREMIERE PARTIE: Avant Score>3 20.7% des 15-18mois 22% des 4-6 ans Pendant score>3 92.7% des 15-18 44.4% des 4-6ans P=0.0001 -Analyse des FDR Tranche d'âge 15-18mois Sensibilité de l'enfant p<0.001 Conviction des bénéfices vaccins p<0.007 Tranche d'âge 4-6ans Abs d'explication sur le vaccin p=0.001 Prédiction des parents sur le déroulement de la vaccination<0.001 Stress lors d'une visite récente p=0.002 | Pour |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------------|
| Practices and perception s regarding pain and pain managem ent during routine childhood immunizati ons, 2011, Canada | N=10 infirmières en santé publique à Toronto vaccinant des enfants de 0 à 18 ans | qualitatif | Focus groupe à l'aide d'un guide d'entretien semi-dirigé | | | | -Les facteurs environnementaux et méthodologiques -Efficacité des différentes interventions analgésiques - Les perceptions relatives à douleur et à la peur | CONT |
| Titre auteur année pays | | | | | | | | |
| Reducing the pain of childhood vaccination : an evidence-based clinical practice guideline; 2010;Taddio et al;Canada | 71 essais randomisés ou quasi-randomisés incluant 8050 enfants | Qualitative/ revue systématique de la littérature. | Essais randomisés ou quasi randomisés | | | | - Méthodes spécifiques aux nourrissons : -Allaitement - Laitement sucrées - Méthodes d'injection marque du vaccin, position de l'enfant, injection IM rapide, ordre des vaccin, stimulation tactile - Méthode incluant la participation des parents - Intervention psychologique - Topiques : EMLA (lidocaïne prilocaïne) AMETOP (amethocaïne) MAXILENE (liposomal lidocaïne) | Pour =allait =sucr =distr |
| Mother belief about analgesia during childhood | 15 entretiens semi-structurés de mères | Qualitative | | | | | - les attitudes envers la douleur causée par la vaccination - la | pour |

| | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|---|--|--------|--|--|--|---|
| immunization Parvez et al; 2010;Canada | | | | | | | prise en charge de cette douleur - les médecins à titre de sources d'information. | |
| Use of lidocaine prilocaine cream for vaccination pain in infants; Taddio et al;1994;Canada | 96 nourrissons de 4 et 6 mois | Quantitatif Essai randomisé, double aveugle contrôlé | Exclusion : enfants fébriles, Malades, sous antalgiques il y a moins de 4h ou sensibles aux anesthésiques locaux. | DTP/IM | -Application 2,5g EMLA ou placebo 60 mn avant le RDV -délimitation zone d'application de la crème lors du retrait de celle-ci. -injection de 0,5ml de DTP de 2° à 8° -enregistrement sur camera. | -MBPS avant et après vaccination -la durée du premier cri -la période écoulé avant le début du cri -la durée totale du cri | La MBSP avant-après EMLA=5 MBPS placebo=6 (P=0,001) durée du premier cri EMLA =4,7s placebo=6s (p=0,073) temps écoulé avant le début du cri EMLA=3s placebo=2,5s (p= 0,0004) durée total cri EMLA=31,2s placebo=35,4s (P=0,027) | pour |
| EMLA cream and Oral glucose for immunization pain in 3 month old infant; Viveca et al;2003;Suisse; | 90 nourrissons de 3 mois | Quantitative, essai randomisé | Né à terme, pd de naissance normal, pas de soins particulier nécessaires | DTP/IM | 1g d'EMLA ou de placebo sur région latérale de cuisse droite pd 1 heure. Enregistrement de l'ECG. Enregistrement vidéo Enregistrements scindé en 3 : - période de base : 3min avant l'injection - Instillation de 1ml de sucre ou d'eau - Injection IM 0.5ml d'infanrix jusqu'à l'apaisement du NRS | ECG. Calcul de la