

Mise au point

## La sensibilité olfactive du nouveau-né prématuré

### The olfactory sensitivity of the premature newborn

L. Marlier<sup>a,\*</sup>, C. Gaugler<sup>b,c</sup>, D. Astruc<sup>b</sup>, J. Messer<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centre national de la recherche scientifique, centre d'études de physiologie appliquée, UPS 858 du CNRS, 21, rue Becquerel, 67087 Strasbourg cedex, France

<sup>b</sup> Service de pédiatrie-II, CHRU de Hautepierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

<sup>c</sup> Service de pédiatrie, hôpital Le Parc, hôpitaux civils de Colmar, 46, rue de Stauffen, 68000 Colmar, France

Reçu le 29 mai 2006 ; accepté le 5 septembre 2006

Disponible sur internet le 12 octobre 2006

#### Résumé

Ce texte passe en revue les principales données relatives à l'organisation structurale et fonctionnelle de la perception olfactive chez l'enfant prématuré. Les systèmes chimiorécepteurs (olfactif principal, trigéminal, voméronasal et terminal) se développent selon des chronologies variables mais tous très précocement au cours de l'ontogenèse. Le nouveau-né prématuré, même très immature, se montre réactif à une large palette de stimulations olfactives. Il se montre apte à différencier des odeurs de qualité et d'intensité différentes, à mémoriser des stimulations auxquelles il est exposé de façon récurrente, et à catégoriser les odeurs selon leur valence hédonique. Un inventaire des stimulations olfactives auxquelles l'enfant prématuré en incubateur est potentiellement exposé est tenté. Des essais d'utilisation d'odeurs agréables et familières pour atténuer les épisodes d'agitation et la détresse de séparation d'avec la mère, pour favoriser le développement de la prise alimentaire, pour améliorer l'acceptabilité des médicaments, ou encore pour réduire l'instabilité respiratoire de l'enfant prématuré, sont décrits. Une attention plus soutenue aux caractéristiques olfactives de l'atmosphère régnant dans l'incubateur permettrait d'améliorer le bien-être, la santé et le développement du nouveau-né prématuré.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

This document reviews the main data relating to the structural and functional organisation of olfactory perception in the premature newborn. The chemoreceptive systems (main olfactory, trigeminal, vomeronasal and terminal systems) develop in different chronological orders but quite at very early stage during ontogeny. The premature newborn, despite being immature, has been shown to react to a wide variety of olfactory stimuli. Moreover, the infant seems capable of distinguishing odours of different qualities and intensities, memorising stimuli to which he is regularly exposed to, and categorising different odours based on their hedonic valence. An inventory of the olfactory stimuli to which the infant is regularly exposed to in the incubator is carried out. Several attempts to use pleasant and familiar odours to reduce stress due to separation of the infant from its mother, to promote oral feeding, to make medical procedures more acceptable, and more so, to reduce the respiratory instability of the premature infant, are described. If sustained attention is directed to the olfactory characteristics dwelling inside the incubator, the well-being, health and development of the premature newborn could be improved.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Odorat ; Prématurité ; Nouveau-né ; Incubateur ; Adaptation néonatale

*Keywords* : Olfaction; Infant, premature; Infant, newborn; Incubators, infant; Fetal development; Neonatal adaptation

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [luc.marlier@c-strasbourg.fr](mailto:luc.marlier@c-strasbourg.fr) (L. Marlier).

## 1. Introduction

Jusqu'à une période récente, plusieurs arguments, comme l'absence de réactions codifiées ou l'immaturité corticale, ont conduit la science et la médecine occidentale à considérer le nouveau-né comme quasi sourd, aveugle, et insensible aux odeurs et à la douleur. La recherche scientifique et médicale des 30 dernières années a progressivement remplacé cette représentation par celle d'un bébé doué de capacités sensorielles et cognitives relativement élaborées [1,2]. Les travaux engagés dans le champ de l'olfaction chez le jeune enfant sont encore peu nombreux [3–6] et, a fortiori, les recherches sont-elles encore plus rares chez le nouveau-né prématuré. On sait encore peu de chose sur l'ontogenèse des substrats anatomiques de l'olfaction, l'émergence des aptitudes perceptives ou encore les effets physiologiques et comportementaux de la perception des odeurs. Toutefois, malgré la rareté de ces recherches, qui s'explique à la fois par les difficultés méthodologiques inhérentes à l'étude de l'olfaction et à l'analyse du comportement du nouveau-né [7], les données déjà mises au jour nous permettent d'entrevoir les finesses olfactives de l'enfant prématuré. L'intention de ce texte est de passer en revue les principales données relatives à l'organisation structurale et fonctionnelle de la perception olfactive chez le nouveau-né prématuré. Quelques implications cliniques de la capacité d'olfaction chez l'enfant prématuré vivant en incubateur sont également présentées.

## 2. Les Systèmes chimiorécepteurs et leur maturité chez le prématuré

Les fosses nasales abritent 4 structures sensibles aux stimulations chimiques : le système olfactif principal, le système trigéminale, le système voméronasal et le système terminal. Nous décrirons brièvement leurs caractéristiques en précisant l'agenda de leur développement. Comme nous allons le voir, ces structures se développent selon des chronologies variables, mais toutes très précocement au cours de l'ontogenèse.

### 2.1. Système olfactif principal

Ce système tapisse le sommet de chaque cavité nasale, le septum, et une partie des cornets supérieurs. Sa région superficielle, l'épithélium, contient des îlots de neurorécepteurs dont les dendrites se terminent par une touffe de cils baignant dans une couche de mucus. Ces cils contiennent les sites récepteurs, lieu de l'interaction entre molécules odorantes et neurones sensoriels. Ces cellules réceptrices s'ébauchent vers la 6–7<sup>e</sup> semaine postconceptionnelle et des récepteurs ciliés d'apparence fonctionnelle sont observables dès la 11<sup>e</sup> semaine [8]. On peut noter que chez le fœtus de 5 à 9 mois, et donc très probablement chez le prématuré d'âge gestationnel équivalent, la surface de l'épithélium olfactif est plus étendue que chez l'adulte [9]. On ignore cependant si cette particularité morphologique a une incidence sur l'acuité olfactive. Les axones des neurorécepteurs qui forment les nerfs olfactifs traversent les perforations de la lame criblée de l'ethmoïde dès 7 à 8 semaines

pour faire synapse avec les neurones du premier centre de traitement de l'information olfactive, le bulbe olfactif, dont la différenciation débute vers 6 à 8 semaines. On peut donc considérer que l'enfant prématuré, même très immature, possède un système olfactif principal prêt à entrer en fonction.

