



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2018/2019

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**ETUDE DU NEURODEVELOPPEMENT DES ENFANTS PORTEURS
DE CARDIOPATHIES CONGENITALES**

Présentée et soutenue publiquement le 05/04/2019 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Morgane BILLOTTE

JURY

Président :

Madame le Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François GODART

Monsieur le Professeur Francis JUTHIER

Monsieur le Docteur Guy VAKSMANN

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Marie-Paule GUILLAUME

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : VUE D'ENSEMBLE ET MISE EN CONTEXTE	8
I. <u>PRÉSENTATION DES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES</u>	8
A. <i>Définition et étiologies des cardiopathies congénitales</i>	8
1. Causes non génétiques.....	8
2. Causes génétiques.....	8
3. Risque de récurrence	10
B. <i>Classification des cardiopathies congénitales</i>	11
1. Selon l'embryologie	12
2. Selon l'anatomie	12
3. Selon la physiopathologie	13
4. Selon l'anatomie et la clinique	14
5. Selon la sévérité	14
C. <i>Epidémiologie des cardiopathies congénitales</i>	15
1. Incidence des cardiopathies congénitales.....	15
2. Prévalence des cardiopathies congénitales	15
3. Mortalité des cardiopathies congénitales	16
4. A l'âge adulte.....	18
II. <u>CARDIOPATHIES CONGÉNITALES ET TROUBLES DU NEURODÉVELOPPEMENT</u>	21
A. <i>Développement psychomoteur et troubles du neurodéveloppement</i>	21
1. Définition et Classification	21
2. Epidémiologie des troubles neurodéveloppementaux.....	22
4. Retentissement	25
B. <i>Vulnérabilité neurologique dans les cardiopathies congénitales et facteurs de risque prénatals</i>	26
1. Développement cérébral initial et vulnérabilité du cerveau avant la naissance	26
2. Vulnérabilité spécifique des cardiopathies congénitales en période périnatale	27
C. <i>Facteurs de risque péri- et post-natals influençant le neurodéveloppement dans les cardiopathies congénitales</i>	30
1. Type et complexité de la cardiopathie congénitale	31
2. Comorbidités génétiques.....	33
3. Facteurs intrinsèques au patient	34
4. Impact du diagnostic anténatal.....	34
5. Facteurs péri-opératoires	34
6. Facteurs socio-démographiques et socio-affectifs (58,86,87).....	38
D. <i>Domaines du neurodéveloppement altérés chez les enfants porteurs de cardiopathies congénitales isolées</i>	39
1. De 0 à 2 ans	40
2. Enfance et âge scolaire	41
3. Adolescence	42
E. <i>Conséquence sur la qualité de vie</i>	44
F. <i>Profil neuro-cognitif à l'âge adulte</i>	46
III. <u>SUIVI CARDIOLOGIQUE DES ENFANTS PORTEURS DE CARDIOPATHIES CONGÉNITALES</u>	46

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PROSPECTIVE : DEPISTAGE DES TROUBLES DE NEURODEVELOPPEMENT CHEZ DES ENFANTS PORTEURS D'UNE CARDIOPATHIE CONGENITALE SIGNIFICATIVE.....	49
I. <u>OBJECTIF DE L'ÉTUDE</u>	49
A. <i>Objectif principal</i>.....	49
B. <i>Objectifs secondaires</i>.....	49
II. <u>MATÉRIEL ET MÉTHODES</u>.....	49
A. <i>Type de l'étude</i>.....	49
B. <i>Population étudiée</i>.....	50
1. Définition de la population d'étude	50
2. Mode de recrutement des patients	51
C. <i>Critères de jugement</i>	52
1. Critère de jugement principal	52
2. Critères de jugement secondaires.....	52
D. <i>Variables étudiées</i>	53
1. Variables recueillies	53
2. Déroulement de l'étude et mode de recueil des données	54
E. <i>Validité de l'ASQ-3</i>.....	57
F. <i>Méthode d'analyse des données</i>.....	58
G. <i>Considérations éthiques</i>	59
III. <u>RÉSULTATS</u>	60
A. <i>Description de la population d'étude</i>.....	60
B. <i>Résultat du critère principal</i>.....	65
C. <i>Résultat des critères secondaires</i>.....	67
1. Fréquence en fonction de la classification de la cardiopathie congénitale	67
2. Fréquence des troubles en fonction de l'âge	67
3. Fréquence des troubles du neurodéveloppement en fonction de la	
présence d'une anomalie génétique.....	70
4. Facteurs associés à des troubles du neurodéveloppement	70
5. Fréquence des structures de soins et de rééducation à visée	
neurodéveloppementale	74
6. Résultats relatifs aux questions ouvertes de l'ASQ-3 et au questionnaire	
annexe.....	77
IV. <u>DISCUSSION</u>.....	81
A. <i>Hypothèses et interprétation des résultats</i>.....	81
B. <i>Forces de l'étude</i>.....	85
C. <i>Faiblesses de l'étude</i>.....	85
V. <u>OUVERTURE ET PERSPECTIVES</u>	88
A. <i>Poursuite de l'étude</i>.....	88
B. <i>Impact sur la prise en charge médicale</i>.....	89
C. <i>Mise en place d'un réseau de soins pour un suivi</i>	
<i>neurodéveloppemental transversal de tout enfant porteur de cardiopathie</i>	
<i>congénitale dans la région Hauts-de-France</i>.....	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	93
TABLEAUX :	107
ANNEXES	109
ARTICLE ORIGINAL EN ANGLAIS (1^{ÈRE} VERSION).....	129

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACR : Arrêt cardio-respiratoire

APSI : Atrésie pulmonaire à septum intact

APSO : Atrésie pulmonaire à septum ouvert

ASQ-3 : Ages & Stages Questionnaires in French, Third Edition

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVP : Agénésie des valves pulmonaires

CA : Canal artériel

CAMSP : Centre d'action médico-sociale précoce

CAV : Canal atrio-ventriculaire

CC : Cardiopathie congénitale

CEC : Circulation extra-corporelle

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIA OI / OII : Communication inter-auriculaire Ostium Primum / Secundum

CIV : Communication inter-ventriculaire

CMV : Cytomégalovirus

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPP : Comité de protection des personnes

CRF / eCRF: Case Report Form/ electronic Case Report Form

DCPP : Dérivation cavo-pulmonaire partielle

DCPT : Dérivation cavo-pulmonaire totale

ECMO : Oxygénation par Membrane Extra-Corporelle

EEG : Electro-encéphalogramme

EPICARD : Epidémiologie des enfants ou fœtus porteurs de cardiopathies congénitales

ETF : Echographie trans-fontanelle

EUROCAT : European surveillance of congenital anomalies

FO : Foramen ovale

GPE : Gastrostomie percutanée

IAA : Interruption de l'arche aortique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

M3C : Malformations cardiaques congénitales complexes

NIRS : Spectrométrie dans le proche infra-rouge

OMS : Organisation mondiale de la santé

PC : Périmètre crânien

PMI : Protection maternelle et infantile

PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins

RVPAT : Retour veineux pulmonaire anormal total

RVPAP : Retour veineux pulmonaire anormal partiel

SA : Semaine d'aménorrhée

SESSAD : Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile

Sténose valvulaire pulmonaire : SVP

T4F : Tétralogie de Fallot

TAC : Tronc artériel commun

TGV : Transposition des gros vaisseaux

UNAPEI : Union nationale des associations de parents, de personnes handicapées mentales et leurs amis

UTPAS : Unité territoriale de prévention et d'action sociale

VDDI : Ventricule droit à double issue

VG : Ventricule gauche

VU : Ventricule unique

INTRODUCTION

Les cardiopathies congénitales (CC) sont les malformations les plus fréquentes retrouvées à la naissance. Avec les progrès médico-chirurgicaux, la survie des enfants porteurs de CC s'est nettement améliorée : 85 à 90% d'entre eux atteindront l'âge adulte, soit une augmentation de plus de 30% sur les dix dernières années (1). On estime actuellement que 2/3 de patients porteurs de CC sont des adultes. Cette proportion est sans cesse croissante et avec elle, la prévalence des patients adultes porteurs de CC complexes.

Si la survie est meilleure, la présence de comorbidités augmente, notamment les troubles du neurodéveloppement. En effet, les enfants porteurs de CC sont à risque de troubles neurodéveloppementaux. Les causes en sont multifactorielles parmi lesquelles le type et la complexité de la CC, les comorbidités génétiques, les facteurs intrinsèques au patient (prématurité, facteurs socio-démographiques...), et les techniques opératoires. Plusieurs domaines sont touchés : le fonctionnement intellectuel global, la motricité fine et globale, le langage et la communication, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. L'ensemble de ces troubles du neurodéveloppement aura un retentissement sur la réussite scolaire, l'adaptation sociale et comportementale et l'intégration professionnelle de ces patients (qui pour la grande majorité deviendront des adultes) mais aussi sur leur qualité de vie et celle de leurs familles. Ces troubles neurodéveloppementaux ont des implications psycho-éducatives et socio-économiques importantes. Il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique.

Depuis 2010, des programmes spécifiques pour le suivi neurodéveloppemental des enfants porteurs de CC ont vu le jour en Amérique du Nord et en Europe, qui ont conduit dès 2012, à des recommandations émises par un comité d'experts (2).

Dans la région Hauts-de-France, le suivi neurodéveloppemental des enfants porteurs de CC n'est pas systématique. Certains de ces enfants sont pris en charge dans des structures de soins existantes (CAMSP, SESSAD, réseau NEURODEV, ...) où ils sont adressés pour divers motifs (troubles de l'attention, difficultés de langage, troubles de la marche, troubles de l'alimentation, atteinte syndromique, ...) et ce, à des âges variés, mais sans coordination des prises en charge. Or, il est prouvé que

le dépistage et la prise en charge précoces des troubles du neurodéveloppement permet d'en améliorer le pronostic (3).

Le but de notre étude est d'évaluer la fréquence des troubles du neurodéveloppement dans une population cible d'enfants porteurs de CC, d'identifier les facteurs de risque associés aux troubles du neurodéveloppement et d'estimer la proportion de ces patients ayant déjà des soins de rééducation ou des suivis dans des centres de rééducation.

Notre étude a pour ambition d'aider à la mise en place d'un réseau de soins spécifique dans la région « Hauts-de-France » pour le suivi neurodéveloppemental et la prise en charge des troubles du neurodéveloppement de tout enfant porteur de CC.

PREMIERE PARTIE : VUE D'ENSEMBLE ET MISE EN CONTEXTE

I. Présentation des cardiopathies congénitales

A. Définition et étiologies des cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales (CC) sont des malformations du cœur et des gros vaisseaux, présentes à la naissance et qui résultent d'un défaut de développement survenu pendant la vie embryonnaire.

Les étiologies sont multiples et la plupart des CC sont d'origine multifactorielle.

1. Causes non génétiques

Divers agents tératogènes peuvent interférer lors de l'embryogenèse et induire des malformations cardiaques (4):

- les toxiques environnementaux : l'alcool, le tabac, les polluants (les pesticides, les expositions professionnelles aux solvants organiques ...) (5),
- les infections : les virus notamment (Rubéole CMV, Coxsackie virus) (6),
- les pathologies maternelles telles que le diabète, l'obésité, la phénylcétonurie, le lupus érythémateux disséminé... (7),
- les expositions maternelles médicamenteuses (les anti-épileptiques, le lithium, l'acide rétinoïque, le thalidomide, les anti-rétroviraux ...) (8).

2. Causes génétiques

12% des CC sont associées à une mutation génétique. (2,9,10)

On retrouve principalement (11) :

- des anomalies chromosomiques telles que la trisomie 21, la trisomie 18, la trisomie 13, le syndrome de Turner (45XO), les remaniements chromosomiques à type de translocation déséquilibrée, ...

- des syndromes microdélétionnels tels que la microdélétion 22q11.2 (syndrome de DiGeorge), la microdélétion 7q23 (syndrome de Williams Beuren) principalement,
- des variations monogéniques délétères conduisant soit :
 - à une CC isolée : *ZIC3*, *MMP21*, *NKX2.5* ... ,
 - à un syndrome polymalformatif : Syndrome de Holt-Oram (gène *TBX5*), syndrome d'Alagille (gène *JAG1* ou *NOTCH2*), syndrome de Noonan (gène *PTPN11*),
- des prédispositions génétiques familiales avec :
 - l'association de différentes variations génétiques qui isolément ne sont pas délétères, mais associées entre elles et avec des facteurs environnementaux peuvent être responsables de CC.
 - les notions de « continuum phénotypique » ou de spectre de gravité, par exemple dans les pathologies obstructives du cœur gauche (spectre allant de la bicuspidie aortique au syndrome d'hypoplasie du cœur gauche).

