

Que savons-nous de la douleur fœtale ?

What Do We Know about Fetal Pain?

C. Donner · A. Holoye

© Lavoisier SAS 2021

Résumé Les études à propos de la douleur fœtale et de ses conséquences font suite à celles menées à propos de la douleur néonatale et de sa prise en charge dans les années 1980. Les définitions classiques de la douleur ne peuvent pas être appliquées au fœtus. La douleur fœtale est définie actuellement comme la réponse à une stimulation nociceptive. Les nocicepteurs sont largement présents au niveau cutané chez le fœtus. La stimulation nociceptive ne veut pas dire que le fœtus a la capacité de « ressentir ». Le fœtus possède l'équipement nécessaire pour percevoir des stimulations nociceptives, la question est de savoir si ce système est opérationnel. La maturation du système nerveux central est un processus complexe et difficile à étudier. La pratique de gestes invasifs potentiellement douloureux pour le fœtus a activé la recherche à propos de l'analgésie fœtale dès les années 1990. Différentes situations ont été identifiées comme potentiellement douloureuses pendant la période anténatale. Même si le fœtus n'expérimente pas la douleur comme un être conscient, il manifeste une réponse adaptée au stress lors d'une stimulation nociceptive entraînant des modifications hémodynamiques et hormonales. Ces modifications, si elles surviennent à un stade critique du développement du SNC, pourraient entraîner des conséquences immédiates mais peut-être aussi à long terme. Les nouvelles techniques d'imagerie ouvrent des voies de recherche dans la précision du développement cérébral à chaque âge gestationnel mais aussi dans une approche fonctionnelle. La complexité du développement cérébral et la compréhension des conséquences de l'environnement fœtal, les conséquences des différents stimuli dont la douleur, nécessitent une recherche transdisciplinaire.

Mots clés Douleur fœtale · Nociception · Sensorialité · Développement neurologique · Analgésie

C. Donner (✉) · A. Holoye (✉)
Service de gynécologie-obstétrique,
clinique d'échographie et de médecine fœtale,
hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles,
808, route de Lennik, B-1070 Bruxelles, Belgique
e-mail : catherine.donner@ulb.be, anne.holoye@erasme.ulb.ac.be

Abstract Questions and research about fetal pain and its consequences follow on from those about neonatal pain and its management in the 1980s. Traditional definitions of pain cannot be applied to the fetus. Fetal pain is currently defined as the response to nociceptive stimulation. Nociceptors are widely present at the cutaneous level in the fetus. Nociceptive stimulation does not mean that the fetus has the ability to “feel”. The fetus is equipped to perceive nociceptive stimulation. The question is whether this system is operational. The maturation of the central nervous system is a complex process that is difficult to study. The practice of potentially painful invasive procedures for the fetus triggered research on fetal analgesia in the 1990s. Various situations were identified as potentially painful during the antenatal period. Although the fetus does not experience pain as a conscious being, it does show an adaptive stress response to nociceptive stimulation resulting in hemodynamic and hormonal changes. These changes, if they occur at a critical stage of CNS development, may have immediate but also long-term consequences. New imaging techniques are opening up new possibilities for research both in the accuracy of brain development at each gestational age and in a functional approach. The complexity of brain development and the understanding of the consequences of the fetal environment, the consequences of different stimuli, including pain, require transdisciplinary research.