### 2.2. Système trigéminale

Le système trigéminale ne comporte pas de neurones propres. Les sensations naissent de l'interaction entre molécules odorantes et terminaisons nerveuses du nerf trijumeau, en particulier les terminaisons des branches maxillaire et ophtalmique. Les nerfs issus de la branche maxillaire pénètrent dans les cavités nasales par le foramen sphéno-palatine et s'épanouissent en différentes sous-branches innervant le septum ainsi que les cornets supérieurs, moyens et inférieurs. Les nerfs issus de la branche ophtalmique atteignent la partie supérieure des fosses nasales via l'ethmoïde et distribuent leurs fibres sensibles à la muqueuse des parties antérieures des cavités nasales et à la pyramide nasale [10]. Ces fibres terminales sont apparentes dès la 4<sup>e</sup> semaine postconceptionnelle et poursuivent leur développement jusque vers la 14<sup>e</sup> semaine. Il est donc probable que ce système puisse permettre la détection des odeurs par les prématurés, y compris chez ceux qui sont les plus éloignés du terme normal.

### 2.3. Système voméronasal

L'organe voméronasal (appelé également organe de Jacobson à qui l'on doit la découverte de cet organe chez plusieurs mammifères) se loge dans 2 petites cavités situées de part et d'autre de la cloison nasale, légèrement en retrait de l'ouverture des narines. Il a la forme d'un tube fermé vers l'arrière et ouvert vers l'avant. Le canal interne de l'organe est un cul-de-sac rempli de mucus. Dès la 5<sup>e</sup> semaine postconceptionnelle, les ouvertures des cavités voméronasales sont clairement visibles. Les fibres du nerf voméronasal qui s'en détachent assurent un lien avec le bulbe olfactif accessoire situé sur la face dorsolatérale du bulbe olfactif principal. Curieusement, le bulbe olfactif accessoire atteint un stade de développement maximal vers 18 et 20 semaines avant de régresser progressivement [11,12]. Cette dégénérescence est cependant variable selon les individus, certains pouvant conserver un organe voméronasal jusqu'à l'âge adulte. On estime à environ 30 % le nombre d'adultes conservant une ouverture des cavités voméronasales [13,14]. En revanche, les biopsies réalisées chez l'adulte n'ont pas permis de retrouver de connexions nerveuses entre l'organe voméronasal et le cerveau [15]. Sa fonction chez l'adulte demeure donc hypothétique. Chez le fœtus, les connexions pourraient servir de support à la migration de cellules sécrétrices d'hormones [16]. En effet, l'absence de migration de cellules sécrétrices de la LHRH (*luteinizing-hormone-releasing hormone*) entraîne des troubles de la formation des gonades associés à un développement altéré du système olfactif (syndrome de Kallmann) [17]. On ignore pour l'instant si ce système peut être impliqué dans la détection de molécules odorantes au cours du développement précoce chez l'homme.

Toutefois, du fait de son involution progressive après 20 semaines postconceptionnelles, on peut se demander s'il n'existe pas chez le fœtus et l'enfant prématuré des compétences sensorielles qui, à l'instar de certaines capacités motrices, disparaîtraient au cours des premiers mois après la naissance.

#### 2.4. Système terminal

Le système terminal est le moins connu des systèmes olfactifs. La présence de fibres dans le septum nasal est pourtant clairement attestée dès la 6<sup>e</sup> semaine postconceptionnelle [11, 18]. Certaines terminaisons nerveuses sont adjacentes aux glandes exocrines de Bowman (glandes qui produisent le mucus qui englobe les cils de l'épithélium olfactif) et d'autres prennent fin dans la muqueuse nasale, ce qui suggère un rôle à la fois effecteur et sensoriel [19].

À ce jour, la contribution des différents systèmes chimiorécepteurs à la formation du percept olfactif est encore mal connue [20] (le statut fonctionnel des structures voméronasales et terminales demeurant controversé, nous ne nous étendrons pas davantage à leur sujet). On convient généralement [21,22] que le *système olfactif principal* est impliqué dans la perception d'odeurs de faible intensité permettant des tâches de détection, de discrimination et d'identification, alors que le *système trigéminale* est sensible à des odeurs de plus forte intensité ou des odeurs porteuses d'une composante tactile (comme la fraîcheur du menthol, le piquant du piment ou encore l'irritant du chlore) et pourrait avoir pour fonction première d'assurer la protection des voies respiratoires en informant l'organisme de la présence de molécules potentiellement toxiques dans l'air inhalé et en déclenchant des réponses de défense comme le ralentissement respiratoire, l'apnée, ou le détournement de la source olfactive. Il est probable, toutefois, que les systèmes chimiorécepteurs contribuent conjointement à l'élaboration d'une image olfactive dans une proportion qui peut varier selon la nature et l'intensité de l'odeur. Ce point de vue est étayé par le fait que des sujets anosmiques (dépourvus de système olfactif principal) demeurent capables de discriminer la qualité de certains odorants sur la base des entrées trigéminales [23]. Dès 1936, Stirnimann avait en outre observé qu'un nouveau-né atteint d'arhinencéphalie et dépourvu de système olfactif principal était capable d'effectuer des discriminations entre diverses stimulations olfactives [24].

Au total, l'équipement chimiosensoriel dont dispose l'enfant peut être vu comme un ensemble de systèmes chimiorécepteurs dont la maturité est atteinte dès le second trimestre de gestation. On peut donc s'attendre à ce que les nouveau-nés prématurés, y compris les plus immatures, se montrent réactifs aux stimulations olfactives. Dans la section suivante, nous relatons quelques travaux ayant examiné les aptitudes de l'enfant prématuré à détecter, discriminer et mémoriser des odeurs.

### 3. Les aptitudes olfactives du nouveau-né prématuré

Les aptitudes olfactives du nouveau-né prématuré commencent à être connues grâce à la description de cas isolés, puis, plus récemment, par des examens systématiques menés auprès

de groupes d'enfants. Les études ont utilisé majoritairement des odorants artificiels, plus faciles à contrôler en termes de qualité, d'intensité, de composante trigéminale, de familiarité, de durée et de distribution temporelle de leur application.

#### 3.1. Détection

Un premier exemple indiquant que l'enfant prématuré est sensible aux odeurs nous a été fourni par Stirnimann [24] qui, au début du siècle déjà, avait noté l'apparition de mouvements buccaux liés à la présentation d'une odeur anisée chez un nouveau-né prématuré né au début du 6<sup>e</sup> mois de gestation. Dans une approche plus systématique, Sarnat [25] a examiné la réactivité à l'odeur de menthe chez 36 nouveau-nés nés entre 28 et 38 semaines de gestation. Alors que la majorité des enfants âgés de 29 semaines et plus réagissait de façon régulière par des modifications comportementales (mouvements des membres, mimiques faciales, mouvements buccaux), les réponses demeuraient plus mitigées chez ceux de 28 semaines. En effet, seul 1 enfant sur les 6 que comptait ce sous-groupe s'était montré réactif à la stimulation olfactive. Cette absence de réactivité à 28 semaines de gestation fait souvent estimer à 29 semaines l'émergence de la fonction olfactive. Cette conclusion apparaît cependant hâtive quand on sait que 4 des 5 enfants non réactifs étaient intubés, situation qui obstrue les voies aériennes et par conséquent réduit considérablement les possibilités de perception olfactive.