Il existe une évolution conceptuelle de la génétique dans les CC résumée ci-dessous (12).

Figure 1. Evolution conceptuelle de la génétique des CC (issu de D.Bonnet 2017)

Concepts	Exemples
Hérédité multifactorielle	Toutes cardiopathies
Rôle majeur de l'environnement	Tératogènes : rubéole, thalidomide, folates
Mécanisme unique pour des cardiopathies anatomiquement différentes : une anomalie génétique–plusieurs cardiopathies	Délétion chromosome 22q et cardiopathies conotruncales
Caractère monogénique de nombreuses cardiopathies	Communication interauriculaire, canaux atrioventriculaires, Fallot . .
Échec des stratégies de phénotypie partielle : cardiopathies syndromiques et non syndromiques différentes génétiquement	Syndrome de Holt-Oram et communications interauriculaires, tétralogie de Fallot et délétion du chromosome 22q, canaux atrioventriculaires et région cardiaque critique de la trisomie 21
Notion de continuum phénotypique ou spectre de gravité	Bicuspidie aortique–coarctation–syndrome de Shone–hypoplasie du cœur gauche
Variabilité d'expression intrafamiliale pour une même anomalie moléculaire	Cardiopathies familiales de la délétion du chromosome 22q
Hétérogénéité génétique des cardiopathies congénitales : une malformation plusieurs gènes	<i>NKX2.5</i> , <i>GATA4</i> , <i>MYH7</i> dans les communications interauriculaires
Hétérogénéité des mécanismes pour une même cardiopathie	Tronc artériel commun : pathologie de la septation ou de la rotation de la voie efférente
Redéfinition du phénotype en fonction du mécanisme	Ventricules droits à double issue

Il est important de souligner que :

- Un même génotype peut conduire à plusieurs phénotypes. Par exemple : une microdélétion *22q11.2* peut conduire à des cardiopathies dites conotruncales parmi lesquelles l'interruption de l'arche aortique (IAA), la tétralogie de Fallot (T4F), l'atrésie pulmonaire à septum ouvert (APSO), le tronc artériel commun (TAC) et l'agénésie des valves pulmonaires (AVP) (11).
- Un même phénotype peut présenter une hétérogénéité génotypique. Par exemple, les canaux atrio-ventriculaires qui peuvent s'associer à une trisomie 21, un syndrome de CHARGE, un syndrome de VACTERL, des délétions isolées *GATA4* et *CREDL1* ... (13).

3. Risque de récurrence

Le risque de CC dans la population générale est estimé à 1%.

Le risque de récurrence est estimé entre 2 et 4 % pour un couple ayant eu un enfant porteur de CC, soit 2 à 4 fois plus élevé par rapport à la population générale. Il est 4 fois plus élevé si c'est la mère qui est porteuse de CC et 2 fois plus élevé si c'est le père qui est porteur de CC.

Ce risque varie aussi selon le type de la CC (14,15) :

- 0 % dans la TGV (sauf dans de rares cas familiaux où des gènes de la latéralité ont été mis en cause) ;
- 5 à 10 % dans les pathologies obstructives du cœur gauche ;
- 5 à 20 % dans les syndromes d'hétérotaxie.

Ces constatations sur les étiologies des CC ont des implications cliniques en pratique courante, notamment (16,17) :

- La prévention des CC pendant la grossesse par :
 - la supplémentation en acide folique en périconceptionnel ;

- l'éviction des tératogènes : un bon équilibre du diabète maternel, une absence de consommation d'alcool, une limitation des prises médicamenteuses... .
- Le diagnostic anténatal d'une CC chez le fœtus (11) pose l'indication :
 - d'une échographie par un centre de référence pour rechercher une atteinte extracardiaque, orienter le conseil génétique et, si besoin, adresser à un centre de diagnostic anténatal ;
 - d'un caryotype standard à la recherche d'une anomalie de nombre ou de structure des chromosomes après confirmation de la cardiopathie par un cardio-pédiatre anténatal expert (excepté la transposition des gros vaisseaux) ;
 - d'une recherche de microdélétion 22q11.2 devant toute malformation conotruncale (IAA, TAC, T4F, APSO, AVP, communication interventriculaire (CIV) par mal-alignement, malposition vasculaire) ;
 - d'un conseil génétique dans les formes syndromiques.
- Le diagnostic anténatal d'une CC en cas d'antécédent familial (15) pose l'indication
 - d'une échographie entre la 16^{ème} et la 22^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) pour toute grossesse ultérieure en cas de risque de récurrence ;
 - d'un conseil génétique dans les formes familiales.
- Le diagnostic anténatal d'une malformation extracardiaque pose l'indication de rechercher une malformation cardiaque associée.

B. Classification des cardiopathies congénitales

Plusieurs classifications des CC existent de par la multitude et l'hétérogénéité des malformations cardiaques mais également de par leurs associations souvent complexes.

1. Selon l'embryologie

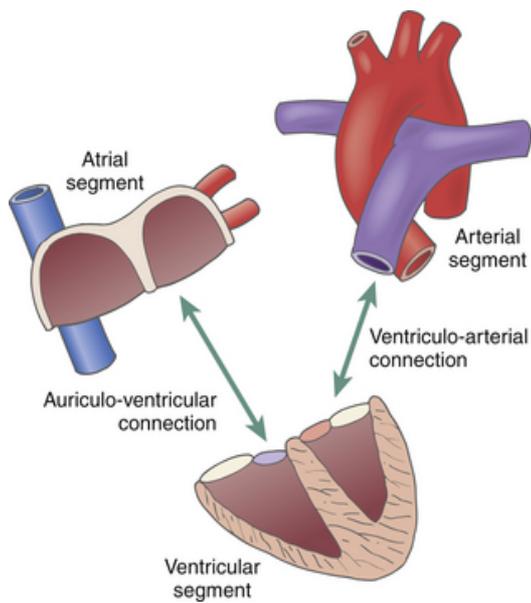
La principale classification embryologique est la classification mécanistique de Clark (1986, révisée en 1996) qui se base sur le principe qu'une anomalie génétique perturbe un mécanisme embryologique de la morphogénèse cardiaque, ce qui conduit à un groupe de cardiopathies hétérogènes anatomiquement mais procédant du même défaut de développement. Son principal modèle est celui de la microdélétion 22q11.2.

2. Selon l'anatomie

Les deux classifications anatomiques les plus connues sont celles de Van Praagh (analyse segmentaire) et d'Anderson (analyse séquentielle).

Le principe est d'analyser les 3 segments principaux du cœur (oreillettes, ventricules, gros vaisseaux), leurs segments de connexion (valves auriculoventriculaires, conus) et leurs alignements les uns par rapport aux autres, en partant du pôle veineux vers le pôle artériel, en déterminant la position des oreillettes dans le thorax ainsi que l'orientation de l'apex du cœur. Chaque structure est analysée selon ses caractéristiques propres et non selon sa position dans le thorax.

Figure 2. Analyse segmentaire, adaptée de Bettex D et Chassot PG, 2011.



3. Selon la physiopathologie

La Classification de Thiene (2010) (18) se base sur les conséquences cliniques des CC en fonction des perturbations qu'elles entraînent sur la circulation sanguine.

- Les cardiopathies non cyanogènes
 - avec shunt gauche-droite (augmentation du flux pulmonaire) : la communication interauriculaire (CIA), la CIV, le canal artériel (CA) persistant, le retour veineux pulmonaire anormal partiel (RVPAP) ;
 - obstructives (sans shunt) : la sténose mitrale, la sténose aortique, la sténose pulmonaire, la coarctation de l'aorte, l'IAAO ;
 - par régurgitation : le prolapsus mitral, l'insuffisance mitrale ...
- Les cardiopathies cyanogènes avec :
 - shunt droite - gauche (diminution du flux pulmonaire) : la T4F, l'atrésie pulmonaire, l'hypoplasie du cœur droit, l'atrésie tricuspide
 - shunt gauche - droite (diminution du flux aortique) : l'hypoplasie du cœur gauche, la coarctation aortique critique

- shunt mixte ou bidirectionnel : le ventricule unique, le canal atrio-ventriculaire, le ventricule droit à double issue (VDDI), le retour veineux pulmonaire anormal total (RVPAT), la TGV, le tronc artériel commun (TAC).

4. Selon l'anatomie et la clinique

La classification HoBo ou classification anatomo-clinique des CC (en anglais ACC-CHD : Anatomic and Clinical Classification of Congenital Heart Disease) (19) regroupe les CC en 10 principales catégories et 23 sous-groupes selon des critères anatomiques, diagnostiques et thérapeutiques. Chaque cardiopathie est codée en fonction de deux listes : celle de l'IPCCC (20) et celle de la CIM-10 (21). Cette classification se veut claire, exhaustive, adaptée à la pratique et utile pour des études cliniques et épidémiologiques.

5. Selon la sévérité

a. La classification d'Uzark (22) (Annexe 1)

Elle comprend 4 sous-groupes de cardiopathies réparties selon leur sévérité : des formes légères (ne nécessitant pas de traitement ou traitées non chirurgicalement) aux formes sévères ou complexes (non corrigeables ou palliables).

b. La classification de Bethesda (1) (Annexe 2)

Elle est issue de la Conférence de consensus de Bethesda. Les CC sont classées en fonction de leur gravité (de simple à complexe) et du type de suivi médico-chirurgical qui est indiqué (du cardiologue libéral au centre de référence spécialisé).

C. Epidémiologie des cardiopathies congénitales

1. Incidence des cardiopathies congénitales

L'incidence¹ communément retenue des CC est de 8 pour 1000 naissances. (23,24)

Ce chiffre est à prendre avec précaution car il existe plusieurs biais dans son estimation :

- l'évolution des méthodes diagnostiques avec l'avènement de l'échocardiographie ;
- les variabilités géographiques et ethniques ;
- l'accessibilité aux soins et la disponibilité des moyens diagnostiques ;
- le mode de recrutement des cardiopathies variable selon l'étude ;
- la période d'inclusion des patients dans ces études, qui influence le type de cardiopathies diagnostiquées.

2. Prévalence des cardiopathies congénitales

Les CC sont la première cause de malformations congénitales chez l'enfant. Elles comptent pour un tiers des malformations congénitales. 15% des diagnostics de CC relèvent de malformations multiples, dont des anomalies génétiques (23).

D'après le registre EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) (10, 23), la prévalence² des CC à la naissance en Europe est de 9/1000, incluant 89,7% de naissances vivantes, 1,6% de décès périnataux (de la naissance à 8 jours de vie) et 8,7% des interruptions de grossesse (chiffre variable en fonction des pays européens, estimé à 16,2% en France) (23).

¹ L'incidence se définit par le nombre de nouveaux cas survenant dans une population définie au cours d'une période donnée.

² La prévalence se définit par le nombre de cas existants dans une population définie à un moment donné ou au cours d'une période donnée.

Par extrapolation, sur les 3,3 millions de naissances annuelles dans l'Union Européenne, environ 36000 enfants naissent avec une CC par an. Néanmoins, il est probable que la prévalence soit sous-estimée du fait de l'absence d'échographie cardiaque systématique chez les nouveaux-nés dans les différentes études menées.

En France, on considère que 6500 à 8000 enfants naissent chaque année avec une CC.

Les CC sans anomalies chromosomiques représentent 88% des naissances (10) avec une prévalence de 7/1000. Les CC non chromosomiques sont isolées dans 82% des cas. L'interruption de grossesse pour les CC reste élevée (1,34/1000 naissances) pour anomalies cardiaques non chromosomiques.

3. Mortalité des cardiopathies congénitales

En Europe, un quart des décès néonataux est lié à des malformations congénitales. Les CC représentent la première cause de mortalité périnatale liée à une malformation congénitale en Europe (26% des causes par décès de malformations congénitales) (25).

En France, la mortalité infantile³ toute cause confondue est de 3,9/1000. Après un an, la mortalité dans la population pédiatrique est de 0,1 à 0,3 pour 1000 (26).