Fréquence cardiaque. - Pd 45 sec du milieu de la séquence de base - 45 sec avant l'injection - 45sec après l'injection Analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque - Puissance totale - Puissance des basses fréquences - Puissances des hautes fréquences ⇒ Analyse logarithmique MBPS de 0-10sec MBPS de 11 à 20 sec MBPS de base soustrait aux deux scores précédents | Fréquence cardiaque abaissée dans groupe EMLA-glucose de façon significative. Puissance des Hautes Fréquences p>0.05 Intervalle RR placebo=1.9 EMLA=0.6 p=0.03 Aire polygone >0.017s2 placebo 10/44 EMLA 1/43. P=0.007. MBPS 0-10s* 5.5+/-2 groupe glucose EMLA 7.7+/-1.7 groupe placebo 11-20s* 5.4+/-2.4 EMLA-Sucre 6.8+/-2.2 Placebo MBPS(0-10) – MBPS de base* 3.6+/-2.1 EMLA-Sucre 5.9+/-1.7 placebo MBPS(11-20s)-MBPS=0s* 3.5+/-2.3 EMLA-Sucre 5+/-2.3 placebo *p<0.05 | Pour Etudier Avec Sucre =>efficacy Synergie |
| Use of eutectic mixture of local anesthetics in children;Duttta;1999;Inde | | | L'EMLA a montré son efficacité en pédiatrie pour la vaccination via des essais contrôlés doubles aveugles, qui ont utilisé des échelles objectives pour évaluer la douleur. (0,5 à 1 gramme, appliqué 1 heure avant la procédure) Effets secondaires locaux : rares seul effet secondaire systémique : méthémoglobinémie chez les jeunes nourrissons. La littérature a des idées contradictoires pour l'EMLA chez les nouveaux nés. | | | | | pour |
| Comparative study of distraction | | | N=39 élèves période de 6 mois. grande anxiété mais détresse modérée et une douleur modérée. distraction (par une infirmière entraînée) a permis une réduction plus | | | | | contre |

| | | | | |
|--|--|--|---|-----------------|
| versus topical anesthesia for pediatric pain management during immunizations;Cohen et al.;1999;Etat-unis | | | importante du stress et la douleur que l'EMLA ou les soins de base. Les cotes de satisfaction ont suggéré que les enfants préféraient les traitements aux soins de base, alors que les infirmières ont apprécié les différentes méthodes. Enfin, la distraction était plus économique que l'EMLA | |
| [The EMLA cream versus placebo in MMR vaccination of older children in general practice];Hansen et Sorensen; 1993;Dane marque | | | Etude randomisée, en double aveugle contre placebo. N=117 enfants de 10 à 15 ans (EMLA 58, placebo 59). Méthode : traitement d'au moins 60 minutes Résultats : degrés de douleur semblable immédiatement après la vaccination dans les deux groupes. A J1 59% des familles déclaraient vouloir utiliser à nouveau la crème. pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes à cet égard. Conclusion : l'utilisation de la crème EMLA comme un anesthésique local topique ne réduit pas l'expérience de la douleur dans le cadre de l'administration du ROR chez les enfants plus âgés. | contre |
| A randomized double-blind, placebo-controlled trial of the EMLA patch for the reduction of pain (...);Cassidy et al;2001;Norvège | | | N=161 enfants (4-6 ans) EMLA n = 83 placebo n = 78 Vaccin : DTP Multicentrique : 5 villes et 5 milieux ruraux ont été randomisés. Critère de jugement principal : - auto-évaluation de l'enfant sur l'échelle des visages - EVA - hétéro-évaluation de l'enfant par les parents. Auto-évaluation de leur anxiété par les parents. Résultats : EMLA moins de douleur sur les quatre mesures de la douleur vs placebo. placebo 43% avec échelles de douleurs significatives vs 17% dans le groupe EMLA. | pour |