On pourra noter que l'odorant utilisé dans l'expérience précédente (menthe) était porteur d'une forte composante trigéminale. Il est donc probable que les enfants aient répondu davantage aux propriétés « tactiles » de cet odorant plutôt qu'à ses propriétés purement olfactives. Dans le but de vérifier l'aptitude du nouveau-né prématuré à détecter des odorants de faible intensité et dépourvus de note trigéminale, nous avons conduit une expérience au cours de laquelle nous avons utilisé des odorants (vanille et acide butyrique) dilués de façon à obtenir une intensité voisine de celle du liquide amniotique. Ces odeurs ont été présentées sur des cotons-tiges à 24 enfants prématurés nés entre 28 et 33 semaines de gestation (terme moyen : 31,2 semaines ; âge postnatal moyen : 10,1 jours). Les résultats ont fait apparaître une modification de la fréquence respiratoire en réponse aux 2 odorants, indiquant que les enfants prématurés nés 2 mois avant terme étaient capables de détecter des odeurs de faible intensité [26] et que leur sensibilité olfactive pourrait être comparable à celle observée chez le nouveau-né à terme [27].

#### 3.2. Discrimination

Un autre point concerne l'aptitude de l'enfant à différencier des odorants de qualité ou d'intensité différentes. Une première étude [28] a consisté à examiner les réponses de 13 prématurés (dont 8 hypotrophes) nés entre 31 et 37 semaines (terme moyen : 33,9 semaines ; âge postnatal moyen : 4,2 jours) exposés successivement à 2 odeurs qui différaient en qualité et en intensité : 1 odeur huileuse (acide nonanoïque) choisie pour ses propriétés majoritairement olfactives et 1 odeur à forte compo-

sante trigéminal (eucalyptol). Les mouvements corporels et faciaux étaient analysés en continu, avant (5 secondes), pendant (5 secondes), et après (10 secondes) la diffusion de chaque odorant. Pour les 2 stimulations, les réponses allaient dans le sens d'une augmentation de l'activité motrice. On constatait toutefois une différence de distribution temporelle des réponses, ce qui atteste de la discrimination : pour l'eucalyptol la réponse était immédiate, alors que pour l'acide nonanoïque, l'activation motrice atteignait son intensité maximale entre 5 et 10 secondes après le retrait du stimulus.

L'acuité discriminative du prématuré a été examinée plus avant en analysant les variations de la fréquence respiratoire lors de la présentation de 3 stimuli : 1 témoin inodore (eau), et 2 odorants (vanille et acide butyrique) sans composante trigéminal, fortement dilués et égalisés en intensité de façon à ce que la discrimination ne porte que sur la qualité de l'odeur [26]. Cette série de stimulations a été présentée selon un ordre aléatoire à 24 nouveau-nés prématurés endormis. Les 2 odeurs entraînaient un profil de réponse respiratoire contrastant avec l'absence de réponse au stimulus témoin. Mais de façon plus intéressante, les courbes de réponse respiratoire induites par les 2 odorants suivaient un profil distinct, ce qui indique l'aptitude du jeune enfant à distinguer la qualité des odeurs.

Enfin, une étude récente [29] a utilisé le paradigme d'habituation pour attester de la finesse de discrimination du prématuré. Le principe de cette approche consiste à présenter de façon répétée un même stimulus (ce qui entraîne une atténuation progressive de la réponse) puis de présenter un stimulus distinct. Une absence de réponse au stimulus nouveau est interprétée comme une absence de discrimination, alors qu'un retour de réponse atteste de la discrimination. Dans l'étude en question, 20 prématurés (terme moyen : 31,8 ; extrêmes : 28–34 semaines ; âge postnatal moyen : 10,7 jours) et 32 nouveau-nés nés à terme (terme moyen : 39,6 semaines ; extrêmes : 37–41,6 semaines ; âge postnatal moyen : 3,3 jours) ont été exposés de façon répétée (à raison de 10 périodes de 10 secondes espacées de 60 secondes) à une première odeur puis soumis à la seconde odeur (anis puis vanille ou vanille puis anis). Après l'extinction des mouvements faciaux lors du processus d'habituation, on observait un regain de la réponse faciale à la présentation du second stimulus ce qui confirme la discrimination. Cette variation de réactivité entre les 2 stimuli était identique chez les enfants nés à terme et les prématurés, suggérant des performances discriminatrices comparables.

### 3.3. Familiarisation

Très peu de données sont actuellement disponibles sur le fonctionnement cognitif du nouveau-né prématuré, et en particulier sur ses aptitudes mnésiques [30]. Aussi pense-t-on, généralement, que le nouveau-né prématuré réagit de façon réflexe aux stimulations présentes et que les mécanismes cérébraux qui gèrent l'encodage, le stockage et le rappel des informations sensorielles sont encore insuffisamment développés. Les 2 études rapportées ci-dessous indiquent, au contraire, que l'information olfactive peut être retenue par le prématuré, au moins pour un court délai. Dans une première étude, déjà citée [29],

on constatait que l'enfant prématuré (âge corrigé moyen : 33,3 semaines) exposé de façon répétitive à un stimulus donné réduisait progressivement son niveau de réactivité. Or la réduction de réactivité, qui s'observe au cours d'une dizaine de présentations successives du stimulus, s'explique par un processus de familiarisation progressive vis-à-vis du stimulus [31], processus témoignant d'une activité cognitive et mnésique [32]. Dans une autre expérience [33], un foulard odorisé à la vanille était introduit dans l'incubateur et placé à proximité de la tête de 8 prématurés (terme moyen : 31,2 semaines ; âge postnatal moyen : 6,6 jours) pendant 17,4 heures en moyenne. Le foulard était ensuite retiré de la couveuse, et après un délai sans exposition à l'odeur (16 minutes en moyenne ; extrêmes : 10–30 minutes), les enfants étaient réexposés au foulard vanillé alors qu'ils subissaient une ponction sanguine. Ils présentaient alors moins de pleurs et de mimiques négatives pendant le prélèvement sanguin que des enfants témoins qui n'avaient pas été préalablement exposés à la vanille. Cette expérience indique que l'enfant prématuré est apte à effectuer des apprentissages olfactifs et qu'il mémorise les notes odorantes présentes à l'intérieur de l'incubateur.