D'après l'étude EPICARD portant sur la mortalité infantile dans les CC en région parisienne entre 2005 et 2008 (23), la mortalité infantile globale des CC était de 6,4% (95% CI 5.5 à 7.5) :

- 60% des décès avaient lieu en période néonatale (moins de 1 mois de vie).
- Le taux de mortalité était variable selon le type et la complexité de la cardiopathie : les cœurs fonctionnellement univentriculaires comptaient pour 58% de la mortalité infantile globale et pour 41,7% de la mortalité chez les nouveaux-nés de moins de 8 jours. Les hétérotaxies comptaient pour 37,5% de la mortalité infantile globale et 25% de la mortalité chez les nouveaux nés de moins de 8

³ La mortalité infantile désigne les décès d'enfants âgés de moins d'un an

jours. Les anomalies des retours veineux et les anomalies des valves auriculoventriculaires comptaient respectivement pour 26,9% et 28,4% de la mortalité infantile globale.

D'après l'étude de Gilboa et al. (27) portant sur la mortalité dans les CC aux Etats-Unis pour la période couvrant 1999-2006 :

- La mortalité globale liée aux CC était en régression de 23.1% en comparaison aux années antérieures.
- Les enfants de moins de 1 an comptaient pour 48,1% de la mortalité globale liée aux CC et pour 79.5% de la mortalité dans la population pédiatrique porteuse de CC. Le taux de mortalité était variable selon le type et la complexité de la CC : Le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche comptait pour 20.7% de la mortalité infantile, alors que la coarctation de l'aorte, la T4F et la TGV isolée comptait respectivement pour 2.4%, 5.1% et 5.6%.
- La mortalité globale des enfants de 1 à 17 ans comptait pour 12,4% de la mortalité globale dans les CC et pour 23,9% de la mortalité des enfants ayant survécu après l'âge de 1 an. Les enfants de 1 à 4 ans, comptaient pour 6.1% de la mortalité globale, et les 5 à 17 ans pour 6.2%.

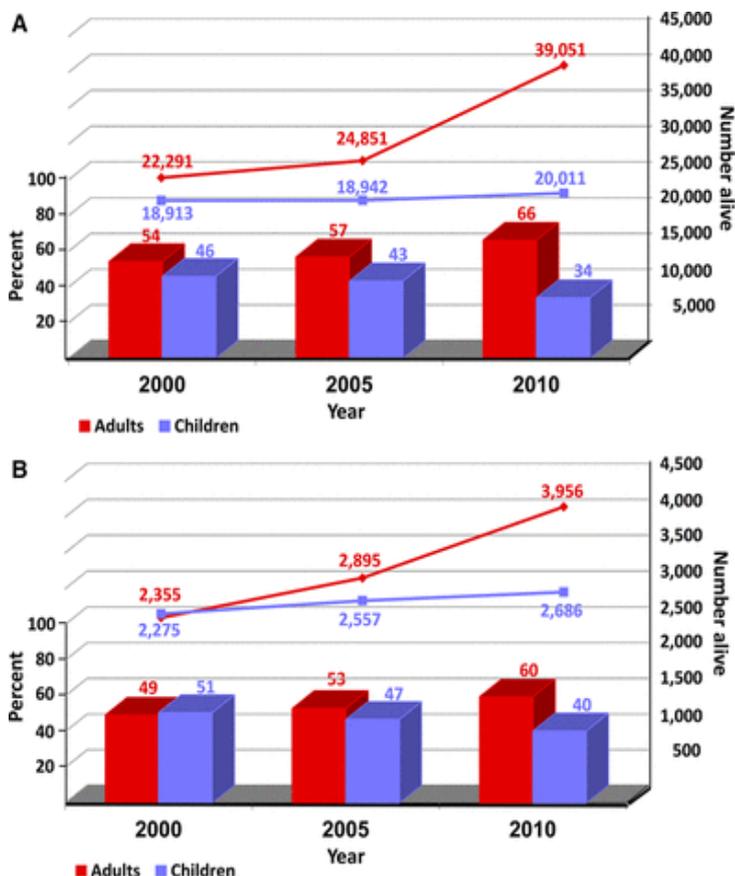
Au total, plusieurs éléments ressortent des études sur la mortalité dans les CC :

- Le taux global de mortalité a significativement diminué avec les décennies, quelle que soit la tranche d'âge.
- Le taux de mortalité global dans la population pédiatrique se concentre chez les moins de 1 an et plus particulièrement dans la période néonatale.
- Lorsqu'on analyse le taux de mortalité pédiatrique selon le type de cardiopathie, ce taux est nettement plus élevé dans les CC complexes (cœurs univentriculaires et syndromes d'hétérotaxie). De même, ce taux de mortalité est plus important lorsqu'il existe des atteintes extracardiaques, des comorbidités ou des anomalies génétiques/atteintes syndromiques (23).

4. A l'âge adulte

L'incidence des adultes ayant une CC est en constante augmentation du fait de l'amélioration des prises en charge médico-chirurgicales, et de la diminution de la mortalité pédiatrique (2). On estime que 2/3 des patients porteurs de CC sont des adultes parmi lesquels 60% ont une CC complexe. En France, cette incidence se situe actuellement entre 2000 et 3000 patients par million d'habitants et la moitié d'entre eux a une CC suffisamment sévère nécessitant une prise en charge médicale et/ou chirurgicale (28).

Figure 3. Evolution de la proportion d'adultes et d'enfants vivants avec une CC : (A) toutes CC confondues, (B) uniquement les CC complexes. Adapté de Marelli et al. 2014



Les graphiques ci-joints décrivent le nombre et la proportion d'adultes et d'enfants porteurs de CC au Québec (Canada), pour toutes CC confondues (A) et spécifiquement pour les formes complexes (B) en 2000, 2005 et 2010 (28). Il est mis en évidence une augmentation de la prévalence des patients porteurs de CC surtout dans la population d'adultes et notamment, dans les formes sévères, où

l'augmentation est de 55% (contre 11% dans la population pédiatrique). Ces données traduisent bien l'allongement de l'espérance de vie dans les CC y compris pour les formes sévères.

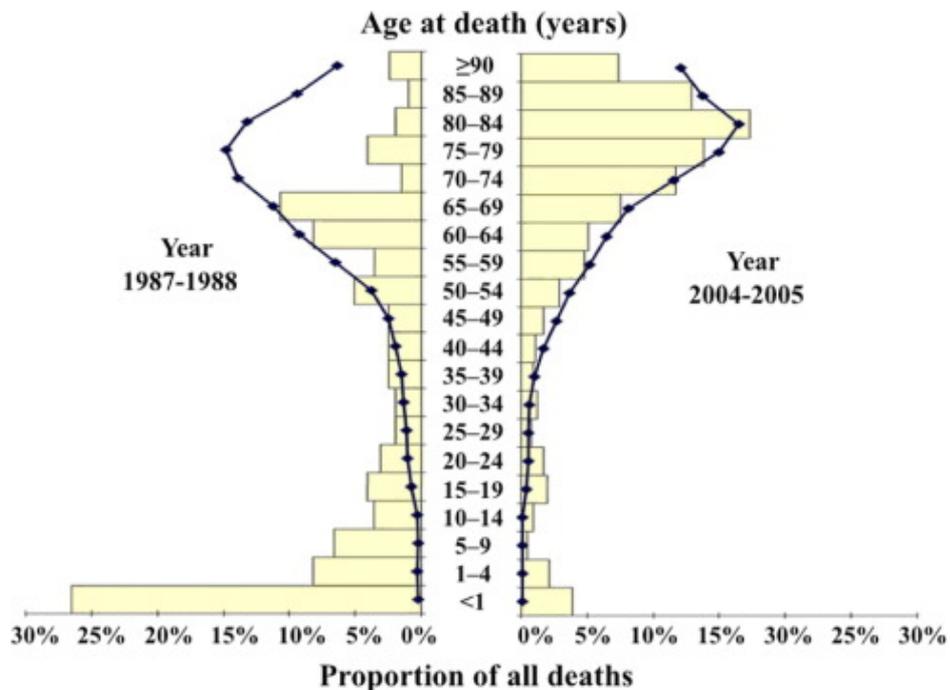
La survie à l'âge adulte des patients porteurs de CC est proche de 90% (29). Selon la même étude de Gilboa et al, 76,1% des décès chez les patients porteurs d'une CC ayant survécu après l'âge de 1 an, surviennent à l'âge adulte, le taux de mortalité globale est stable chez les 18-64 ans et augmente significativement chez les plus de 65 ans.

Comparée à la population générale, la population d'adulte porteurs de CC présente une sur-mortalité tous âges confondus, surtout chez l'adulte jeune (30) :

- 7.5 fois plus élevée dans la tranche d'âge de 20-30 ans par rapport à la population générale ;
- 3 fois plus élevée dans la tranche des 30-40 ans ;
- 2 fois plus élevée chez les plus de 65 ans.

La mortalité dans les CC est donc déplacée vers l'âge adulte (31).

Figure 4. Distribution de l'âge de décès chez les patients porteurs de CC de 1987 à 1988 et de 2004 à 2005. Les barres de l'histogramme représentent la proportion de décès par rapport à l'âge de décès. La ligne noire représente la distribution de l'âge de décès dans la population générale québécoise aux mêmes périodes. Adapté de Marelli et al. 2014 (28).



En comparaison à la population générale, la morbidité de ces patients à l'âge adulte est plus importante avec notamment un taux plus élevé de consultation aux urgences et d'hospitalisation, et une augmentation des ressources en santé (32, 33).

Le nombre de patients adultes perdus de vue est variable en fonction des pays. En France, il n'existe pas de données épidémiologiques disponibles. Au Royaume Uni, le taux de transfert des patients en cardiologie adulte est de 61% (33). Les patients perdus de vue sont plus à risque de morbi-mortalité, plus particulièrement ceux porteurs de CC complexes. Par exemple, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque serait associée à un risque accru de mortalité dans la première année qui suit cette décompensation cardiaque (34).

Il est primordial d'organiser une consultation de transition vers l'âge adulte des patients porteurs de CC en vue de les autonomiser par une meilleure compréhension de leur pathologie et de sa prise en charge, et ainsi permettre la poursuite de soins de qualité sans interruption. Cela évitera à ces patients des « reprises de contact »

avec le milieu médical dans des circonstances très défavorables ou à des stades très avancés (insuffisance cardiaque terminale, grossesse à risque, ...) (35). Des recommandations sur l'organisation de programmes de transition pour les adolescents porteurs de CC ont été proposées en 2011 (36), insistant tout particulièrement sur la nécessité d'impliquer au plus tôt le patient dans sa maladie et ce, dès l'adolescence.

II. Cardiopathies congénitales et troubles du neurodéveloppement

A. Développement psychomoteur et troubles du neurodéveloppement

1. Définition et Classification

Le développement psychomoteur est un phénomène complexe et spécifique de maturation de l'enfant qui lui permet d'accéder à différents types d'acquisitions : les acquisitions motrices et posturales (motricité globale et motricité fine) ; les acquisitions du langage ; et les acquisitions sociales.

Les troubles du neurodéveloppement sont liés à un dysfonctionnement cérébral, qui peut être dû à des facteurs génétiques, à une agression du cerveau en développement (infection, anoxie, traumatisme, toxiques), pendant la grossesse, à la naissance ou dans l'enfance.

La classification internationale DSM-V (37) répartit les troubles du neurodéveloppement en plusieurs catégories :

- Trouble du spectre de l'autisme ;
- Déficience intellectuelle ;
- Trouble de la communication ;
- Trouble Déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ;
- Trouble spécifique des apprentissages ;
- Trouble affectant le développement moteur.

2. Epidémiologie des troubles neurodéveloppementaux

L'étude de la prévalence des troubles neurodéveloppementaux dans la population générale est difficile à évaluer. D'une part, le diagnostic est complexe et relève de spécialistes de la petite enfance, les symptômes pouvant être longtemps négligés ou se révéler lors de la scolarisation. D'autre part, les entités diagnostiques sont multiples et les changements réguliers de classification entraînent des changements de terminologie.

Pour la déficience intellectuelle, l'expertise de l'INSERM de Mars 2016 (3), estimait en France, que la déficience intellectuelle légère concernait entre 10 et 20 personnes pour 1 000 soit 1 à 2% de la population. La déficience intellectuelle sévère est quant à elle, retrouvée chez 3 à 4 personnes pour 1 000, et selon l'UNAPEI (Union nationale des associations de parents, de personnes handicapées mentales et de leurs amis), c'est entre 6 000 et 8 500 enfants qui naissent chaque année avec un handicap mental.