Keywords Fetal pain · Nociception · Sensoriality · Neurological development · Analgesia

Introduction

La notion de la douleur fœtale fait l'objet de questions et de controverses. À la fin du XVIII^e siècle, Bichat et Roux dans leur traité d'anatomie descriptive (publié après la mort de Bichat en 1803) considéraient que le fœtus vivait dans un environnement totalement dépourvu de stimuli [1]. En 1887, Preyer, professeur de physiologie à l'université d'Iéna, affirmait dans son ouvrage *Physiologie spéciale des embryons* que le fœtus,

bien que relativement isolé, bénéficiait d'une stimulation sensorielle minimale [2]. Il avait remarqué des mouvements du fœtus en réaction à des stimulations sonores. Il faut attendre la fin du xx^e siècle pour que soient étudiées plus précisément les notions de sensorialité et de douleur fœtale. Ces réflexions et recherches prolongent celles menées à propos de la douleur néonatale et de sa prise en charge dans les années 1980 [3]. La pratique de gestes invasifs potentiellement douloureux pour le fœtus active la recherche à propos de l'analgésie fœtale dans les années 1990 [4]. Cependant, les définitions classiques de la douleur ne peuvent pas être appliquées au fœtus, comme « *une sensation désagréable ressentie dans une partie du corps* » ou « *une souffrance morale* » ou encore celle donnée par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (AIED) « *Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrites en de tels termes* » [5]. Cette définition n'inclut pas les sujets ou individus qui ne reconnaissent par leur propre corps ou ne peuvent le décrire. Ce débat à propos de la douleur fœtale a par ailleurs été « parasité » par les opposants à l'interruption volontaire de grossesse (IVG). La douleur fœtale a été évoquée pour restreindre l'accès à l'IVG et aussi à l'interruption médicale de grossesse (IMG), particulièrement dans certains États aux États-Unis [6].

Douleur fœtale : définition

La douleur fœtale est définie actuellement comme la réponse à une stimulation nociceptive. La nociception est le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur. La stimulation nociceptive découlant d'une réponse au stress ne veut pas dire que le fœtus a la capacité de « ressentir ». D'un point de vue physiologique, pour poser la question du ressenti de la douleur, certaines conditions de base doivent être présentes : récepteurs nociceptifs, neurotransmetteurs de la douleur, fibres nerveuses qui mènent le stimulus au cerveau, thalamus, connexion corticale [7].

Récepteurs de la sensorialité fœtale : état des connaissances ?

Le développement neurologique du fœtus humain est le résultat de processus complexes. D'un point de vue neuroanatomique, le développement du système nerveux central comporte quatre étapes : neurogenèse, migration neuronale, synaptogenèse et myélinisation. L'apparition des chimiorécepteurs est précoce, des récepteurs tactiles sont mis en évidence dès sept semaines de grossesse et recouvrent l'ensemble de la surface cutanée et des muqueuses vers 20 semaines,

les bourgeons gustatifs sont présents sur la langue dès 12 semaines, les neurorécepteurs olfactifs apparaissent vers 17 semaines, le développement de l'oreille moyenne débute à la huitième semaine, le système visuel s'installe plus lentement, moins stimulé in utero. La question qui reste entière est de connaître le moment où s'établissent les premiers relais cérébraux. La littérature documente surtout la perception auditive, et les voies nerveuses de l'audition sont fonctionnelles jusqu'au cortex dès le cinquième mois, plus récemment la possibilité d'une mémorisation fœtale de certains stimuli a été mise en évidence [8].