### 3.4. Expression de préférences

Outre ses fonctions de détection, de discrimination et de mémorisation des odeurs, la caractéristique la plus marquée de l'olfaction est d'évoquer des réactions de plaisir ou de désagrément, d'acceptation ou de rejet. Cette catégorisation hédonique des odeurs est présente chez le nouveau-né à terme [27, 34,35], et semble déjà fonctionnelle chez le nouveau-né prématuré. À notre connaissance, une seule étude, déjà citée [26], a examiné les réponses différentielles au caractère plaisant ou déplaisant des stimulations olfactives chez l'enfant prématuré. Deux odeurs, connues pour leurs propriétés hédoniques contrastées chez l'adulte (la vanille et l'acide butyrique—odeur de beurre rance) ont été présentées durant 10 secondes à 24 enfants prématurés (âge corrigé moyen : 32,7 semaines). Les enfants étaient filmés et leur fréquence respiratoire enregistrée. Au plan respiratoire, les profils de réponse induits par les 2 odeurs apparaissaient fortement contrastés : la vanille induisait une augmentation transitoire moyenne de la fréquence respiratoire de 8,3 cycles par minute (Cpm), alors que l'acide butyrique induisait une diminution moyenne de 12,1 Cpm. Par ailleurs, on constatait une différence dans le décours temporel de la réponse. Alors que la réponse à la vanille intervenait dès la présentation du stimulus, la réponse à l'acide butyrique se faisait plus tardive et atteignait son amplitude maximale 15 secondes après le retrait du stimulus. À l'heure actuelle, on ne connaît pas bien la relation existant entre l'appréciation hédonique d'une odeur et la régulation respiratoire ; aussi l'interprétation selon laquelle une augmentation respiratoire traduirait une recherche active du stimulus (flairage), alors qu'un ralentissement respiratoire traduirait un refus de la stimulation, nécessite de plus amples recherches pour être confirmée.

L'analyse des réponses motrices des nouveau-nés de ce groupe a révélé une activité segmentaire (distance parcourue

et étendue couverte par les différents segments) plus intense en réponse à l'acide butyrique comparativement à la vanille, ce qui pourrait refléter une tendance de l'enfant prématuré à vouloir écarter cette stimulation ou à s'en éloigner [34].

Une dernière évaluation des réponses de discrimination hédonique, probablement plus convaincante, a consisté à quantifier la nature et la fréquence des mimiques faciales exprimées en présence des 2 odeurs [36]. Dans cette étude, l'odeur de vanille induisait davantage de réponses faciales jugées comme exprimant le contentement et l'acceptation (détente des muscles faciaux, relèvement des angles de la bouche, léchages et succions), alors que l'odeur d'acide butyrique provoquait davantage de mimiques exprimant le rejet et le dégoût (dépression des angles buccaux, protrusion des lèvres et de la langue, froncement du nez et des sourcils, détournement de la tête). Si l'on considère que les mêmes expressions faciales chez le prématuré, le nouveau-né à terme, et l'adulte reposent sur les mêmes états émotionnels sous-jacents, on peut avancer que l'enfant prématuré effectue déjà une lecture hédonique des odeurs, qu'il possède déjà certaines préférences olfactives, et que son appréciation hédonique (tout du moins pour les 2 odeurs utilisées dans cette expérience) ressemble à celle observée chez le nouveau-né à terme [27]. On sait encore peu de chose sur l'origine de ces préférences olfactives très précoces et on ignore si des processus de familiarisation préalable (in utero ou ex utero) peuvent les influencer.

L'ensemble de ces données révèle que les enfants prématurés, y compris les plus immatures, sont aptes à détecter, discriminer, mémoriser et catégoriser les odeurs. Ainsi, les performances olfactives du nouveau-né prématuré sont quasiment comparables à celles observées chez le nouveau-né à terme. Dans l'état actuel des connaissances, les résultats obtenus chez le nouveau-né à terme semblent donc pouvoir s'appliquer au nouveau-né prématuré. En raison de la difficulté d'étudier des enfants de moins de 28 semaines de gestation (instables au plan médical et souvent intubés), la question de l'âge gestationnel à partir duquel la perception olfactive peut être considérée comme fonctionnelle reste néanmoins ouverte.

#### **4. Implication des stimulations olfactives dans les adaptations du nouveau-né prématuré**

L'ensemble des résultats présentés ci-dessus montre que, dès son plus jeune âge, le nouveau-né prématuré fait preuve de fines capacités de détection et d'appréciation hédonique des odeurs. Toutefois, les résultats obtenus dans des conditions expérimentales n'apportent pas la preuve du rôle de cette aptitude dans la vie de tous les jours. Il serait donc hâtif d'extrapoler ces résultats à la vie réelle de l'enfant en incubateur et à ses premières interactions sociales. Dans ce paragraphe, nous tenterons d'inventorier les stimulations olfactives auxquelles peut être soumis l'enfant prématuré dans son incubateur, et d'estimer leur participation au contrôle des comportements fondamentaux de l'enfant. Enfin, les premières applications de l'olfaction à l'amélioration du bien-être de l'enfant prématuré seront présentées.

#### *4.1. Écologie olfactive du nouveau-né prématuré*

Plusieurs auteurs se sont interrogés sur les stimuli sensoriels du milieu dans lequel se trouve l'enfant prématuré [30,37–42]. On peut cependant regretter le peu d'attention accordée jusqu'à aux stimuli olfactifs. En effet, à ce jour, la palette des stimulations chimiosensorielles à laquelle est exposé l'enfant en incubateur n'a pas fait l'objet d'un inventaire systématique. L'observation quotidienne suggère cependant que cet éventail doit être relativement large.

L'atmosphère olfactive régnant à l'intérieur de l'incubateur est d'abord influencée par l'enfant lui-même. À la naissance, les reliquats de substrats prénatals qui adhèrent au corps de l'enfant, liquide amniotique et vernix caseosa (appelé ainsi à cause de son odeur de fromage), sont porteurs d'odorants aisément détectables [43]. Cette protection amniotique domine probablement pendant quelques jours l'odeur globale de l'enfant puisqu'elle tend à résister aux premiers lavages. Au-delà, l'odeur corporelle devient plus influencée par la production des glandes sébacées et sudoripares (et sa dégradation par la flore bactérienne). Cette production est présente dès le premier jour et s'intensifie au cours des premières semaines. Outre les odeurs cutanées, les urines, les selles, les gaz, l'haleine, les éructations ou encore les régurgitations peuvent marquer l'atmosphère odorante de l'incubateur. Ces productions odorantes ne sont pas stables et subissent de nombreuses influences. Parmi celles-ci, on peut évoquer le régime alimentaire de l'enfant. Ainsi, les nouveau-nés nourris au lait humain produisent des selles qui ont une odeur particulière et plutôt agréable pour les parents par rapport aux nouveau-nés nourris au lait artificiel et dont l'odeur des fèces ressemblerait davantage à celle d'enfants sevrés plus âgés [44]. Des odeurs artificielles interviennent également dans les caractéristiques chimiques de l'air inhalé par l'enfant. On peut citer les produits cosmétiques parfumés destinés aux soins corporels de l'enfant (shampoings, savons, crèmes, pommades), mais également les pansements, sparadraps, compresses, souvent fortement odorisés du fait de résidus de produits de stérilisation. Certains d'entre eux, comme le sparadrap destiné à fixer la sonde nasogastrique, sont positionnés exactement sous le nez de l'enfant ce qui renforce l'intensité perçue de l'odeur. La sonde elle-même qui pénètre dans les fosses nasales est parfois lubrifiée avec des substances considérées comme olfactivement irritantes par le personnel soignant. Des dissolvants sont également utilisés sous le nez de l'enfant notamment pour retirer les reliquats de colle du sparadrap et limiter la douleur. De nombreux objets présents dans l'incubateur dégagent en outre une odeur perceptible par les adultes : draps, lange de tête, matelas, tétine, lunettes. De même, les parois de l'incubateur ne sont pas inodores. Elles sont en effet nettoyées quotidiennement à l'aide de bactéricides et de fongicides dont certains ont des propriétés olfactives irritantes relevées par les soignants. Enfin, les mains des parents et des soignants qui pénètrent dans l'incubateur ont leur propre odeur. À leur odeur corporelle, se rajoutent celles à forte composante trigéminal des produits destinés au lavage et à la désinfection. Pour finir, les qualités chimiosensorielles des aliments lactés peuvent venir compléter le spectre des stimula-