Les troubles du spectre autistique touchent en moyenne dans le monde 1 enfant sur 160 d'après l'OMS (Avril 2017).

Pour les autres entités, les recueils épidémiologiques sont plus complexes, surtout liés au fait que les méthodes diagnostiques et les critères de mesures ne sont pas harmonisés. Certaines sont donc sous ou sur-diagnostiquées. L'exemple du TDA/H est particulièrement représentatif. Sa prévalence serait de 3,5%, des enfants de 6 à 12 ans d'après l'HAS (38), mais une étude de l'INSERM de 2009 donnait une prévalence moyenne de 2% avec des valeurs pouvant s'étendre de 0,4 à 16,6% en fonction des méthodes utilisées (3).

Les facteurs de risque de troubles du neurodéveloppement sont multiples (3) et interviennent à différents moments de la croissance, en prénatal, en périnatal et en post-natal :

- sexe masculin ;
- prématurité ;
- retard de croissance pré- et post-natal ;

- facteurs génétiques (T21, X-fragiles, Délétion 22q11, ...);
- accidents pendant la grossesse (Toxoplasmose, Rubéole, CMV, ...);
- accidents périnataux (anoxie périnatale, hématome rétro-placentaire, infection néo-natale ...);
- environnement social défavorable : niveau socio-économique et socio-culturel ;
- maladies organiques associées (maladies métaboliques, syndromes polymalformatifs ...);
- malformations et maladies neurologiques (AVC, traumatisme crânien, hémorragie, méningo-encéphalite).

3. Evaluation

Un retard psychomoteur peut être la manifestation précoce de différents troubles cognitifs ou psychologiques, regroupés dans le DSM-V sous le terme unique de « troubles du neurodéveloppement ».

Les troubles du neurodéveloppement sont bien connus chez certaines populations à risque, comme les enfants avec anomalies cérébrales ou les nouveaux-nés prématurés, les enfants ayant eu une anoxie périnatale, ou ayant été exposés pendant la grossesse à un agent infectieux (par exemple, cytomégalovirus, toxoplasmose), à un toxique (par exemple, alcool, antiépileptique), ou à une pathologie maternelle (par exemple, dysthyroïdie).

Pour ces populations, de nombreuses filières de soins en périnatalité se sont mis en place en France impliquant les néonatalogues, les pédiatres libéraux, les neuropédiatres et les centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP). Les enfants porteurs de malformations congénitales autres que neurologiques et en particulier les CC, ne sont pas systématiquement inclus dans ces populations et leur évaluation repose sur les professionnels qui les prennent en charge (le médecin traitant, le pédiatre, les personnels paramédicaux, ...).

Le retard dans le développement psychomoteur d'un enfant en population générale, sans facteur de risque identifié, est la situation la plus fréquente. Les signes d'appel sont nombreux et variés : hypotonie, mauvais contact oculaire, absence de sourire-réponse, retard de langage, retard de marche, hyperactivité, agressivité, échec scolaire, trouble des conduites, dépression Parfois, les inquiétudes sur le développement de l'enfant se manifestent lors de la mise en collectivité (crèche, école ...) du fait du décalage constaté avec le développement des autres enfants.

Le repérage d'une anomalie dans le développement psychomoteur est souvent réalisé par un parent, un proche ou un professionnel impliqué auprès de l'enfant. Le doute parental quant à la qualité du développement de leur enfant est un motif de consultation fréquent qui ne doit pas être minimisé. Les examens du carnet de santé (8 jours, 4 mois, 9 mois et 24 mois) permettent le repérage de la plupart des déficiences ou handicaps et permettent un dépistage plus précoce.

Le dépistage implique la mise en œuvre d'une stratégie de santé publique et l'utilisation d'outils d'évaluation par des professionnels dédiés à cette action. Il peut concerner tous les enfants (exemple de la médecine scolaire) ou des populations cibles (prématurité ...). Il se base sur l'entretien avec la famille et l'examen clinique du praticien, qui peut s'appuyer sur des outils formalisés (questionnaires parentaux, échelles de développement ...).

Les outils de dépistage permettent de définir des normes, de guider le praticien dans son observation du développement des enfants, et de connaître les acquis en motricité fine, motricité globale, langage, cognition et sociabilité. Ces outils doivent être rapides, faciles à utiliser et appropriés à la pathologie recherchée avec des propriétés psychométriques correctes.

On distingue deux grandes familles d'outils diagnostiques :

- les questionnaires parentaux ;
- les échelles de développement précoce. Ces dernières nécessitent des personnels formés (pédiatres, psychologues, des psychomotriciens ...).

En France, il n'existe pas d'harmonisation nationale sur ces outils de dépistage, ce qui pose souvent des problèmes de concordance et de méthodologie pour les études de cohortes longitudinales. Les principaux sont :

- pour les questionnaires parentaux : IFDC (Inventaire français du développement communicatif), IDE (Inventaire du Développement de l'Enfant) et l'ASQ (Ages and Stages Questionnaires) ;
- pour les échelles de développement précoce : Denver-DDST ; Bayley-III et Brunet-Lézine.

Ces échelles restent peu utilisées du fait du temps et de l'investissement qu'elles nécessitent pour les praticiens.

4. Retentissement

L'apparition précoce des troubles du neurodéveloppement entraîne un retentissement dans le développement personnel, la participation sociale, la réussite académique et l'activité professionnelle. Ces troubles peuvent donc conduire à une situation de handicap pour l'enfant concerné.

Selon l'OMS (41), « est appelé handicapé celui dont l'intégrité physique ou mentale est progressivement ou définitivement diminuée, soit congénitalement, soit sous l'effet de l'âge, d'une maladie ou d'un accident, en sorte que son autonomie, son aptitude à fréquenter l'école ou à occuper un emploi s'en trouve compromise. ».

Selon la nouvelle définition donnée par la loi française du 11 février 2005 portant sur l'égalité des droits et des chances (42), la participation à la citoyenneté des personnes handicapées, « constitue un handicap, au sens de la présente loi, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant ».

Le repérage et dépistage précoce des troubles du neurodéveloppement permettent donc d'en anticiper leur retentissement et de prévenir le handicap et le sur-handicap.

B. Vulnérabilité neurologique dans les cardiopathies congénitales et facteurs de risque prénatals

1. Développement cérébral initial et vulnérabilité du cerveau avant la naissance

Le développement cérébral est un processus dynamique qui débute tôt pendant la grossesse et se poursuit après la naissance. C'est un processus qui est déterminé génétiquement mais influencé par l'environnement. Il est particulièrement dépendant des apports métaboliques (oxygène et nutriments) délivrés par le débit sanguin cérébral.

Le développement cérébral comporte plusieurs étapes :

- En période prénatale :
 - la multiplication neuronale (de 8 à 20 SA) ;
 - la migration neuronale (de 10 à 22 SA) qui aboutit à l'organisation du cortex cérébral ;
 - la synaptogénèse (débute autour de 20 SA, continue après la naissance) ;
 - la myélinisation (débute vers 34 SA et se poursuit en post-natal).
- En période post-natale :
 - Pendant les premiers mois de vie, le développement du cerveau est à forte dynamique durant laquelle se poursuit la maturation du cerveau (croissance dendritique, élagage synaptique, ...). Le rythme de maturation n'est pas le même selon les régions du cerveau.
 - Le développement du cerveau se poursuit ensuite avec des pics de maturation cérébrale entre 8 mois et 2 ans puis vers l'âge de 7 ans et vers 11-12 ans.
 - La maturation cérébrale se poursuit plus discrètement jusqu'à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte.

Il existe des périodes vulnérables du développement cérébral liées à des moments où les réseaux neuronaux sont le plus sensibles aux influences environnementales. La période précédant la naissance (le troisième trimestre de grossesse en particulier) et la période néonatale seraient particulièrement à risque car le degré de plasticité cérébrale y serait plus faible. De ce fait, si des perturbations du développement neurologique surviennent à ces périodes, le risque de lésions diffuses est majoré. (43)

En cas de dommage cérébral, l'impact des lésions cérébrales dépend : (44)

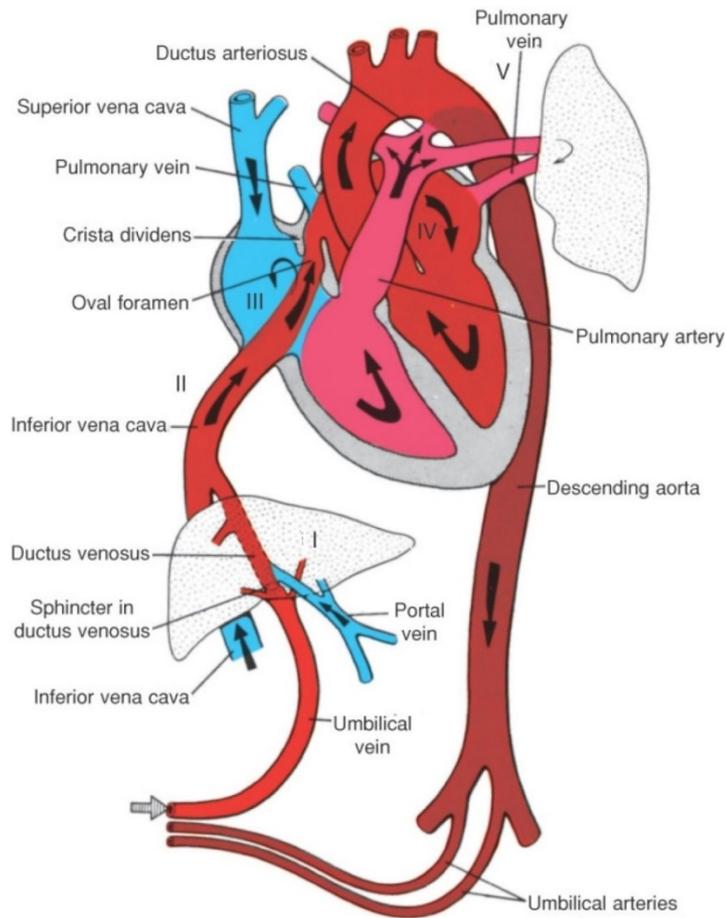
- de la période de survenue : les lésions sont d'autant plus délétères qu'elles surviennent tôt dans la séquence de développement du cerveau. Par exemple la période périnatale est plus à risque que celle entre 1 mois et 6 mois.
- de la localisation de la lésion.
- de l'étendue de la lésion : la capacité de récupération est meilleure pour les lésions focales en comparaison aux lésions diffuses.
- de la nature des capacités neurocognitives altérées et de leur niveau de développement au moment de la lésion. Par exemple le risque de séquelles est plus élevé pour les régions frontales par rapport aux régions occipitales car les régions frontales ont une maturation plus lente et plus progressive.

2. Vulnérabilité spécifique des cardiopathies congénitales en période périnatale

a. La circulation fœtale normale

La circulation fœtale normale permet d'alimenter préférentiellement en sang saturé le cœur, le cerveau et les surrénales, ce qui permet d'apporter au cerveau tous les substrats nécessaires à son développement et sa maturation, notamment une oxygénation et un débit sanguin adéquats. Le placenta jouant le rôle d'oxygénateur.

Figure 5. Circulation foetale, issue de *Anatomy Medical Picture, Human Anatomy Body for medical, Fetal Circulation Diagram Flow Chart.*



b. Cardiopathies congénitales et développement cérébral foetal

Dans les CC, la circulation foetale peut être modifiée entraînant une altération de l'oxygénation du cerveau (par exemple la TGV) et/ou une altération du flux sanguin parvenant au cerveau (par exemple le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche). Ce qui a pour conséquence d'interférer avec le développement cérébral normal par plusieurs mécanismes :

- En retardant le développement cérébral avec pour conséquence une immaturité du cerveau à la naissance (45)(46). Il a été rapporté que dans certaines cardiopathies cyanogènes, la maturation du cerveau est retardée d'au moins 1 mois en comparaison avec des fœtus n'ayant pas de cardiopathie cyanogène, notamment en comparant le cerveau d'enfants avec CC nés à terme avec ceux d'enfants sans CC né à 35 SA (45). Cette dysmaturité cérébrale retrouvée dans certaines CC est similaire à celle retrouvée chez le prématuré (47).