Développement de la voie nociceptive de la douleur chez le fœtus

Les nocicepteurs sont largement présents au niveau cutané chez le fœtus avec la même densité que chez l'adulte. Les fibres nerveuses atteignent la peau entre 11 et 15 semaines d'âge gestationnel et les muqueuses vers 20 semaines. La myélinisation débute entre 12 et 14 semaines, permettant une conduction plus rapide. La myélinisation est progressive mais cela n'empêche pas la conduction de l'influx nerveux par des fibres nerveuses peu ou non myélinisées. Les neuro-médiateurs, comme les encéphalines et la substance P, apparaissent précocement à 8–10 et 12–14 semaines de grossesse. Les opioïdes endogènes sont produits au niveau cérébral aux alentours de la moitié de la grossesse [9]. L'arc réflexe en réponse à un stimulus tactile est possible en théorie dès huit semaines. La voie spinothalamique est bien identifiée pendant la vie fœtale. Les fibres thalamocorticales apparaissent pendant la seconde moitié de la grossesse (23–30 semaines) rejoignant un premier feuillet transitoire (sous-plaque) capable de traiter certaines informations provenant du thalamus. Entre 24 et 32 semaines, les fibres thalamocorticales convergent dans différents endroits du cortex mature, le processus est complet vers 34 semaines. Certains auteurs pensent que les connexions thalamocorticales sont essentielles pour un ressenti de la douleur, d'autres argumentent que les connexions de la moelle épinière au thalamus sont suffisantes [9]. La maturation corticale démarre progressivement dès le premier trimestre de la grossesse avec la migration neuronale vers la périphérie cérébrale. Le premier feuillet peut être visualisé vers 13–15 semaines. Le cortex est supposé être le centre de l'activité consciente. Néanmoins, un certain degré de sensation consciente est peut-être en présence d'un cortex immature [8,10,11].

Efficacité des voies nociceptives chez le fœtus

Le fœtus possède donc l'équipement nécessaire pour percevoir des stimulations nociceptives, la question est de savoir

si ce système est opérationnel. Des études de comportement fœtal ou des réponses endocriniennes ont été réalisées. Le fœtus peut répondre à des stimuli externes montrant un degré de sensibilité au bruit ou à des stimulations tactiles [12]. Après 26 semaines, les mouvements sont de plus en plus coordonnés. Des expressions faciales fœtales semblables à celles lors des pleurs ont été observées après des bruits soudains à 30 semaines [13,14]. Le fœtus montre à la fin de la grossesse des cycles alternant éveil et sommeil [15].

Des réactions de type réflexe nociceptif, comme une réaction de retrait après une piqûre accidentelle lors d'une amniocentèse, ont été observées dès 16 semaines de grossesse [16]. Des modifications du rythme cardiaque ou des index de pulsatilité au niveau de l'artère cérébrale moyenne ont également été observées lors de ponctions fœtales [17]. Une augmentation des hormones de stress (cortisol, adrénaline et bêtaendorphine) a été mise en évidence dans des prélèvements de sang fœtal après une intervention in utero entre 16 à 25 semaines (transfusion in utero intra-abdominale). L'augmentation était directement corrélée à la durée du geste et indépendante de la réponse maternelle. Des études comparant des fœtus avec des procédures intracordiales/intra-abdominales ou des fœtus avec ou sans anesthésie montrent une sécrétion nettement moins importante des hormones de stress lorsqu'il n'y a pas de stimulation nociceptive [18]. Néanmoins, ces différentes observations laissent ouvertes certaines questions ; stress ne veut pas dire douleur, et les réponses de type stress n'impliquent pas obligatoirement le cortex cérébral.

La période à partir de laquelle une perception nociceptive semble possible chez le fœtus est estimée vers 20–22 semaines (Fig. 1).