| Pain reduction during pediatric immunizations: evidence-based review and recommendations;Schechter et al;2007;Etat-Unis | | | Localisation : antéro-latérale de la cuisse A <18 mois / deltoïde A > 36 mois. Zone ventrogluteale est la plus appropriée pour tous les groupes d'âge. Caractéristique de l'aiguille : Les aiguilles plus longues sont habituellement associées à moins de douleur et moins de réaction locale. Attitude des parents pd l'acte : le comportement des parents influence la douleur de l'enfant Distraction : efficacité est démontrée dans la littérature. Solutions sucrées : réduisent la douleur de façon fiable chez les enfants <6 mois Anesthésiques topiques : Utilisation sélective (enfants qui sont particulièrement craintifs ou avec expériences négatives dans le passé). | oui pour craint |
| Routine immunization practices: use of topical anesthetics and oral analgesics; Taddio et al.;2007;C | | | Objectif : évaluer l'utilisation d'analgésiques pendant la vaccination des enfants. Patients et méthodes: Enquête des pédiatres et des femmes multipares. 2 phases de vaccination: 1- injection (piqûre d'aiguille et l'administration du vaccin) 2- après l'injection (heures à quelques jours après la vaccination) RÉSULTATS: 195 pédiatres éligibles, 140 (72%) ont répondu. 1- Pendant l'injection : | pour |

| | | | | |
|-------|--|--|---|--|
| anada | | | <p>Anesthésiques locaux lidocaïne-prilocaïne et tétracaïne : 12% et 2% de la pratique Ibuprofène et acétaminophène : 81% et 46%</p> <p>2- Après l'injection : Acétaminophène et ibuprofène : 89% et 56% des pratiques. 257 mères admissibles, 200 (78%) ont participé.</p> <p>1- Pendant l'injection : analgésiques ont été utilisés dans 25% des vaccinations (acétaminophène [87%], l'ibuprofène [7%], la prilocaïne et la lidocaïne [6%]).</p> <p>2- Après l'injection : analgésique utilisés dans 33% des cas (acétaminophène [86%] et l'ibuprofène [14%]).</p> <p>CONCLUSION: Une minorité de pédiatres et mères utilisent des anesthésiques locaux topiques en dépit de preuves pour soutenir leur utilisation.</p> | |
| | | | | |

BIBLIOGRAPHIE

1. Bazin hervé. Histoire des vaccinations; 2008 (John Libbey Eurotext,).
2. Patrick BERCHE. Une histoire de microbes [Internet]. John Libbey Eurotext. 300 p.(médecine sciences/ Sélection).
3. Edward Jenner. An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae: A Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox. 1798.
4. Théodoridès jean; L'importante contribution des vétérinaires lyonnais du XIXe siècle à la microbiologie et à la pathologie infectieuse; Sciences et techniques en Poitou-Charentes: actes du 111. Congrès National des Sociétés Savantes, Poitiers 1986. 1986.
5. Jean-Claude Lemoine, Léon Vachet, Pierre Victor Galtier, Georges Viennot-Bourgin, Alphonse Georges, Pierre Moinot. Officier Du Mérite Agricole. general books. 2010.
6. Dr Adrien Loir. A l'ombre de Pasteur : Souvenirs personnels. 1938.
7. Alvin Powell. John Enders' Breakthrough Led to Polio Vaccine. the Harvard university gazette. 1998 Oct 8
8. Julien Wyplosz. Qui a inventé l'aiguille creuse ? Rev Prat 2003 53
9. Nicolas Tourneur. un anesthésique venu du nord. 2013.
10. Dictionnaire Vidal. 89ème édition. 2013.
11. Frey B, Kehrer B. Toxic methaemoglobin concentrations in premature infants after application of a prilocaine-containing cream and peridural prilocaine. Eur J Pediatr. 1999 Oct;158(10):785–8.
12. Hahn I-H, Hoffman RS, Nelson LS. EMLA-induced methemoglobinemia and systemic topical anesthetic toxicity. J Emerg Med. 2004 Jan;26(1):85–8.