tions olfactives auquel l'enfant prématuré peut être exposé (ces stimulations lactées sont toutefois limitées dans le cas d'une alimentation par gavage).

L'extrême diversité des odeurs présentes dans le milieu limité de l'incubateur entraîne nécessairement (du fait des turbulences induites par la ventilation de l'appareil) des mélanges complexes qui peuvent brouiller la perception olfactive, même pour des adultes formés à l'analyse sensorielle [45]. Par ailleurs, on peut noter que la plupart des odeurs présentes dans l'incubateur sont jugées plutôt désagréables, intenses, voire irritantes par des nez adultes [39,46,47], ce qui justifie de s'interroger sur l'impact qu'elles peuvent avoir sur le bien-être, voire la santé de l'enfant.

#### 4.2. Réactivité du prématuré aux odeurs de son environnement habituel

À ce jour, on sait très peu de chose sur la réactivité de l'enfant prématuré aux odeurs auxquelles il est soumis dans son quotidien. Deux études montrent l'aptitude de l'enfant à détecter et à traiter cognitivement certaines de ces odeurs. Une première étude [48] a examiné la réactivité de l'enfant à l'odeur de 2 produits à forte tonalité trigéminal et jugés irritants pour l'adulte : 1 désinfectant couramment utilisé dans les services de soins intensifs (en Italie) et 1 détergent utilisé pour retirer des impuretés collées sur la peau (suite au retrait d'un sparadrap, par exemple). Les auteurs ont utilisé la variation de la saturation en oxygène de l'hémoglobine au niveau cérébral (mesurée par spectroscopie dans le proche infrarouge, NIRS) comme indice de détection et de traitement cortical de l'information olfactive. Vingt nouveau-nés (terme : 30–37 semaines ; terme moyen 33,7 semaines ; âge postnatal moyen : 12,5 jours) ont été exposés durant 10 secondes soit à l'odeur du désinfectant ( $n = 15$ ), soit à l'odeur du détergent ( $n = 5$ ). On constate que 13 sur 15 enfants du premier groupe et 4 sur 5 du second groupe présentaient une diminution marquée de l'oxyhémoglobine au niveau pariétal, ce qui indique une modification de l'activité neuronale de structures cérébrales impliquées dans le traitement de l'information olfactive et confirme la détection. On ne connaît pas à l'heure actuelle l'impact de ces odeurs irritantes sur le bien-être de l'enfant prématuré. Il n'est pas exclu, toutefois, que des odeurs à forte composante trigéminal comme celles utilisées dans cette étude puissent induire un ralentissement respiratoire voire déclencher des apnées (des phénomènes observés chez l'adulte [49] et suggérés chez l'enfant prématuré [50]). De ce fait, on peut regretter que cette étude n'ait pas intégré dans ses variables la réactivité respiratoire.

Une seconde étude [51] a examiné l'aptitude à détecter et discriminer diverses odeurs lactées auxquelles l'enfant peut être potentiellement exposé au cours des premières semaines de vie. Trois odeurs de lait (lait maternel fraîchement tiré, lait du lactarium, et lait artificiel) ont été présentées durant 10 secondes à un groupe de 17 enfants prématurés non ventilés (terme moyen : 31,2 semaines ; extrêmes 28–32 semaines ; âge postnatal : 5 à 35 jours). Chaque odeur induisait un profil respiratoire différent de la réponse au stimulus témoin (eau) ce qui atteste de la détection. De plus, cette étude suggère une

aptitude de l'enfant à discriminer ces odorants puisque le profil respiratoire induit par l'odeur de lait maternel se distinguait de celui induit par les 2 laits stérilisés. Des analyses portant sur la réactivité faciale des sujets sont actuellement en cours afin d'explorer l'éventualité de préférences alimentaires précoces exprimées par le prématuré.

Malgré le peu de connaissances disponibles sur la réactivité du nouveau-né prématuré aux odeurs de son environnement habituel, plusieurs tentatives d'intervention, intuitives ou expérimentales, ont été conduites. Elles visaient à utiliser des stimulations olfactives biologiques ou artificielles pour faciliter l'adaptation de l'enfant à son nouvel environnement et lui permettre d'être plus rapidement autonome.

#### 4.3. Modulation du niveau d'activation

L'introduction dans l'incubateur d'odeurs maternelles (un mouchoir ou un foulard portés par la mère) est souvent suggérée, parfois mise en pratique dans les services de soins intensifs, sans que l'on sache avec précision si l'enfant prématuré détecte ces odeurs dans le bruit de fond olfactif de l'incubateur, et si leur présence entraîne des effets bénéfiques pour lui. Les données existantes ne permettent de répondre que partiellement à ces interrogations. Tout d'abord, dans la mesure où l'enfant prématuré est réactif à des odeurs biologiques de faible intensité (comme le lait maternel [51]) qui sont détectées lorsqu'elles sont approchées du nez dans l'incubateur, on peut s'attendre à ce que l'odeur corporelle de la mère soit également perçue à condition que son support soit déposé à proximité de la tête de l'enfant. Par ailleurs, plusieurs études montrent que le comportement du nouveau-né à terme peut être modulé par des odeurs du corps de la mère. Ainsi, des nouveau-nés agités (de 2 à 10 jours) réduisent l'amplitude de leurs mouvements lorsqu'on leur présente l'odeur du sein ou du cou maternels [44]. Par analogie, l'enfant prématuré pourrait tirer bénéfice de l'exposition à une odeur familière, notamment lors d'épisodes d'agitation. De même, l'odeur de la mère, comme celle d'une mère non familière, entraîne l'arrêt des pleurs chez des nouveau-nés de moins de 2 jours, mais celle de la vraie mère induit plus fréquemment des mouvements de léchage et de succion [52]. Ainsi, outre l'effet calmant de l'exposition à des odeurs corporelles familiales, ce résultat suggère que l'odeur de la mère de l'enfant comporte une signature clairement décelée par le nouveau-né. L'odeur maternelle pourrait donc jouer un rôle dans la reconnaissance individuelle et la construction de la relation mère-enfant.