- En perturbant le métabolisme cérébral. Certaines études ont montré une diminution du N-Acetyl -Aspartate (reflet de l'activité neuronale) chez les fœtus porteurs de CC suggérant une perte de neurones (48).
- En induisant des lésions cérébrales notamment des lésions ischémiques de la substance blanche (leucomalacie périventriculaire, etc), et des anomalies structurelles du cerveau (retard de myélinisation, etc) (49) (50).
- Dans certaines cohortes de CC complexes, les anomalies de substance blanche sont présentes chez 43% des nouveaux-nés (comprenant accident vasculaire cérébral, leucomalacie périventriculaire, hémorragie intraventriculaire).
- En diminuant le volume cérébral global ou de certaines régions du cerveau. Il est retrouvé une incidence augmentée de microcéphalie (allant jusqu'à 12%) dans la population d'enfants porteurs de CC et cette microcéphalie serait significativement associée à des troubles du neurodéveloppement (51). Il a également été rapporté un ralentissement de la croissance cérébrale lors du 3^{ème} trimestre de grossesse chez des fœtus porteurs de CC en comparaison avec des fœtus sains (52).
- En modifiant les résistances vasculaires cérébrales. Ces altérations de résistances vasculaires ont aussi des implications lors du passage de la circulation fœtale à la circulation post-natale à la naissance.

L'altération de la circulation fœtale est particulièrement délétère pendant le troisième trimestre de grossesse (53). Elle accroît la vulnérabilité cérébrale en période prénatale, périnatale et péri-opératoire.

Les avancées de l'IRM cérébrale fœtale et post-natale ont permis de mieux comprendre le mécanisme des lésions cérébrales dans les CC :

- L'IRM cérébrale conventionnelle a permis de mettre en évidence des lésions non symptomatiques de la substance blanche chez des nouveaux nés porteurs de CC avant la chirurgie (54).

- La Spectroscopie par Résonance Magnétique et la technique de « Diffusion Tenseur Imaging » ont mis en évidence des altérations biochimiques et structurelles du cerveau alors que l'IRM conventionnelle était normale (48).
- L'IRM avec étude fonctionnelle de la connectivité cérébrale de repos retrouve des connectivités régionales réduites dans certaines régions du cerveau chez des nouveaux-nés, avant la chirurgie (55).

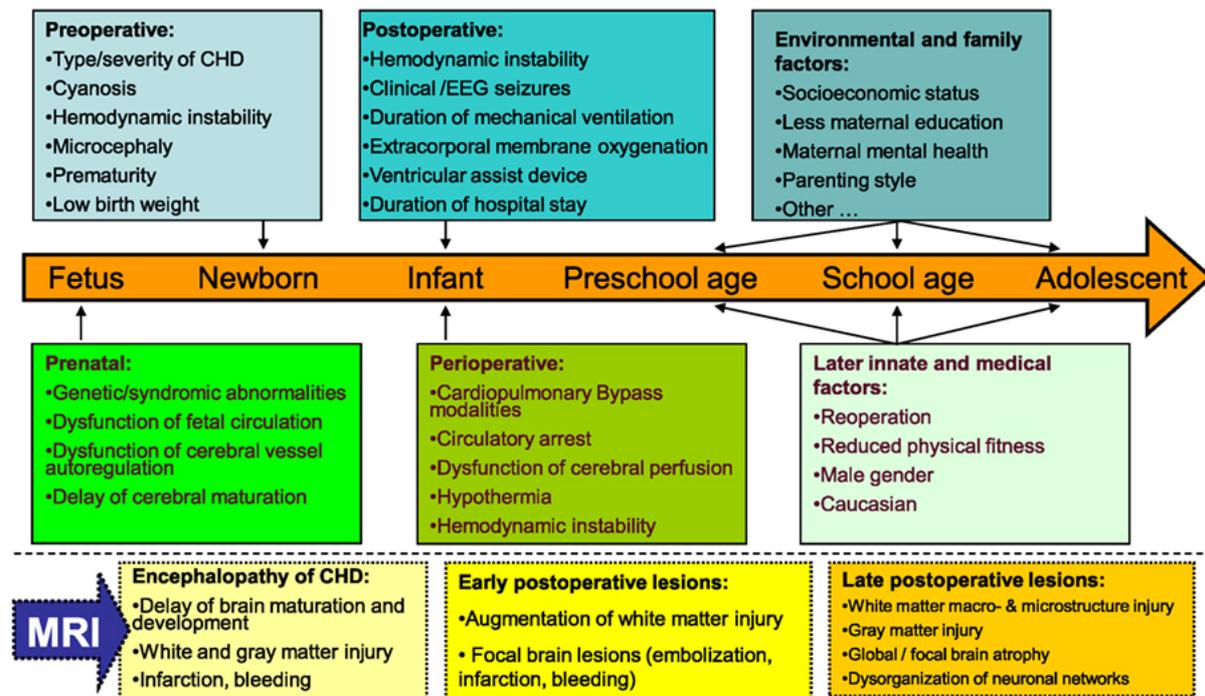
Les risques neurologiques précoces dans les CC sont notamment liés à l'immatunité cérébrale néonatale, à la présence de lésions ischémiques de la substance blanche pré-existant à la chirurgie et à l'existence d'un retard de myélinisation retrouvé dans différentes régions cérébrales.

C. Facteurs de risque péri- et post-natals influençant le neurodéveloppement dans les cardiopathies congénitales

En dehors des perturbations anténatales du développement du cerveau qui peuvent exister et rendre encore plus vulnérable le cerveau des enfants porteurs de CC, il existe d'autres facteurs de risque pouvant interférer avec le neurodéveloppement de ces enfants. Ces facteurs de risque sont multiples et rarement isolés (56).

Figure 6. Facteurs influençant le neurodéveloppement pendant l'enfance. Adapté de Hövels-Gürich. *Front Pediatr.* 2016 (130).

Time axis of influencing factors on ND and suggested brain MRI lesions



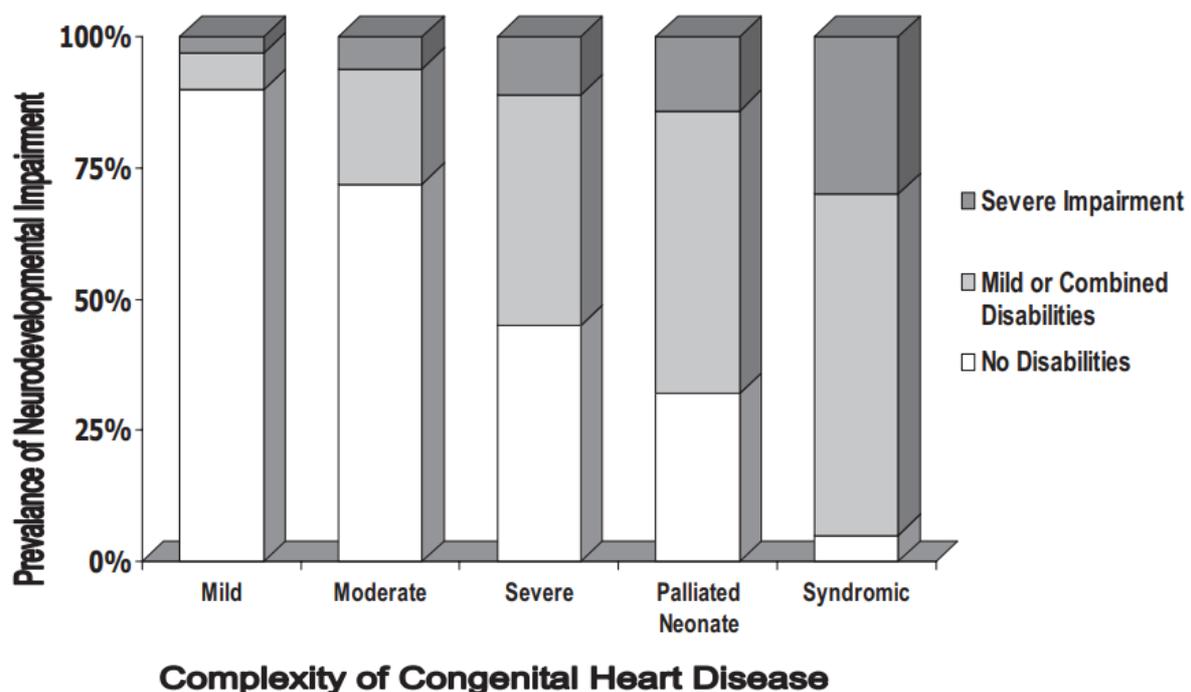
1. Type et complexité de la cardiopathie congénitale

Le type de CC influence le neurodéveloppement, ainsi que sa gravité.

Bradley et al. ont synthétisé les risques neurodéveloppementaux en fonction de la sévérité de la CC. Les formes simples auraient ainsi peu de troubles neurodéveloppementaux. Mais ceux-ci augmenteraient avec la gravité. Environ 25% des enfants avec une CC modérée présenteraient des troubles neurodéveloppementaux, et 50% en cas de forme sévère. Ces pourcentages s'aggraveront en cas de CC sans chirurgie curative (exemple : hypoplasie du cœur gauche) avec plus de 50% des troubles neurodéveloppementaux dont 15% de troubles sévères (2).

Figure 7. Prévalence des troubles neurodéveloppementaux chez les enfants avec CC. Adapté de Marino et al. 2012.

- *Forme simple/mild : CIA, CIV, anomalies valvulaires ;*
- *Forme modérée/moderate : Coarctation de l'aorte, CAV, CIV associées, T4F, RVPA) ;*
- *Forme sévère/severe (TGV, TA, IAA, APSO, APSI, Hypoplasie du cœur gauche, atrésie tricuspide) ;*
- *Forme Syndromique/Syndromic : anomalie génétique (T21, 22q11, Noonan, Williams) et syndromes polymalformatifs (syndrome de CHARGE, ...).*



Bien que la majorité des études portent sur les CC complexes ou cyanogènes, quelques études s'intéressent au développement neurologique à long terme des enfants porteurs de CC simples. La majeure partie de ces études sur les CC simples s'accordent sur une prévalence minimale de retard global de développement, avec plutôt une prédominance des troubles spécifiques du développement comme des difficultés visuo-spatiales, des difficultés de langage ou d'attention (57).

2. Comorbidités génétiques

Les CC associées à des anomalies chromosomiques représentent 12% des cas. La trisomie 21 est la principale mutation génétique représentant 3% (Italie, France, Suisse) à 19% des CC (Irlande, Malte). La prévalence des CC chromosomiques n'est pas homogène en Europe, par l'influence des interruptions de grossesse (législation, disponibilité technique) et le taux de survie qui varie en fonction des pays (9).

Les syndromes génétiques avec CC associant des troubles du neurodéveloppement les plus fréquents, sont répertoriés dans le tableau ci-dessous (2,11) :

Tableau 1. Principaux syndromes génétiques associés à des CC

Syndrome	Cause génétique	% avec CC	Type de CC
Trisomie 21	Trisomie 21	40	CAV
Trisomie 13 et 18	Trisomie 13 et 18	100	CC multiples
Syndrome de Di George	Microdélétion <i>22q11.2</i>	60	CC conotroncales
Syndrome de CHARGE	Mutation du gène <i>CDH7</i>	> 50	T4F, IAA, TAC, CA, CIA, CIV
Syndrome de Williams Beurren	Microdélétion <i>7q11.23</i>	60	Sténose des branches pulmonaires, sténose supra-valvulaire aortique
Syndrome d'Alagille	Mutation du gène <i>JAG1</i>	85	Sténose de branches pulmonaires, T4F
Syndrome de Noonan	Mutation du gène <i>PTPN11</i> ou moins fréquents <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i> , <i>KRAS</i> , ou <i>NRAS</i>	> 50	CIA, cardiomyopathie hypertrophique, sténose valvulaire pulmonaire (SVP)

3. Facteurs intrinsèques au patient

Pour les troubles du neurodéveloppement, toutes les études montrent une prévalence plus élevée chez les garçons que chez les filles (sex-ratio 1,2 à 1,9) (3). Le sexe masculin est aussi retrouvé dans la littérature pour les enfants porteurs de CC (58,59).

La prématurité (< 37 SA) est un facteur de risque admis dans la population générale. (60) s'y ajoute le petit poids de naissance (< 1500g) chez les enfants porteurs de CC (58,61).