13. Ehrenström Reiz GM, Reiz SL. EMLA--a eutectic mixture of local anaesthetics for topical anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 1982 Dec;26(6):596–8.
14. Raveh T, Weinberg A, Sibirsky O, Caspi R, Alfie M, Moor EV, et al. Efficacy of the topical anesthetic cream, EMLA, in alleviating both needle insertion and injection pain. Ann Plast Surg. 1995 Dec;35(6):576–9.

15. Slator R, Goodacre TE. EMLA cream on the ears--is it effective? A prospective, randomised controlled trial of the efficacy of topical anaesthetic cream in reducing the pain of local anaesthetic infiltration for prominent ear correction. *Br J Plast Surg*. 1995 Apr;48(3):150–3.
16. Nott MR, Peacock JL. EMLA and venepuncture. *J R Soc Med*. 1995 Nov;88(11):664.
17. Halperin DL, Koren G, Attias D, Pellegrini E, Greenberg ML, Wyss M. Topical skin anesthesia for venous, subcutaneous drug reservoir and lumbar punctures in children. *Pediatrics*. 1989 Aug;84(2):281–4.
18. Halperin DL, Koren G, Attias D, Pellegrini E, Greenberg ML, Wyss M. Topical skin anesthesia for venous, subcutaneous drug reservoir and lumbar punctures in children. *Pediatrics*. 1989 Aug;84(2):281–4.
19. De Waard-van der Spek FB, Oranje AP, Lillieborg S, Hop WC, Stolz E. Treatment of molluscum contagiosum using a lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for analgesia. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Oct;23(4 Pt 1):685–8.
20. Juhlin L, Evers H, Broberg F. A lidocaine-prilocaine cream for superficial skin surgery and painful lesions. *Acta Derm Venereol*. 1980;60(6):544–6.
21. Cassinello F, Martín-Celemín R, Herrero E, Palencia J, de Stefano J, Pérez-Gallardo A. [Efficacy of the EMLA cream in the reduction of pain caused by venipuncture in children premedicated with oral midazolam]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1995 Nov;42(9):360–3.
22. Robieux IC, Kumar R, Rhadakrishnan S, Koren G. The feasibility of using EMLA (eutectic mixture of local anaesthetics) cream in pediatric outpatient clinics. *Can J Hosp Pharm*. 1990 Oct;43(5):235–6, xxxii.
23. Gourrier E, Karoubi P, el Hanache A, Merbouche S, Mouchnino G, Dhabhi S, et al. [Use of EMLA cream in premature and full-term newborn infants. Study of efficacy and tolerance]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 1995 Nov;2(11):1041–6.
24. Biran V, Gourrier E, Cimerman P, Walter-Nicolet E, Mitanchez D, Carbajal R. Analgesic effects of EMLA cream and oral sucrose during venipuncture in preterm infants. *Pediatrics*. 2011 Jul;128(1):e63–70.
25. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al., CONSORT. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg Lond Engl*. 2012;10(1):28–55.
26. Basiri-Moghadam M, Kianmehr M, Pasban-Noghabi S, Basiri-Moghadam K. Comparison of EMLA cream with rattles on reducing immunization pain in four months infants. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2014 Aug;64(8):874–8.

27. Lindh V, Wiklund U, Blomquist HK, Håkansson S. EMLA cream and oral glucose for immunization pain in 3-month-old infants. *Pain*. 2003 Jul;104(1-2):381–8.
28. Taddio A, Ilersich AF, Ilersich AN, Wells J. From the mouth of babes: Getting vaccinated doesn't have to hurt. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale AMMI Can*. 2014 Jul;25(4):196–200.
29. Dilli D, Küçük IG, Dallar Y. Interventions to reduce pain during vaccination in infancy. *J Pediatr*. 2009 Mar;154(3):385–90.