#### 4.4. Stimulation des activités orales

Au cours des premières semaines de vie, l'enfant prématuré est le plus souvent nourri par gavage, mode d'alimentation qui le prive des conditions permettant l'acquisition des mouvements de succion et le rend moins actif ultérieurement lors de la prise de lait par voie orale. On a constaté que la possibilité pour le prématuré de sucer une tétine non nutritive

durant le gavage accélérât le développement des mouvements de succion et facilitait le sevrage du gavage [53,54]. Cette pratique peut être optimisée si des odeurs lactées y sont associées. Bingham et al. [55] ont enregistré l'activité buccale d'enfants prématurés (nés entre 29 et 36 semaines de gestation, testés au cours de la 4<sup>e</sup> semaine de vie) à l'aide d'une tétine odorisée munie d'un capteur de pression. Quatorze enfants ont été exposés à l'odeur de lait maternel et 15 à l'odeur de lait artificiel. Quelle que soit l'odeur de lait, l'usage d'une tétine odorisée augmentait le nombre de suctions unitaires et de trains de suctions comparativement à une tétine non odorisée, ce qui confirme l'effet d'activation orale induit par les odeurs lactées. Parallèlement, les auteurs ont constaté que le lait maternel détenait un pouvoir d'activation des mouvements buccaux supérieur à celui du lait artificiel. Cette réponse différente en faveur du lait maternel a également été observée chez le nouveau-né à terme [35,56] et suggère que le lait humain pourrait contenir des composés olfactifs singuliers. Des études complémentaires demeurent toutefois nécessaires afin de préciser si cet accroissement de l'activité buccale par le rajout d'odeurs lactées sur la tétine non nutritive permet une meilleure transition du gavage à la prise active de lait par voie orale.

#### 4.5. Atténuation de la douleur

Pour les besoins du suivi médical, les enfants prématurés sont fréquemment soumis à des stimulations nociceptives (prélèvements sanguins ou intubation, par exemple) et au stress associé dont les conséquences pourraient compromettre l'adaptation psychobiologique et la croissance pondérale de l'enfant. Ainsi, 3 minutes de pleurs induisent une augmentation de 13 % de la déperdition calorifique [57], laquelle peut retentir sur la prise de poids si la cause est répétée. La limitation de telles pertes a pu être obtenue par la succion non nutritive, associée ou non à l'administration de glucose [58,59]. Une autre approche a consisté à proposer à l'enfant soumis à des interventions douloureuses des odeurs devenues familières par leur association antérieure à des conditions peu stressantes. Une première étude conduite chez le nouveau-né à terme avait montré que l'exposition à l'odeur familière du lait maternel lors d'un prélèvement sanguin entraînait un arrêt des pleurs plus rapide que le stimulus témoin (sérum physiologique) [60]. Dans l'étude de Goubet et al., les auteurs ont préalablement familiarisé des enfants prématurés à une odeur artificielle (vanille) en introduisant celle-ci dans l'incubateur pendant une nuit environ. Cette odeur était ensuite présentée à l'enfant lors d'un prélèvement sanguin de routine, ce qui limitait l'expression de mimiques négatives (froncements des sourcils, plissement des yeux, approfondissement de la ride nasolabiale) après le prélèvement, et abrégait les pleurs aussi bien pendant qu'après le prélèvement sanguin, comparativement à l'absence d'odeur ou à une odeur nouvelle [33]. Cette étude montre ainsi qu'il est possible de diminuer les comportements douloureux de l'enfant prématuré par l'exposition à une odeur familière.

#### 4.6. Réduction des apnées

Les premières semaines de vie de l'enfant prématuré sont émaillées de complications multiples mais la plus surveillée d'entre elles est probablement l'instabilité respiratoire dont les conséquences peuvent peser lourdement sur le pronostic à court, moyen et long terme. Les relations entre olfaction et respiration sont mal connues, mais comme nous l'avons montré plus haut, l'exposition à des odorants de valeur hédonique contrastée peut entraîner des modifications sensibles du cycle respiratoire de l'enfant. L'introduction dans l'incubateur d'odeurs fortes ou désagréables, bien qu'attestée par les pédiatres [39,46,47], n'a curieusement jamais été considérée comme un facteur pouvant perturber la respiration de l'enfant. Or de telles odeurs peuvent entraîner des ralentissements respiratoires [26] et pourraient même entraîner des apnées si le système trigéminal est fortement sollicité [50]. Inversement, on peut se demander si l'introduction dans l'incubateur d'odeurs agréables ne pourrait pas avoir des effets inverses pour l'enfant, et en particulier limiter l'incidence des apnées. Dans cette hypothèse, nous avons réalisé une étude consistant à odoriser l'incubateur de 14 enfants prématurés (terme moyen : 28,5 semaines ; extrêmes : 26–30 semaines ; âge postnatal moyen : 22,4 jours) présentant des apnées récurrentes [61]. Nous avons sélectionné une odeur (vanille) jugée agréable pour les enfants prématurés et l'avons diffusée à faible intensité dans l'incubateur durant 24 heures. Les résultats ont fait apparaître une diminution moyenne de 36 % de l'incidence des apnées comparativement à une période témoin (sans addition d'odeur dans l'incubateur). Plus précisément, nous avons constaté, en présence de l'odeur de vanille, une diminution de 45 % des apnées associées à des bradycardies sévères (fréquence cardiaque inférieure à 70 battements par minute). Cette étude enrichit notre réflexion sur plusieurs points. Tout d'abord, elle révèle des interactions subtiles entre les fonctions olfactive et respiratoire, même après accoutumance de l'enfant à l'odeur ambiante. Par-là, elle renforce l'hypothèse selon laquelle l'équilibre psychophysiologique de l'enfant prématuré est étroitement dépendant des caractéristiques perceptibles de l'environnement dans lequel il vit. De plus, comme les apnées et les bradycardies surviennent majoritairement pendant les phases de sommeil agité, il n'est pas impossible que l'environnement odorant puisse améliorer la qualité du sommeil de l'enfant. Enfin, si ce résultat est confirmé sur des périodes plus longues d'odorisation de l'incubateur (certains prématurés présentent des difficultés d'adaptation cardiorespiratoire durant plusieurs semaines), ce travail pourrait s'orienter vers la mise au point d'un traitement destiné à réduire l'incidence des apnées du prématuré. Il pourrait s'agir d'un traitement olfactif appliqué de façon autonome, ou en association avec d'autres stimulations sensorielles [62,63].