D'autres comorbidités telles que les malformations cérébrales, les maladies métaboliques peuvent s'ajouter et alourdir le risque de troubles du neurodéveloppement (3).

4. Impact du diagnostic anténatal

L'amélioration du diagnostic anténatal a permis d'influencer la prise en charge précoce des CC, permettant ainsi de limiter les risques néonataux et leurs effets négatifs en cascade sur le plan neurologique (limitation de la période d'hypoxie, limitation du délai d'accès à la chirurgie, contrôle des troubles hémodynamiques et hydro-électriques ...). Les enfants ayant eu un diagnostic anténatal ont moins recours à des chirurgies d'urgence (62) et sont en meilleur état général post-opératoire avec des durées d'hospitalisation plus courtes (63). L'impact du diagnostic anténatal a particulièrement été étudié pour la TGV (63,66,65).

5. Facteurs péri-opératoires

a. Statut neurologique péri-opératoire

L'examen clinique et les examens complémentaires tels que l'électroencéphalographie (EEG) ou l'imagerie cérébrale permettent d'évaluer le statut neurologique péri-opératoire. Quelques études se sont intéressées à la surveillance neurologique per-opératoire des patients par monitoring-EEG et IRM pré- et post-opératoires, afin d'évaluer le retentissement d'une chirurgie cardiaque.

Les crises convulsives ainsi que les anomalies au monitoring-EEG per-opératoires seraient associées à un risque de retard neurodéveloppemental plus important (64).

L'évaluation d'une cohorte de patients opérés avec le même type de chirurgie a montré qu'à deux ans de la chirurgie, les enfants ayant eu des crises convulsives (cliniques ou non) en per-opératoire, présentaient un retard significatif du développement moteur ainsi que plus fréquemment des anomalies à l'IRM (65). Lors de l'étude à distance de cette cohorte, la présence de crises convulsives péri-opératoires était le facteur le plus fréquemment retrouvé chez les enfants présentant des difficultés neurodéveloppementales (66).

Le faible nombre d'études significatives sur ce sujet ne permet néanmoins pas de conclure à l'impact réel des crises convulsives per-opératoires.

D'un point de vue de l'imagerie, Mahle et al. ont évalué des enfants porteurs de CC cyanogènes. 24% des enfants présentaient des lésions avant la chirurgie et jusqu'à 67% des enfants présentaient des lésions post-opératoires (48% de lésions de leucomalacie périventriculaire, 33% d'hémorragies et 19% d'accidents vasculaires cérébraux). La plupart de ces lésions étaient légères ou modérées et résolutes à 4 – 6 mois de la chirurgie (67).

La surveillance post-opératoire par imagerie cérébrale des enfants porteurs de CC peut aussi se faire par Doppler transcrânien ou Spectroscopie dans le proche infra-rouge (en Anglais Near Infrared Spectroscopy – NIRS) mais ces techniques ont moins été utilisées. La NIRS permet la surveillance de l'oxygénation cérébrale. Les études disponibles concernant la surveillance post-opératoires par la NIRS ne rapportent pas de résultats significatifs. Par contre, sa place en per-opératoire est de plus en plus discutée. La NIRS permettrait d'apprécier l'efficacité de la perfusion cérébrale et la tolérance d'un arrêt circulatoire en hypothermie profonde (68). De même les mesures de résistance et d'index de perfusion cérébrale par Doppler transcrânien en péri-opératoire sont peu utilisées en routine et dans les différentes études. L'augmentation des index de résistances vasculaires cérébrales serait tout de même associée à des difficultés neurodéveloppementales à 1 an de la chirurgie (69).

b. Facteurs chirurgicaux

Le premier critère lié à la chirurgie est le type de chirurgie elle-même. Si la plupart des études s'appuient sur la sévérité de la CC, il a été mis en évidence que la complexité de la chirurgie influence le neurodéveloppement de ces enfants (70).

S'y associe aussi le risque d'opérations multiples. Les enfants opérés plusieurs fois, ont généralement plus de risques de troubles neurologiques en comparaison à ceux ayant eu une seule chirurgie cardiaque (71,72).

De même, si la prématurité et le petit poids de naissance impactent le neurodéveloppement des enfants porteurs de CC, on peut s'interroger sur l'influence de l'âge et du poids à la première intervention chirurgicale. Ces critères n'ont pas été étudiés en tant que critère principal et ont rarement été retenus dans les analyses secondaires. En effet ces critères ne sont que rarement contrôlables pour les chirurgies cardiaques, surtout dans les formes cyanogènes où la décision de chirurgie peut être liée au risque vital.

En fonction du type de CC, les indications chirurgicales ne seront pas les mêmes et les techniques d'intervention seront différentes. C'est l'exemple de la circulation extra-corporelle (CEC) qui est une technique utilisée pour assurer transitoirement le débit cardiaque et l'oxygénation des tissus. La correction des malformations intracardiaques nécessite souvent une CEC dont la durée dépend du type de chirurgie. Le type de soutien mécanique pendant la chirurgie a beaucoup évolué. L'étude de la CEC et de sa durée comme facteur de risque n'a pas permis de mettre en évidence de lien spécifique avec des troubles neurodéveloppementaux. Néanmoins, la CEC s'accompagne souvent d'effets délétères emboliques, inflammatoires connus pour entraîner des difficultés neurodéveloppementales (73,74).

Il en est de même avec la technique de clampage aortique. Celle-ci est connue comme étant un facteur de risque de mortalité dans les CC, mais son impact dans le neurodéveloppement n'a pas permis d'obtenir de résultat significatif.

L'étude des chirurgies extracardiaques des CC (coarctation aortique isthmique isolée ...) ne nécessitant pas de CEC, est moins fréquente et il existe peu de données sur ces enfants.

Il a souvent été décrit les effets potentiellement délétères de l'arrêt circulatoire prolongé avec hypothermie profonde lors de la chirurgie cardiaque pour les nouveaux-nés et les nourrissons. Il est généralement admis que des périodes plus longues d'arrêt circulatoire se traduiront par un risque accru de résultats neurologiques indésirables (75). Certaines techniques chirurgicales se sont axées sur une perfusion cérébrale sélective. Néanmoins, les études de ces cohortes n'ont pas montré de différence dans le développement de ces enfants (64,76,77).

L'hypoxémie résultant de ces chirurgies peut durer jusqu'à 12 heures après la chirurgie (78). Elle est impliquée dans un risque accru de difficultés neurodéveloppementales (79).

La réaction inflammatoire lors d'une chirurgie cardiaque est une réponse constante, liée à la circulation extra-corporelle (CEC), à l'hypoperfusion des organes ou aux mécanismes de reperfusion. La réponse inflammatoire est spécifique à chaque individu. Elle peut avoir des effets bénéfiques sur la cicatrisation par exemple. Ses effets sur les organes sont bien connus. Néanmoins, le monitoring per-opératoire des marqueurs inflammatoires pour évaluer le retentissement sur le neurodéveloppement est peu réalisé et les résultats sont peu significatifs (80).

c. Facteurs post-opératoires

La présence de complications post-opératoires est liée à des scores neurodéveloppementaux plus bas dans la majorité des études (70,81).

Ces complications sont fréquentes, multiples mais l'impact de chaque type de complication sur le neurodéveloppement n'a pas été systématiquement étudié. Les complications peuvent se manifester en post-opératoire immédiat, être résolutives ou devenir chroniques.

Parmi ces complications citons la reprise chirurgicale (82), la présence de crises convulsives en post-opératoire (65), l'hyperlactatémie (82) ou l'utilisation de l'ECMO (83).

Il est donc important de surveiller l'apparition de complications post-opératoires et en particulier, les crises convulsives, leur incidence étant probablement sous-estimée de part la fréquence des crises infracliniques.

La présence de complications post-opératoires et la complexité de la chirurgie sont souvent responsables d'une hospitalisation prolongée. Ce critère est peu étudié bien que les durées moyennes de séjour de ces patients approchent les 21 jours avec des coûts parmi les plus élevés (84). La durée d'hospitalisation a néanmoins été reconnue dans de nombreuses études comme un facteur associé à des difficultés neurodéveloppementales (70,85).

6. Facteurs socio-démographiques et socio-affectifs (58,86,87)

L'environnement socio-familial dans lequel l'enfant évolue est également à prendre en compte. Des études ont montré que le niveau socio-économique parental et le niveau éducationnel des mères seraient des facteurs pronostics prédictifs du devenir neurodéveloppemental chez l'enfant porteur d'une CC. Il a donc été rapporté que plus le niveau éducationnel des mères et le niveau socio-économique des parents sont élevés, meilleur sera le développement neurologique de l'enfant à 5 et 8 ans, et inversement (93,94).

Le niveau de stress parental est également une donnée importante. Comparés aux parents d'enfants sains ou aux parents d'enfants porteurs de mucoviscidose, les parents d'enfants porteurs de CC ont un niveau de stress plus élevé (89). Le niveau élevé de stress chez les mères d'enfants porteurs de CC peut perturber les interactions mère-enfant. Il constitue donc un facteur de risque pour le développement de modes d'attachements moins sécurisants et de difficultés psychosociales pendant l'enfance (90). Il est donc important d'évaluer le niveau de stress parental dans le suivi des enfants porteurs de CC, afin de mieux accompagner ces parents.

Les enfants porteurs de CC peuvent présenter des difficultés alimentaires (91). Elles sont souvent précoces et liées à l'essoufflement lors de l'alimentation et/ou à la réduction des quantités alimentaires due à la CC. Elles peuvent également être le

reflet de difficultés neurologiques. Ces difficultés alimentaires peuvent conduire à une mauvaise croissance pondérale mais également à des troubles de l'oralité qui vont interférer avec le développement psychosocial. En effet, les périodes d'alimentation durant la petite enfance sont un moment privilégié pour l'établissement des premières relations sociales familiales. Il a été rapporté que la présence de difficultés d'alimentation lors des six premiers mois de vie serait un facteur prédictif de troubles alimentaires futurs (92). Il apparaît donc primordial de repérer précocement les difficultés alimentaires chez l'enfant porteur de CC et de les prendre en charge.

D. Domaines du neurodéveloppement altérés chez les enfants porteurs de cardiopathies congénitales isolées

Les difficultés neurodéveloppementales ont été mises en évidence dans différents domaines :

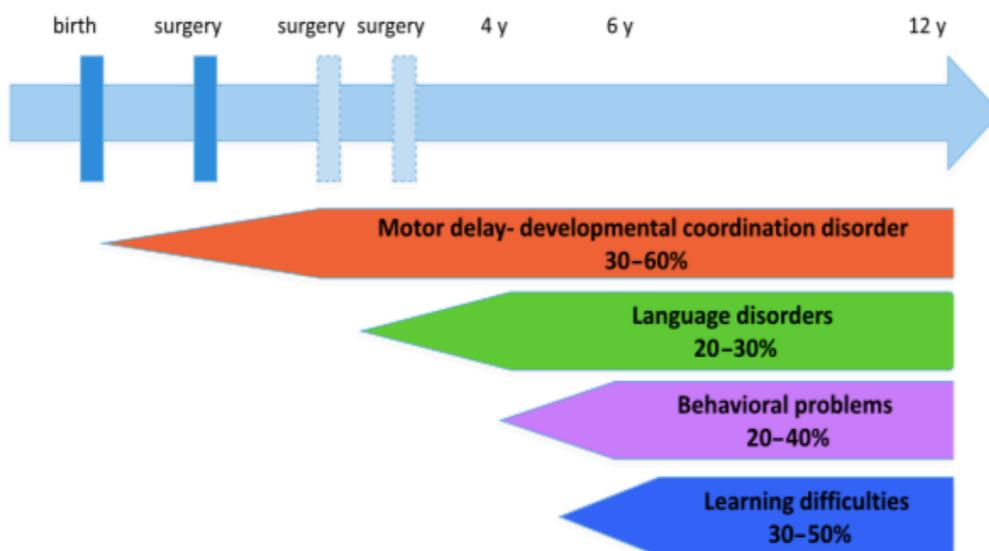
- intelligence (58,93,94),
- langage et communication (58),
- construction spatiale et perception (58),
- attention (58),
- fonctions exécutives (59,60,62,73),
- motricité fine et globale (70),
- adaptation psychosociale (95,96).