30. Halperin SA, McGrath P, Smith B, Houston T. Lidocaine-prilocaine patch decreases the pain associated with the subcutaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine but does not adversely affect the antibody response. *J Pediatr*. 2000 Jun;136(6):789–94.
31. Parvez E, Stinson J, Boon H, Goldman J, Shah V, Taddio A. Mothers' beliefs about analgesia during childhood immunization. *Paediatr Child Health*. 2010 May;15(5):289–93.
32. Gupta NK, Upadhyay A, Agarwal A, Goswami G, Kumar J, Sreenivas V. Randomized controlled trial of topical EMLA and breastfeeding for reducing pain during wDPT vaccination. *Eur J Pediatr*. 2013 Nov;172(11):1527–33.
33. Taddio A, Nulman I, Goldbach M, Ipp M, Koren G. Use of lidocaine-prilocaine cream for vaccination pain in infants. *J Pediatr*. 1994 Apr;124(4):643–8.
34. Halperin BA, Halperin SA, McGrath P, Smith B, Houston T. Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 May;21(5):399–405.
35. Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chambers C, Dubey V, Halperin S, et al. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Médicale Can*. 2010 Dec 14;182(18):E843–55.
36. Dutta S. Use of eutectic mixture of local anesthetics in children. *Indian J Pediatr*. 1999 Oct;66(5):707–15.
37. Cassidy KL, Reid GJ, McGrath PJ, Smith DJ, Brown TL, Finley GA. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of the EMLA patch for the reduction of pain associated with intramuscular injection in four to six-year-old children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2001 Nov;90(11):1329–36.
38. Schechter NL, Zempsky WT, Cohen LL, McGrath PJ, McMurtry CM, Bright NS. Pain reduction during pediatric immunizations: evidence-based review and recommendations. *Pediatrics*. 2007 May;119(5):e1184–98.

39. Taddio A, Manley J, Potash L, Ipp M, Sgro M, Shah V. Routine immunization practices: use of topical anesthetics and oral analgesics. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):e637–43.
40. Shah V, Taddio A, Rieder MJ, HELPinKIDS Team. Effectiveness and tolerability of pharmacologic and combined interventions for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review and meta-analyses. *Clin Ther*. 2009;31 Suppl 2:S104–51.
41. Kikuta A, Gardezi F, Dubey V, Taddio A. Practices and perceptions regarding pain and pain management during routine childhood immunizations: Findings from a focus-group study with nurses working at Toronto Public Health, Ontario. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale AMMI Can*. 2011;22(2):43–8.
42. Cohen LL, Bernard RS, McClellan CB, Piazza-Waggoner C, Taylor BK, MacLaren JE. Topical Anesthesia Versus Distraction for Infants' Immunization Distress: Evaluation With 6-Month Follow-Up. *Child Health Care*. 2006 Jun;35(2):103–21.
43. Cohen LL, Blount RL, Cohen RJ, Schaen ER, Zaff JF. Comparative study of distraction versus topical anesthesia for pediatric pain management during immunizations. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. 1999 Nov;18(6):591–8.
44. Hansen BW, Sørensen PV. [The EMLA cream versus placebo in MMR vaccination of older children in general practice]. *Ugeskr Laeger*. 1993 Jul 19;155(29):2263–5.
45. Jacobson RM, Swan A, Adegbenro A, Ludington SL, Wollan PC, Poland GA, et al. Making vaccines more acceptable--methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines. *Vaccine*. 2001 Mar 21;19(17-19):2418–27.
46. Cohen Ariel, Belmatoug nadia. *Coeur et médecine interne. partie I: Méthode diagnostiques Explorations non invasives*. 2002. (estem; vol. tome 1).
47. Porter FL, Porges SW, Marshall RE. Newborn pain cries and vagal tone: parallel changes in response to circumcision. *Child Dev*. 1988 Apr;59(2):495–505.
48. Lindh V, Wiklund U, Håkansson S. Heel lancing in term new-born infants: an evaluation of pain by frequency domain analysis of heart rate variability. *Pain*. 1999 Mar;80(1-2):143–8.