#### 5. Conclusion

Les résultats présentés ci-dessus indiquent que le nouveau-né prématuré, même très immature, est sensible à une large

palette de stimulations olfactives. Il se montre capable de différencier des odeurs de qualités et d'intensités différentes, de mémoriser des stimulations auxquelles il est exposé de façon récurrente, et d'exprimer des préférences olfactives. Au total, les données existantes, bien qu'insuffisantes encore, soulignent combien la réception olfactive du prématuré repose sur des processus perceptifs, émotionnels, comportementaux, cognitifs et mnésiques complexes. La diversité des domaines fonctionnels dans lesquels l'olfaction est impliquée révèle le rôle non négligeable et la subtilité de cette entrée sensorielle dans la vie quotidienne de l'enfant prématuré, en particulier dans la modulation des états d'activation, le développement des mouvements oraux préparatoires à la prise alimentaire, la réduction de la douleur, la régulation respiratoire, la diminution des apnées, et le renforcement de relations sélectives avec l'entourage social. Ces multiples implications des stimulations olfactives dans les adaptations individuelles et interactionnelles de l'enfant devraient nous rendre plus attentifs aux caractéristiques olfactives de l'environnement du prématuré. Les stimulations intenses ou irritantes devraient être évitées et une réflexion sur la mise au point de produits de nettoyage et de désinfection olfactivement moins agressifs, devrait être encouragée. Inversement, l'introduction dans l'incubateur d'odeurs agréables, de faible intensité ou familières peut s'avérer bénéfique. Il peut s'agir d'odeurs artificielles pour lesquelles la connotation hédonique pour l'enfant aura été préalablement vérifiée, ou encore d'odeurs biologiques, comme celles de la mère, pour lesquelles des précautions destinées à éviter toute transmission infectieuse à l'enfant, seront prises. On ne dispose pas, pour l'instant, d'outil d'évaluation des performances olfactives de l'enfant applicable en routine dans les services de néonatalogie [64]. Un tel outil s'avère cependant nécessaire afin de dépister d'éventuels dysfonctionnements olfactifs ou neurologiques précoces.

## Remerciements

Nous remercions les familles qui acceptent de prendre part à nos recherches, la direction et le personnel du service de pédiatrie-II pour leur coopération, ainsi que S. Parke pour sa relecture critique du manuscrit, A. Couegnas pour son implication dans certaines analyses comportementales, et R. Boillon pour son aide documentaire. Plusieurs études dont il est fait mention dans cette synthèse ont pu être réalisées grâce à une aide financière du ministère de la Santé dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique régional, région Alsace (à LM) et grâce au soutien du centre national de la recherche scientifique.

## Références

[1] Jouen F, Hénocq A. Du nouveau-né au nourrisson. Recherche fondamentale et pédiatrie. Paris: PUF; 1991.  
 [2] Pouthas V, Jouen F. Les comportements du bébé : expression de son savoir. Liège: Mardaga; 1993.  
 [3] Engen T. Children's sense of smell. In: Meiselman HL, Rivlin RS, editors. Clinical measurement of taste and smell. New York: Macmillan; 1986. p. 316–25.

[4] Schmidt HJ, Beauchamp GK. Human olfaction in infancy and early childhood. In: Serby MJ, Chobor KL, editors. Science of olfaction. New York: Springer Verlag; 1992. p. 378–95.  
 [5] Schaal B. Olfaction in infants and children: developmental and functional perspectives. *Chem Senses* 1988;13:145–90.  
 [6] Schaal B. L'odorat chez l'enfant : perspectives croisées. Paris: PUF; 1997.  
 [7] Kirk-Smith M. Olfactory development: the constraints imposed by the system and their applications. *Enfance* 1997;49:84–97.  
 [8] Pyatkina GA. Development of human olfactory receptors. *Tsitologia* 1982;24:11–6.  
 [9] Nakashima T, Kimmelman CP, Snow Jr. JB. Structure of human fetal and adult olfactory neuro-epithelium. *Arch Otolaryngol* 1984;110:641–6.  
 [10] Cauna N, Hinderer KH, Wentges RT. Sensory receptor organs of the human respiratory mucosa. *Am J Anat* 1969;124:187–209.  
 [11] Bossy J. Development of olfactory and related structures in staged human embryos. *Anat Embryol (Berl)* 1980;161:225–36.  
 [12] Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB. Vomeronasal organs and nerves of Jacobson in the human fetus. *Acta Otolaryngol* 1985;99:266–71.  
 [13] Garcia-Velasco J, Mondragon M. The incidence of the vomeronasal organ in 1000 human subjects and its possible clinical significance. *Steroid Biochem Mol Biol* 1991;39:561–3.  
 [14] Trotier D, Eloit C, Doving K. Organe voméronasal des mammifères et phéromones. In: Bonfils P, Tran Ba Huy P, editors. Les troubles du goût et de l'odorat. Paris: Société française d'otorhinolaryngologie et de chirurgie de la face et du cou (Ed); 1999. p. 147–63.  
 [15] Smith TD, Siegel MI, Burrows AM, et al. Searching for the vomeronasal organ of adult humans: preliminary findings on location, structure and size. *Microsc Res Tech* 1998;41:483–91.  
 [16] Boehm N, Roos J, Gasser B. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells in the nasal septum of the human fetuses. *Brain Res Dev Brain Res* 1994;82:175–80.  
 [17] Kjaer I, Hansen BF. Luteinizing hormone-releasing hormone and innervation pathways in human prenatal nasal submucosa: factors of importance in evaluating Kallmann's syndrome. *APMIS* 1996;104:680–8.  
 [18] Pearson AA. The development of the olfactory nerve in man. *J Comp Neurol* 1942;51:317–33.  
 [19] Oelschläger HA, Buhl EH, Dann JF. Development of the nervus terminalis in mammals including toothed whales and humans. *Ann N Y Acad Sci* 1987;519:447–64.  
 [20] MacLeod P. La formation d'une image chimiosensorielle. In: Herbinet E, Busnel MC, editors. L'aube des sens. Paris: Stock; 1991. p. 347–58.  
 [21] Holley A. Sensibilités chimiques. In: Richelle M, Requin J, Robert M, editors. Traité de psychologie expérimentale. Paris: PUF; 1994. p. 433–82.  
 [22] Holley A. Éloge de l'odorat. Paris: Odile Jacob; 1999.  
 [23] Laska M, Distel H, Hudson R. Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem Senses* 1997;22:447–56.  
 [24] Stürimann F. Le goût et l'odorat du nouveau-né. *Rev Fr Pédiatr* 1936;XII:453–85.  
 [25] Sarnat HB. Olfactory reflexes in the newborn infant. *J Pediatr* 1978;92:624–6.  
 [26] Marlier L, Schaal B, Gaugler C, et al. Olfaction in premature human newborns: detection and discrimination abilities two months before gestational term. *Chem Signals Vertebr* 2001;9:205–9.  
 [27] Soussignan R, Schaal B, Marlier L, et al. Facial and autonomic responses to biological and artificial olfactory stimuli in human neonates: re-examining early hedonic discrimination of odors. *Physiol Behav* 1997;62:745–58.  
 [28] Pihet S, Mellier D, Bullinger A, et al. Réponses comportementales aux odeurs chez le nouveau-né prématuré : étude préliminaire. *Enfance* 1997;1:33–46.  
 [29] Goubet N, Rattaz C, Pierrat V, et al. Olfactory familiarization and discrimination in preterm and full-term newborns. *Infancy* 2002;3:53–75.  
 [30] Bloch H, Lequien P, Provasi J. L'enfant prématuré. Paris: Armand Colin; 2003.