Séparément, ces domaines peuvent être altérés de manière légère à modérée mais la conjonction des atteintes peut alourdir le pronostic neurodéveloppemental. De plus, certaines aptitudes ne sont pas évaluables dans la petite enfance (par exemple l'apprentissage de la lecture, l'écriture, ...) ou sont sous diagnostiquées.

Les cohortes d'enfants porteurs de CC spécifiques ont bien été étudiées (TGV, T4F, VU ...) (103,104,105), et ont permis de répondre en partie à ces questions spécifiques.

De manière générale, le quotient intellectuel global n'est pas affecté (QI < 70) chez la plupart des enfants porteurs de CC isolées même s'il peut être moins élevé que dans la population d'enfants sains du même âge. La déficience intellectuelle est rare même dans les CC complexes isolées non syndromiques. Les déficits neurocognitifs spécifiques sont quant à eux fréquents.

Figure 8. Evolution du neurodéveloppement des enfants porteurs de CC en fonction de l'âge. Adapté de B.Latal, 2016.



1. De 0 à 2 ans

Durant les deux premières années de vie, les troubles moteurs sont au premier plan. Ils peuvent être pré-existants à la chirurgie (allant jusqu'à 50% des enfants dans certaines études) (70,99,100).

Les difficultés dans le domaine de la motricité globale sont également retrouvées en période post-chirurgicale (100). Elles sont plus marquées en période post-chirurgicale chez les enfants ayant des troubles préexistants à la chirurgie. Ces difficultés motrices tendent à s'amenuiser et à être moins significatives avec le vieillissement de l'enfant. Ces troubles peuvent cependant persister surtout dans les formes de CC complexes allant jusque 42% des enfants à 2 ans de la chirurgie (88,99-101).

Vers 24 mois, ce sont plutôt les difficultés de motricité fine qui sont objectivées (70,100) avec une augmentation de ces difficultés de 8 à 24 mois. Cependant la difficulté du diagnostic peut sous-estimer ce score, alors qu'à deux ans, l'altération de la motricité fine est directement corrélée à l'index de développement intellectuel de l'échelle de Bayley-II (70).

Ces difficultés motrices peuvent réduire les capacités d'exploration de l'environnement par ces enfants ; ce qui aura un retentissement sur leur développement cognitif (88).

Du point de vue cognitif, les troubles sont peu importants ou non significatifs, mais ils ont tendance à croître avec l'âge (70). Néanmoins, à l'évaluation globale des 2 ans par l'échelle de Bayley-II, certaines études mettent en évidence jusqu'à 30 % d'enfants avec un score global de développement anormal (dont 9% avec un retard sévère).

Il est aussi important de s'intéresser à la perception que les parents ont du neurodéveloppement de leur enfant. Entre 8 et 24 mois, le nombre de parents qui notent des anomalies chez leurs enfants augmentent, atteignant un tiers lors de l'évaluation des 24 mois (70).

2. Enfance et âge scolaire

Les difficultés motrices peuvent persister, surtout dans les cas de chirurgie précoce d'une CC complexe. Elles sont moins marquées dans cette tranche d'âge.

Ce sont les troubles du langage, de la mémoire et de l'attention qui sont au premier plan mais aussi les troubles du comportement.

Il est rapporté des retards de langage oral, des difficultés d'articulation et un niveau de développement du langage expressif inférieur à la population d'enfants non malades de la même tranche d'âge. Ces troubles du langage peuvent avoir un retentissement sur les interactions sociales et sur le plan émotionnel.

Des difficultés des fonctions visuo-spaciales sont aussi rapportées en particulier chez les enfants porteurs d'une TGV qui peuvent présenter des difficultés à reconnaître les émotions sur les visages et ainsi à décoder les informations sociales (102,103).

Les difficultés attentionnelles et émotionnelles sont souvent décrites par les parents. Ces enfants sont plus sujets à des déficits attentionnels ou à des comportements hyperactifs (104).

Il a été mis en évidence un risque accru de troubles du spectre autistique avec un Odds-Ratio de 1,8 (CI : 1,1 – 3,1) pour les malformations congénitales (105).

L'ensemble des difficultés rapportées peuvent impacter les performances scolaires avec des difficultés d'apprentissage, et les interactions sociales.

Le fonctionnement intellectuel global est généralement préservé chez la plupart de ces enfants. Les études sur les capacités intellectuelles avec des tests standardisés sont moins fréquentes et souvent peu généralisables car étudiées sur un type de CC spécifique et avec une échelle spécifique. Des études utilisant des échelles de Bayler III, la matrice de Raven ou la mesure de QI (58,93,94) ont montré une diminution du QI (mais de façon non homogène) ou une diminution du MDI (Mental Development Index) chez les enfants porteurs d'une CC complexe. Les enfants porteurs de CC complexes ont plus souvent besoin d'une structure éducative spécialisée (jusque 15%) ou de soutien scolaire (jusque 49%) (104).

Les performances physiques sont également impactées : les enfants porteurs de CC sont souvent décrits comme plus fatigables ou ayant moins d'endurance que ceux de leur tranche d'âge, même pour les activités récréatives.

3. Adolescence

Après 11 ans, les échelles d'évaluation standards sont moins sensibles et ne reflètent pas les difficultés spécifiques liées aux différents âges scolaires. Peu d'études ont été réalisées dans cette population en partie car les échelles les plus précises sont longues à réaliser et nécessitent du personnel formé (échelle de WISC, échelle de Vineland, échelle PMDS, ...). De plus, les fonctions à évaluer sont plus nombreuses et rendent donc les résultats peu spécifiques.

Les déficits neurocognitifs spécifiques décrits dans la petite enfance, l'enfance et l'âge scolaire peuvent persister à l'adolescence. Les difficultés comportementales et émotionnelles ainsi que l'altération des fonctions exécutives sont au premier plan.

Les fonctions exécutives se définissent comme l'ensemble des opérations, ou processus mentaux, nécessaires à l'exécution et au contrôle des comportements finalisés mis en œuvre dans des situations complexes ou nouvelles, lorsque les habiletés cognitives surentraînées ne sont pas suffisantes. Ces fonctions sont donc indispensables dans les apprentissages scolaires post-primaires pour permettre la planification, le traitement de l'information, ou la compréhension de certains exercices (tels que la géométrie). Les troubles des fonctions exécutives ont donc un retentissement direct sur la scolarité avec des difficultés d'apprentissage, de géométrie, d'organisation du temps de travail ... (106).

Les difficultés comportementales et émotionnelles ont été décrites surtout en cas de CC complexes. La prévalence de problèmes émotionnels externalisés (agressivité, agitation ...) ou internalisés (anxiété, dépression, somatisation, timidité ...) approche les 15 à 25% des adolescents de cette population (97,107).

Le fait d'être affecté d'une pathologie chronique place ces adolescents dans une population à risque élevé de problèmes psychologiques tels que des difficultés sociales, des problèmes d'attention, une tendance au repli et à l'isolement (108) ou un syndrome de stress post-traumatique ... (109). Des études qualitatives ont permis de relever chez ces adolescents de nombreuses préoccupations sur leur maladie : « inquiétude liée à la maladie et à leur vulnérabilité face aux complications, impuissance face à l'évolution de la maladie, épuisement face au suivi médical lourd et exhaustif, stress post-traumatique lié aux procédures chirurgicales, déception face aux échecs médicaux, sentiment d'injustice face à l'exclusion de certaines activités physiques, stress lié aux activités sportives et à la perte d'endurance ... » (110).

Les adolescents avec CC sont confrontés à la combinaison de plusieurs niveaux de difficultés, qui peuvent retentir au niveau physique et scolaire et entraîner une diminution de l'estime de soi. Cette situation peut conduire à des problèmes de comportement et d'adaptation sociale. Ces difficultés scolaires ou comportementales ont un impact direct sur la transition à l'âge adulte, la poursuite des études, la capacité à trouver un emploi et l'intégration sociale.

E. Conséquence sur la qualité de vie⁴

Au-delà du neurodéveloppement de ces enfants, leur qualité de vie peut aussi être impactée par leur CC. L'évaluation de la qualité de vie recouvre tous les secteurs de la vie : l'état fonctionnel (aptitudes physiques, capacités intellectuelles, réussite scolaire et sociale ...), le niveau de développement, l'épanouissement psychologique et les conditions de vie.

La qualité de vie est influencée par la sévérité de la CC, les traitements récurrents induits par la CC, le pronostic incertain de la CC, les antécédents d'assistance ventriculaire mécanique, les durées d'hospitalisation, l'absentéisme scolaire les difficultés socio-économiques. (111).

Les études quantitatives sur la qualité de vie présentent des résultats discordants. Certaines ne rapportent pas de diminution, alors que d'autres montrent une diminution de la qualité de vie jusqu'à 17% des enfants porteurs d'une CC complexe par rapport à la population générale (118,119,120).

La revue des études qualitatives rapporte des informations intéressantes sur la description qu'ont ces enfants de leur propre état de santé et vie. Les thèmes les plus abordés sont l'impuissance face à la maladie et ses complications, l'oscillation constante entre bonne santé et maladie, l'épuisement lié au parcours médical (traumatisme des techniques invasives, déceptions des échecs médicaux ...), les limitations corporelles (perte d'endurance, peur lors de la pratique du sport, modification de l'image corporelle), la culpabilité face au risque de perturbations de la dynamique familiale et l'impression d'être entravé dans ses objectifs (sensation d'handicap, jugement injuste et exclusion, difficultés scolaires, limitation dans les étapes importantes de la vie) (110).

Cependant, les parents des enfants porteurs d'une CC rapportent une qualité de vie diminuée. (114). L'évaluation de la qualité de vie de l'enfant par ses parents peut être influencée par de multiples facteurs tels que l'état de santé psychique des parents

⁴ La qualité de vie est définie par l'OMS (1993) comme la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes.

eux-mêmes, le lien affectif avec leur enfant, Par ailleurs, les enfants ont pu développer des capacités d'adaptation face à leur maladie, et ainsi percevoir leurs conditions de vie différemment que chez un sujet sain.

L'impact de la CC retentit aussi sur l'ensemble de la famille. Les différents stades d'évolution de la maladie peuvent ainsi impacter les parents. L'annonce diagnostique a été décrite pour les CC comme pourvoyeur de stress et d'une détresse psychologique chez les parents, avec un impact plus important sur la mère. Le diagnostic prénatal permettait néanmoins d'atténuer les symptômes dans le temps (115).

Lors du diagnostic, jusqu'à 80% des mères et 60% des pères auraient des signes d'anxiété, et une symptomatologie dépressive pour 45% des mères et 20% des pères (116).

Cette symptomatologie anxio-dépressive peut se chroniciser, Lawoko et al. ont rapporté des troubles anxieux ou dépressifs chez 18% des parents d'enfants porteurs de CC à 1 an (117).

Au cours de la vie de ces enfants, les parents sont exposés à de multiples sources de stress. La période de prise en charge chirurgicale a été bien étudiée. En post-opératoire, les parents d'enfants porteurs d'une CC complexes seraient 30% à avoir des symptômes de stress post-traumatique. 25% à 50% d'entre eux présenteraient des signes de dépression et 30 à 80% ont déclaré éprouver une détresse psychologique grave (107).

Ce retentissement sur l'état de santé psychologique et la qualité de vie des parents d'enfants porteurs d'une CC n'est donc pas à négliger et nécessite un accompagnement permanent. Ce risque est d'autant plus élevé que le pronostic est sévère, le nombre de chirurgie est élevé ou les hospitalisations sont rapprochées (118).

F. Profil neuro-cognitif à l'âge adulte

Peu d'études ont été menées sur les troubles psychosociaux et cognitifs de ces patients devenus adultes (36).

Par rapport à la population générale, cette population présenterait un risque 3 à 4 fois plus élevé de comorbidités psychiatriques, en premier plan les troubles anxieux et de l'humeur présent chez près de 30% de ces adultes (119,120).

Les séquelles cognitives ont quant à elles été peu étudiées. Pour rappel, 12% des CC sont associées à une mutation génétique, et à un sur-risque de troubles cognitifs.

L'étude des statuts sociaux des patients adultes, a montré qu'environ 78% de ses patients sont autonomes, et 27% ont nécessité une éducation spécialisée (aide scolaire, ou structures médico-sociales (121).