49. Otzenberger H, Gronfier C, Simon C, Charloux A, Ehrhart J, Piquard F, et al. Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol*. 1998 Sep;275(3 Pt 2):H946–50.

50. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001 Nov;48(11):1342–7.
51. Barr RG, Young SN, Wright JH, Cassidy KL, Hendricks L, Bedard Y, et al. “Sucrose analgesia” and diphtheria-tetanus-pertussis immunizations at 2 and 4 months. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* 1995 Aug;16(4):220–5.
52. Lewindon PJ, Harkness L, Lewindon N. Randomised controlled trial of sucrose by mouth for the relief of infant crying after immunisation. *Arch Dis Child.* 1998 May;78(5):453–6.
53. Ramenghi LA, Webb AV, Shevlin PM, Green M, Evans DJ, Levene MI. Intra-oral administration of sweet-tasting substances and infants’ crying response to immunization: a randomized, placebo-controlled trial. *Biol Neonate.* 2002;81(3):163–9.
54. Mohan CG, Risucci DA, Casimir M, Gulrajani-LaCorte M. Comparison of analgesics in ameliorating the pain of circumcision. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 1998 Feb;18(1):13–9.
55. Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics.* 1996 Nov;98(5):925–30.
56. Dilli D, Küçük IG, Dallar Y. Interventions to reduce pain during vaccination in infancy. *J Pediatr.* 2009 Mar;154(3):385–90.
57. Uhari M. A eutectic mixture of lidocaine and prilocaine for alleviating vaccination pain in infants. *Pediatrics.* 1993 Nov;92(5):719–21.
58. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. *Br J Anaesth.* 1990 Feb;64(2):173–7.
59. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med.* 1987 Nov 19;317(21):1321–9.
60. M. Diezi, Lausanne. Utilisation d’EMLA® (lidocaïne/prilocaïne) de façon routinière lors de vaccinations chez l’enfant: anodin? *Paediatrica.* 2009;20(4).
61. Dohlwitz A, Hellenberg L, Svedmyr J, Tober L, Wigertz A. No negative influence of EMLA application prior to BCG vaccination. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1998 Apr;87(4):480–1.
62. Taddio A, Nulman I, Goldbach M, Ipp M, Koren G. Use of lidocaine-prilocaine cream for vaccination pain in infants. *J Pediatr.* 1994 Apr;124(4):643–8.

63. Brisman M, Ljung BM, Otterbom I, Larsson LE, Andréasson SE. Methaemoglobin formation after the use of EMLA cream in term neonates. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1998 Nov;87(11):1191–4.
64. Wehle B, Björnström M, Cedgård M, Danielsson K, Ekernäs A, Gutierrez A, et al. Repeated application of EMLA cream 5% for the alleviation of cannulation pain in haemodialysis. *Scand J Urol Nephrol*. 1989;23(4):299–302.
65. Stevens B, Taddio A, Ohlsson A, Einarson T. The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates--a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1997 Aug;86(8):837–42.
66. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD001069.
67. Efe E, Ozer ZC. The use of breast-feeding for pain relief during neonatal immunization injections. *Appl Nurs Res ANR*. 2007 Feb;20(1):10–6.
68. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ*. 1999 Nov 27;319(7222):1393–7.
69. Shah PS, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breastmilk to alleviate procedural pain in neonates: a systematic review. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. 2007 Jun;2(2):74–82.
70. Abdel Razek A, Az El-Dein N. Effect of breast-feeding on pain relief during infant immunization injections. *Int J Nurs Pract*. 2009 Apr;15(2):99–104.
71. Ors R, Ozek E, Baysoy G, Cebeci D, Bilgen H, Türküner M, et al. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. *Eur J Pediatr*. 1999 Jan;158(1):63–6.
72. Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1997 Feb;86(2):217–20.