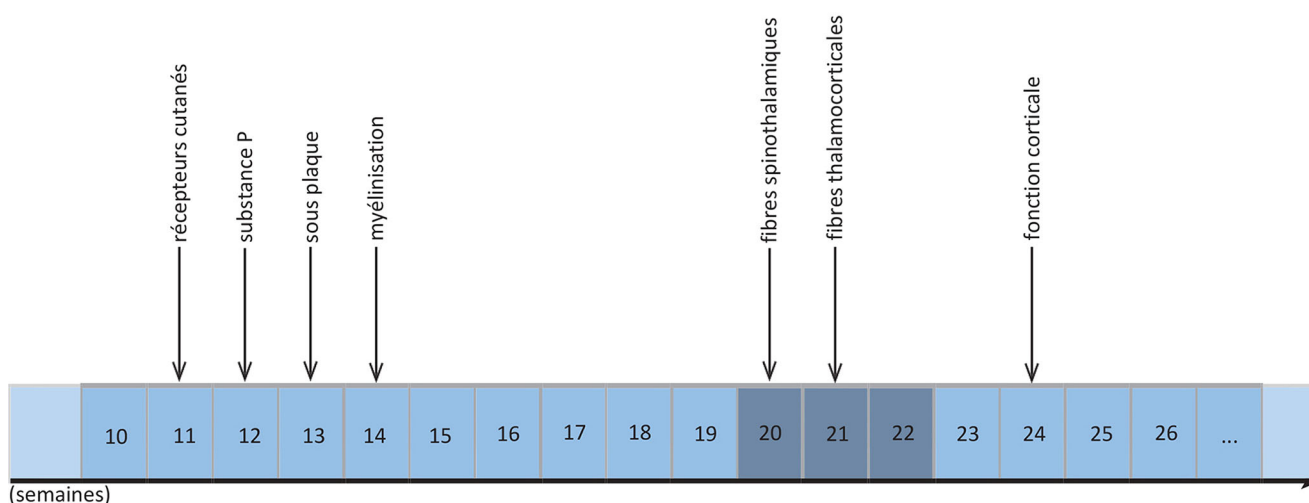


Fig. 1 Étapes du développement du système nociceptif (âge d'apparition et maturation progressive des différentes structures) (d'après Bellieni [9] et Lowery et al. [25]). L'âge gestationnel pour une perception nociceptive chez le fœtus est estimé à partir de 20–22 semaines

Situations fœtales potentiellement douloureuses

Différentes situations ont été identifiées comme potentiellement douloureuses pendant la période anténatale : les gestes thérapeutiques en médecine fœtale comme le placement d'un drain, le drainage d'un kyste ou d'un épanchement, l'arrêt de vie fœtale avec injection de KCl dans le cordon ou en intracardiaque, les procédures d'EXIT (*ex utero intra-partum treatment*) ou des situations douloureuses comme le *laparoschisis* (périviscérite, torsion étranglement), une fracture, une occlusion intestinale.

Analgesie fœtale

Plusieurs raisons ont conduit à reconnaître l'importance de l'analgesie : éthique médicale, risque potentiel de conséquence à long terme de la douleur sur le développement cérébral, risque des mouvements fœtaux empêchant l'acte technique. Les doses administrées sont de 20 µg/kg de fentanyl i.m. ou de 10 µg/kg de fentanyl i.v. (cordon ombilical) ou sufentanil 1 µg/kg. La sédation ou l'analgesie maternelle se sont avérées insuffisantes en raison de la métabolisation du produit utilisé avant qu'il n'arrive chez le fœtus, ainsi que du rôle du filtre placentaire [19]. Certains chercheurs ont également proposé une administration intra-amniotique d'analgésiques, et des expériences pratiquées chez le fœtus de mouton montrent une augmentation plasmatique des agents administrés [20]. Ces expériences n'ont pas été reconduites chez le fœtus humain.

L'innocuité de l'analgésie fœtale en termes de tératogénicité et de risques neurologiques a été évaluée [21]. La plupart des études faites chez l'enfant montrent un effet toxique potentiel en cas d'administration à très haute dose et pendant de longues durées. La Food and Drug Administration (FDA, États-Unis) déconseille l'usage du midazolam et du propofol [22]. Les expositions courtes de la chirurgie fœtale ne sont pas associées à des altérations neurocognitives [23].

Conséquence à long terme de la douleur fœtale

Le fœtus peut mémoriser des stimulations neurosensorielles. Le nouveau-né reconnaît la voix de sa mère, certaines musiques entendues pendant la grossesse [12]. Il reconnaît également l'odeur de sa mère, ce qui l'apaise [24]. On connaît les conséquences du retard de croissance intra-utérin (RCIU) à l'âge adulte (pathologies vasculaires et métaboliques, diabète...) qui sont des modifications secondaires à l'exposition élevée aux corticoïdes pendant la grossesse. La stimulation nociceptive entraîne également une augmentation des glucocorticoïdes et des catécholamines. On peut se poser la question de savoir si une stimulation nociceptive répétée, prolongée, peut avoir le même effet qu'un autre stress périnatal.