- [31] Lécuyer R. Bébés astronomes, bébés psychologues. L'intelligence de la première année. Liège: Mardaga; 1989.
- [32] Bloch H. L'habitué. In: Baudonnière PM, editor. Étudier l'enfant de la naissance à 3 ans, les grands courants méthodologiques. Paris: CNRS (Ed); 1985. p. 33–54.
- [33] Goubet N, Rattaz C, Pierrat V, et al. Olfactory experience mediates response to pain in preterm newborns. *Dev Psychobiol* 2003;42:171–80.
- [34] Steiner JE. Human facial expressions in response to taste and smell stimulation. *Adv Child Dev Behav* 1979;13:257–95.
- [35] Marlier L, Schaal B. Human newborns prefer human milk: conspecific milk odor is attractive without postnatal exposure. *Child Dev* 2005;76:155–68.
- [36] Marlier L, Gaugler C, Soussignan R, et al. Early discrimination of odour hedonics in preterm newborns. *Chem Senses* 2003;28:74.
- [37] Chaze AB, Ludington-Hoe SM. Sensory stimulation in the NICU. *Am J Nurs* 1984;1:68–71.
- [38] Titran M. Le prématuré nous perçoit...percevons-nous le prématuré ? In: Herbinet E, Busnel MC, editors. Paris: L'Aube des Sens; 1991. p. 393–7.
- [39] Graven SN, Bowen FW, Brooten D, et al. The high-risk infant environment. 1. The role of the neonatal intensive care unit in the outcome of high-risk infants. *J Perinatol* 1992;12:164–72.
- [40] Bullinger A, Goubet N. Le bébé prématuré, acteur de son développement. *Enfance* 1999;1:27–32.
- [41] Mellier D. Les programmes de stimulations adressées aux bébés prématurés. In: Rivière J, editor. La prise en charge psychomotrice du nourrisson et du jeune enfant. Marseille: Solal; 1999. p. 21–36.
- [42] Mellier D. Les bébés nés prématurément : quels risques pour le développement psychologique? In: Lécuyer R, editor. Le développement du nourrisson. Paris: Dunod; 2004. p. 309–46.
- [43] Schaal B, Marlier L. Maternal and paternal perception of individual odor signatures in human amniotic fluid – potential role in early bonding? *Biol Neonate* 1998;74:266–73.
- [44] Schaal B, Porter R. Microsmatic humans revisited: the generation and perception of chemical signals. *Adv Study Behav* 1991;20:135–99.
- [45] Livermore A, Laing DG. Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1996;22:267–77.
- [46] Als H. The preterm infant: a model for the study of fetal brain expectation. In: Lecanuet JP, Fifer WP, Krasnegor NA, Smotherman WP, editors. Fetal development: a psychobiological perspective. Hillsdale NJ: Laurence Erlbaum Associates; 1995. p. 439–71.
- [47] Warren I. Facilitating infant adaptation: the nursery environment. *Semin Neonatol* 2002;7:459–67.
- [48] Bartocci M, Winberg J, Papendieck G, et al. Cerebral hemodynamic response to unpleasant odors in the preterm newborn measured by near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 2001;50:324–30.
- [49] Schwartz GE, Whitehorn D, Hemon JC, et al. Subjective and respiratory differentiation of fragrances: interactions with hedonics. *Psychophysiology* 1986;23:460.
- [50] Peiper A. Cerebral function in infancy and childhood. NY: Consultants bureau; 1963.
- [51] Marlier L, Gaugler C, Messer J. Breathing responses to artificial and biological olfactory stimuli in the preterm newborn. *Chem Senses* 2006 [résumé sous presse].
- [52] Sullivan RM, Toubas P. Clinical usefulness of maternal odor in newborns: soothing and feeding preparatory responses. *Biol Neonate* 1998;74:402–8.
- [53] Bernbaum JC, Pereira GR, Watkins JB, et al. Nonnutritive sucking during gavage feeding enhances growth and maturation in premature infants. *Pediatrics* 1983;71:41–5.
- [54] Rochat P, Goubet N, Shah BL. Enhanced sucking engagement by preterm infants during intermittent gavage feedings. *J Dev Behav Pediatr* 1997;18:22–6.
- [55] Bingham PM, Abassi S, Sivieri E. A pilot study of milk odor effect on nonnutritive sucking by premature newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:72–5.
- [56] Marlier L, Schaal B. Familiarité et discrimination olfactive chez le nouveau-né : influence différentielle du mode d'alimentation ?. *Enfance* 1997;49:47–61.
- [57] Rao M, Blass EM, Brignol MM, et al. Reduced heat loss following sucrose ingestion in premature and normal human newborns. *Early Hum Dev* 1997;48:109–16.
- [58] Field T, Goldson E. Pacifying effects of nonnutritive sucking on term and preterm neonates during heelstick procedures. *Pediatrics* 1984;74:1012–5.
- [59] Blass EM, Hoffmeyer LB. Sucrose as an analgesic for newborn infants. *Pediatrics* 1991;87:215–8.
- [60] Mellier D, Bezaud S, Caston J. Études exploratoires des relations intersensorielles olfaction–douleur. *Enfance* 1997;49:98–111.
- [61] Marlier L, Gaugler C, Messer J. Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns. *Pediatrics* 2005;115:83–8.
- [62] Garcia AP, White-Traut R. Preterm infant's responses to taste/smell and tactile stimulation during an apneic episode. *J Pediatr Nurs* 1993;8:245–52.
- [63] Gaugler C, Marlier L, Messer J. Traitement des apnées idiopathiques du prématuré par stimulations sensorielles, à paraître *Arch. Pediatr*.
- [64] Nancy P. Les troubles de l'odorat chez l'enfant. In: Bonfils P, Tran Ba Huy P, editors. Les troubles du goût et de l'odorat. Paris: Société française d'otorhinolaryngologie et de chirurgie de la face et du cou; 1999. p. 257–67.