73. Codipietro L, Ceccarelli M, Ponzzone A. Breastfeeding or oral sucrose solution in term neonates receiving heel lance: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):e716–21.
74. Gonzalez JC, Routh DK, Armstrong FD. Effects of maternal distraction versus reassurance on children's reactions to injections. *J Pediatr Psychol*. 1993 Oct;18(5):593–604.
75. Phillips RM, Chantry CJ, Gallagher MP. Analgesic effects of breast-feeding or pacifier use with maternal holding in term infants. *Ambul Pediatr Off J Ambul Pediatr Assoc*. 2005 Dec;5(6):359–64.

76. Eland JM. Minimizing pain associated with prekindergarten intramuscular injections. *Issues Compr Pediatr Nurs*. 1981 Dec;5(5-6):361–72.
77. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; David W. Kimberlin, MD, FAAP; Michael T. Brady, MD, FAAP; Mary Anne Jackson, MD, FAAP; Sarah S. Long, MD, FAAP. Report of the committee on infectious diseases: Active and passive immunization. 30eme édition. 2015. 1-107 p. (Red Book).
78. Shapiro AH. Behavior of Kibbutz and urban children receiving an injection. *Psychophysiology*. 1975 Jan;12(1):79–82.
79. Fowler-Kerry S, Lander JR. Management of injection pain in children. *Pain*. 1987 Aug;30(2):169–75.
80. French GM, Painter EC, Coury DL. Blowing away shot pain: a technique for pain management during immunization. *Pediatrics*. 1994 Mar;93(3):384–8.
81. Melissa DeMore, Lindsey L. Cohen. *Distraction for Pediatric Immunization Pain: A Critical Review* - Springer. 2005 Dec;12:281–91.
82. Cohen LL, MacLaren JE, Fortson BL, Friedman A, DeMore M, Lim CS, et al. Randomized clinical trial of distraction for infant immunization pain. *Pain*. 2006 Nov;125(1-2):165–71.
83. Ipp M, Cohen E, Goldbach M, Macarthur C. Effect of choice of measles-mumps-rubella vaccine on immediate vaccination pain in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Apr;158(4):323–6.
84. Knutsson N, Jansson U-B, Alm B. Immediate injection pain in infants aged 18 months during vaccination against measles, mumps and rubella with either Priorix or MMR-II. *Vaccine*. 2006 Jul 26;24(31-32):5800–5.
85. Ipp M, Taddio A, Goldbach M, Ben David S, Stevens B, Koren G. Effects of age, gender and holding on pain response during infant immunization. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin*. 2004;11(1):e2–7.
86. Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, Kikuta A, Shah V, HELPinKIDS Team. Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2009;31 Suppl 2:S48–76.
87. Ipp M, Parkin PC, Lear N, Goldbach M, Taddio A. Order of vaccine injection and infant pain response. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 May;163(5):469–72.
88. Sparks L. Taking the “ouch” out of injections for children. Using distraction to decrease pain. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2001 Apr;26(2):72–8.

89. Kohen DP, Olness KN, Colwell SO, Heimel A. The use of relaxation-mental imagery (self-hypnosis) in the management of 505 pediatric behavioral encounters. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. 1984 Feb;5(1):21–5.
90. Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, Kisely S. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005179.
91. Cohen Reis E, Holubkov R. Vapocoolant spray is equally effective as EMLA cream in reducing immunization pain in school-aged children. *Pediatrics*. 1997 Dec;100(6):E5.
92. Alavi A, Zargham A, Abed yazdan Z, Namnabat M. Comparative study of distraction and EMLA cream (EMLA) on pain intensity IV catheters in children with Thalassemia 12-5 years. *Univ Med Sci*. 2005;7:9–15.
93. Ali S, Taavoni S, Haghani H, NeisaniSamani L. Comparison of the Effect of Breast Sucking with Being in the Mother's Hug on Pain Relieving during Immunization Injection. *J Babol Unive Med Sci*. 2009;(11):32–7.