Certaines expériences faites chez l'animal ont montré des modifications à long terme. Des stimuli nociceptifs répétés chez le fœtus de rats entraînent des modifications permanentes en réaction avec une hypersensibilisation. Une stimulation nociceptive chronique chez le fœtus de mouton montre, dès les premières années, une augmentation de tension artérielle et de rythme cardiaque [25]. D'autres expériences, toujours chez le mouton, montrent des réponses vasoconstrictrices au niveau pulmonaire avec relargage local de catécholamines [26].

Les effets de la douleur sur le fœtus résultent de phénomènes complexes incluant entre autres différents paramètres tels que l'âge gestationnel, la durée et la nature de la stimulation nociceptive, le patrimoine génétique, les modifications épigénétiques, l'environnement...

Perspectives de recherche

L'étude des possibilités sensorielles fœtales, celle de l'influence de l'environnement, celle des conséquences possibles de différents stimuli demeurent un défi. Les études neuroanatomiques ont illustré le développement du système nerveux. La présence de structures transitoires d'une maturation progressive ne permet pas toujours de répondre à la question de la corrélation entre la neuroanatomie et la fonctionnalité. Les études les plus récentes s'accordent sur le fait que les principales connexions thalamocorticales sont présentes dès 24 semaines de gestation et continuent à se développer jusqu'à terme. Les réponses corticales, même rudimentaires,

à des stimuli sensoriels sont possibles dès 24 semaines. Les connexions corticocorticales se forment à partir de 34–35 semaines, la maturation complète étant atteinte vers l'âge de trois ans [27]. Une étude récente orientée spécifiquement sur la réaction du fœtus aux stimulations nociceptives, dans le cadre d'interventions in utero après 30 semaines de gestation, a observé la modification d'expressions faciales chez le fœtus en imagerie échographique 4D. Ces auteurs proposent un scoring de ces expressions sur un nombre limité de cas, mais il s'agit de données préliminaires sans contrôle ou autre analyse de réponse nociceptive [28]. Les nouvelles techniques d'imagerie ouvrent des voies de recherche passionnantes. La résonance magnétique du cerveau fœtal illustre de plus en plus précisément le développement cérébral et donne la possibilité de diagnostiquer plus d'anomalies du développement avant la naissance.

Pour ce qui concerne l'aspect fonctionnel, l'IRM fonctionnelle, la magnétoencéphalographie fœtale (MEG), l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) ont certainement un rôle à jouer dans l'avenir [29].

Conclusion

Ce que le fœtus expérimente nous est, en grande partie, inconnu et le restera sans doute encore longtemps. Même si le fœtus ne ressent pas la douleur comme un être conscient, il manifeste une réponse adaptée au stress lors d'une stimulation nociceptive entraînant des modifications hémodynamiques et hormonales. Ces modifications, si elles surviennent à un stade critique du développement du SNC, pourraient entraîner des conséquences immédiates, mais peut-être aussi à long terme. Une analgésie fœtale ponctuelle avec des morphiniques ne présente a priori aucun danger. La possibilité d'une analgésie à plus long terme dans quelques situations douloureuses chroniques doit encore être étudiée. La complexité du développement cérébral et la compréhension des conséquences de l'environnement fœtal, les conséquences des différents stimuli dont la « douleur », nécessitent une recherche largement transdisciplinaire incluant des physiciens, mathématiciens, ingénieurs, experts en neurosciences, biologistes, radiologues, néonatalogues, neurologues, obstétriciens, psychologues, généticiens...

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Bichat X, Roux J (1802) Traité d'anatomie descriptive. In: Le fœtus et ses dépendances. Broson, Gabon, Paris, pp 393–403

2. Preyer W (1887) *Physiologie spéciale de l'embryon*. In: *Division des mouvements du fœtus d'après leur cause*. Alcan, Paris, pp 440–43
3. Anand K, Phil D, Hickey P (1987) Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 317:1321–9
4. Van de Velde M, De Buck F (2012) Fetal and maternal analgesia/anesthesia for fetal procedures. *Fetal Diagn Ther* 31:201–9
5. Bonica JJ (1979) The need of a taxonomy. *Pain* 6:247–8
6. Shah AK, Salazar C (2014) Fetal pain legislation. *Virtual mentor, Am Med Assoc J Ethics* 10:818–21
7. Bellieni C, Buonocore G (2012) Is fetal pain a real evidence? *J Matern Fetal Neonatal Med* 25:1203–8
8. Borsani A, Della Vedova AM, Rezzani R, et al (2018) Correlation between human nervous system development and acquisition of fetal skills: an overview. *Brain Dev* 41:225–33
9. Bellieni C (2019) New insights into fetal pain. *Fetal Neonatal* 24:101001
10. Apkarian AV (2018) Nociception, pain, consciousness, and society: A plea for constrained use of pain-related terminologies. *J Pain* 19:1253–55
11. Langercrantz (2014) The emergence of consciousness: Science and ethics. *Semin Fetal Neonatal Med* 19:300–5
12. Jadri R, Pins D, Houfflin-Debarge V, et al (2008) Fetal cortical activation to sound at 33 weeks of gestation: a functional MRI study. *Neuroimage* 42:10–8
13. Gezuba G, Dombrowska A, Kazmierczak M, et al (2017) The effect of music therapy on the cardiac activity parameters of a fetus in a cardiotocographic examination. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30:2440–5
14. Gingras J, Mitchell E, Grattan K (2005) Fetal homologue of infant crying. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90:415–8
15. Kadic AS, Kurjak A (2018) Cognitive functions of the fetus. *Ultraschall Med* 39:181–9
16. Fitzgerald M (1991) Development of pain mechanisms. *Br Med Bull* 20:667–75
17. Teixeira J, Glover V, Fisk N (1999) Acute cerebral redistribution in response to invasive procedures in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 181:1018–25
18. Fisk NM, Gitau R, Teixeira JM, et al (2001) Effect of direct fetal opioid analgesia on fetal hormonal and hemodynamic stress response to intrauterine needling. *Anesthesiology* 95:828–35
19. Bellieni CV (2021) Analgesia for fetal pain during prenatal surgery: 10 years of progress. *Pediatr Res* 89:1612–8
20. Strumper D, Durieux ME, Gogarten W, et al (2003) Fetal plasma concentrations after intraamniotic sufentanil in chronically instrumented pregnant sheep. *Anesthesiology* 98:1400–6
21. Mazze R, Fujinaga M, Rice S, et al (1986) Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 64:339–44
22. Olutoye O, Baker B, Belfort M, et al (2018) Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 218:98–102
23. Sun L, Li G, Miller T, et al (2016) Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA* 315:2312–20
24. Menella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK (2001) Prenatal and postnatal flavor learning by human infant. *Pediatrics* 107:E88
25. Lowery CL, Hardman MP, Manning N, et al (2007) Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol* 31:275–82
26. Houfflin-Debarge V, Sicot B, Jaillard S, et al (2007) The mechanisms of pain-induced pulmonary vasoconstriction: an experimental study in fetal lambs. *Anesth Analg* 104:799–806
27. Moser J, Schleger F, Weiss M, et al (2021) Magnetoencephalographic signatures of conscious processing before birth. *Dev Cogn Neurosci* 49:100964
28. Bernardes L, Carvalho M, Harnik S, et al (2021) Sorting pain out of salience: assessment of pain facial expressions in the human fetus. *Pain Rep* 6: e882
29. Vasung L, Turk E, Ferradal S, et al (2019) Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. *Neuroimage* 187:226–54