Plusieurs études se sont portées sur la qualité de vie de ces patients. Ceux-ci rapportent une qualité de vie plutôt bonne mais tout de même diminuée par rapport à la population générale. Les facteurs liés à une qualité de vie moins bonne, sont souvent l'absence de vie familiale, les difficultés au travail, un état de santé moins bon (Classification NYHA), des difficultés à l'assurabilité et des troubles psychologiques. (113,122).

Afin de parfaire une prise en charge adaptée aux besoins de ces patients, des études sur les séquelles neurocognitives et les stratégies d'adaptation de ces patients seraient donc nécessaires.

III. Suivi cardiologique des enfants porteurs de cardiopathies congénitales

En France, la question du neurodéveloppement des enfants porteurs de CC émerge depuis quelques années en partie grâce au réseau M3C (Malformations Cardiaques Congénitales Complexes-M3C) et EPICARD. L'impact du suivi du neurodéveloppement dans la prise en charge de ces enfants est alors inscrit dans les premiers groupes de réflexion via la Société Française de Pédiatrie en 2012.

Les recommandations⁵ européennes (123) pour la prise en charge des CC définissent un schéma de suivi de ces enfants, clarifiant les méthodes diagnostiques et techniques chirurgicales, ainsi que le suivi spécifique en fonction des types de CC et les spécificités liées à la vie quotidienne (sport, assurances, grossesse, contraception ...). Si l'ensemble des actes de la vie sociale y sont expliqués, le retentissement sur le neurodéveloppement et la nécessité d'un suivi n'y sont pas détaillés ni même cités. Les recommandations HAS de 2008 sur les CC n'évoquent pas non plus ce risque, même dans la synthèse pour le médecin généraliste (2).

Depuis 2010, des programmes de suivi du neurodéveloppement des enfants porteurs de CC ont vu le jour à l'étranger (*Le Centre d'Investigation Neuro-Cardiaque*, de l'Hôpital Universitaire Sainte Justine de Montréal, *The Cardiac Neurodevelopmental program* de l'hôpital pédiatrique de Boston, le *Cardiac Neurodevelopmental outcome program* de l'hôpital de Washington, *Child Development Center* de l'Hôpital de Zurich...), et en Région parisienne (Réseau M3C). Des recommandations sur le suivi des enfants porteurs de CC ont été émises en 2012, par l'AHA (American Heart Association) et l'AAP (American Association Pediatrics) (2). (Annexe 3 : Algorithme de surveillance et évaluation des CC dans le cadre du dépistage des troubles neurodéveloppementaux, adapté de *Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management A Scientific Statement From the AHA*. *Circulation*. 2012).

A l'issue de ces initiatives, des collaborations se font entre les centres afin de développer la recherche et le suivi neurodéveloppemental des enfants porteurs de CC, tel le programme CNOC (*Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative*),

Plus récemment, le groupe de travail « *Neurodevelopment and Psychosocial Care* » de l'AEPC a émis des recommandations pour une prise en charge psychosociale multidisciplinaire axée sur la famille des enfants porteurs de CC. Ces recommandations visent à soutenir les professionnels de la santé pour fournir les

⁵ L'HAS définit comme « recommandations dans le champ de la santé » « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

meilleurs soins aux enfants et aux adolescents avec CC ainsi que leurs familles afin de les prendre en charge de manière globale. Des modules de soins fonctionnels impliquant différents spécialistes de la santé (neurologue pédiatre, cardiologue pédiatre, pédiatre général, psychologue, infirmier, assistant social, diététicienne, orthophoniste, religieux,...) sont détaillés (126).

Dans notre région Hauts-de-France, il n'existe pas de programme précoce et spécifique pour le suivi des enfants porteurs de CC. Certains de ces enfants finissent par être pris en charge par des structures de soins existantes, adressés pour diverses raisons et à des âges variés mais sans coordination des interventions.

En établissant un état de lieu de la situation actuelle, notre étude a pour ambition d'aider, à terme, à la mise en place d'un programme spécifique pour la prise en charge des troubles du neurodéveloppement des enfants porteurs de CC dans un réseau de soins coordonné en région Hauts-de-France, impliquant tous les professionnels ayant en charge ces enfants.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PROSPECTIVE : DEPISTAGE DES TROUBLES DE NEURODEVELOPPEMENT CHEZ DES ENFANTS PORTEURS D'UNE CARDIOPATHIE CONGENITALE SIGNIFICATIVE

I. Objectif de l'étude

A. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la fréquence des troubles du neuro-développement dans une population cible d'enfants porteurs d'une CC significative.

B. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer la fréquence des troubles du neurodéveloppement dans une population cible d'enfants porteurs d'une CC significative selon la sévérité de la CC ;
- Evaluer les facteurs de risque rapportés dans la littérature des troubles du neurodéveloppement et leur fréquence, dans notre population cible ;
- Evaluer la fréquence des structures déjà mises en place en termes de diagnostic, de suivi et de rééducation neurologique dans cette population cible, en comparant cette fréquence avec la fréquence des troubles du neurodéveloppement mis en évidence dans cette population cible.

II. Matériel et Méthodes

A. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, transversale, monocentrique menée au CHU Lille, entre le 6 décembre 2017 et le 6 juin 2018.

B. Population étudiée

1. Définition de la population d'étude

La population d'étude concerne les enfants porteurs d'une CC significative âgés de 6 à 66 mois au moment de l'étude.

Les critères d'inclusion sont :

- âge entre 6 et 66 mois au moment de l'étude ;
- sexe féminin et masculin ;
- habitant dans le Nord-Pas-de-Calais ;
- porteurs d'une « CC significative » définie selon une adaptation des classifications de Bethesda et d'Uzark (Annexes 2 et 3) : CC simples opérées (Bethesda I, Uzark III – IV), CC modérées opérées (Bethesda II, Uzark III – IV), CC complexes opérées ou non (Bethesda III, Uzark III – IV) ;
- ayant un suivi dans le service de Cardiologie Infantile et Congénitale du CHU Lille, ou patients ayant un suivi cardio-pédiatrique en dehors du CHU Lille mais ayant été pris en charge au CHU Lille quel qu'en soit le motif (cardiaque ou autre) ;
- opérés dans les centres de chirurgie cardiaque pédiatrique suivant :
 - Institut Jacques Cartier (MASSY)
 - Centre Chirurgical Marie Lannelongue (LE PLESSIS ROBINSON).

Les critères d'exclusion sont :

- CC simples ou modérées non opérées ;
- cardiopathies acquises ;
- patients ayant été perdus de vue, ou ayant arrêté leur suivi dans le Nord-Pas-De-Calais ;
- patients décédés ;
- patients opérés dans un centre chirurgical autre que les centres Marie Lannelongue et Jacques Cartier.

2. Mode de recrutement des patients

Les patients porteurs de CC suivis au CHU Lille ou ayant été pris en charge au CHU Lille ont été identifiés via :

- Le département d'information médicale (DIM) utilisant le codage CIM10 ;
- La base de données locale d'échographie cardiaque « ACCESS » du service de Cardiologie Infantile et Congénitale du CHU Lille reprenant les patients ayant eu une échographie cardiaque. Les résultats de l'échographie sont classés selon 4 catégories : « cœur normal », « cardiopathie », « opéré » et « écho fœtale ». Le diagnostic principal de la cardiopathie avec les malformations associées sont repris. La liste des patients a été obtenue en tenant compte de la date de naissance et de la CC.

La liste des codes CIM10 est la suivante :

- Q20 (0.1.2.3.4.5.6.8.9) : malformations congénitales des cavités et des orifices cardiaques ;
- Q21 (0.1.2.3.4.5.6.8.9) : malformations congénitales des cloisons cardiaques ;
- Q22 (0.1.2.3.4.5.6.8.9) : malformations congénitales de la valve tricuspide et pulmonaire ;
- Q23 (0.1.2.3.4.5.6.8.9) : malformations congénitales de la valve mitrale et aortique ;
- Q24 (0.1.2.3.4.5.6.8.9) : autres malformations congénitales ;
- Q25 (0.1.2.3.4.5.6.7.8.9) : malformations congénitales des gros vaisseaux ;
- Q26 (0.1.2.3.4.5.6.8.9) : malformations congénitales des grandes veines.

Deux investigateurs ont relu le dossier médical informatisé de chaque patient obtenu via ces 2 listes afin de retenir les patients éligibles. Les mêmes investigateurs ont relu le dossier médical informatisé et le dossier papier de chaque patient sélectionné afin de vérifier les critères de sélection et d'en extraire les données.

C. Critères de jugement

1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est le résultat au questionnaire parental Ages & Stages Questionnaires in French, Third Edition (ASQ-3 in French, appelé ici ASQ-3, Annexe 7) des enfants porteurs de CC.

Les résultats sont définis ainsi :

- Au moins une réponse au questionnaire en zone « grise » (équivalent à $-1DS$ par rapport à la population générale) sans aucune réponse au questionnaire en zone noire : enfant nécessitant une surveillance et une réévaluation régulière - « catégorie à risque de retard neurodéveloppemental » ;
- Au moins une réponse au questionnaire en zone « noire » (équivalent à $-2DS$ par rapport à la population générale) : enfant nécessitant une évaluation plus approfondie par un spécialiste ainsi qu'une surveillance et une réévaluation régulière - « catégorie avec retard neurodéveloppemental » ;
- Au moins une réponse au questionnaire en zone « grise » ou « noire » : « catégorie avec troubles du neurodéveloppement » ;
- Toutes les réponses au questionnaire en zone « blanche » (équivalent à un développement semblable à la population générale) : enfant semblant se développer normalement : « Catégorie sans trouble du neurodéveloppement ». Poursuite de la surveillance et réévaluation régulière.

2. Critères de jugement secondaires

Les Critères de jugement secondaires sont :

- Le résultat au test ASQ-3 des enfants porteurs de CC en fonction de la sévérité de leur CC (simple, modérée, complexe) ;
- Les résultats aux questions annexes du questionnaire ASQ-3 ;
- Les facteurs associés à des troubles du neurodéveloppement mis en évidence dans notre population d'étude ;
- La fréquence des soins de rééducation et de prise en charge à visée neurodéveloppementale dans notre population cible.

D. Variables étudiées

1. Variables recueillies

Les variables recueillies pour chaque patient sont :

- Les données générales du patient :
 - date de naissance (jour/mois/année),
 - âge (en mois),
- Le diagnostic de la CC ;
- La classification ACC-CDH de la CC ;
- Les données sociales :
 - antécédents familiaux de CC,
 - âge et profession de la mère,
 - âge et profession du père,
 - nombre d'enfants à la maison,
 - suivi social (Protection de l'enfance, Aide financière, Orientation hébergement sanitaire et social, Aide à l'orientation, aménagement du retour au domicile, Accès au droit),
- Les besoins actuels ou passés en rééducation (kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, psychothérapie, neurologie pédiatrique, autre) ;
- La prise en charge actuelle ou passée dans une structure de rééducation (CAMSP, SESSAD, CMP ou CMPP, Centre de rééducation, autres) ;
- Les données périnatales :
 - déroulement de la grossesse (normal / pathologique),
 - terme à la naissance (en semaines d'aménorrhée),
 - déroulement de l'accouchement (normal / pathologique),
 - périmètre crânien de naissance (en centimètres),
 - poids de naissance (en grammes),
 - APGAR à la naissance (à 1, 5 et 10 minutes),
 - séjour en réanimation néonatale : motif, durée (en jours) et nécessité d'une ventilation invasive.
- Les données médicales :
 - analyse génétique,
 - antécédents médicaux (comorbidités nécessitant un suivi médical),

- Les données chirurgicales :
 - les données de chirurgie cardiaque,
 - 1^{ère} chirurgie : type de chirurgie, âge (en jours), poids (grammes), arrêt cardiaque per-opératoire et autres incidents, durée de la CEC (minutes), durée du clampage aortique (minutes), fermeture différée du thorax (jours), durée du soutien inotrope (heures), durée de la ventilation invasive (heures), nécessité d'une ECMO ou autre assistance circulatoire post-chirurgie, présence de complications post-opératoires, durée du séjour en réanimation cardiaque (jours), durée du séjour en cardiologie pédiatrique au CHU Lille (jours), durée totale du séjour hospitalier (jours) ;
 - autres chirurgies cardiaques, avec pour chacune : type de chirurgie, âge (mois), poids (grammes), durée de la CEC (minutes), durée d'hospitalisation (jours) ;
 - les antécédents chirurgicaux non cardiologiques ;
- Les antécédents de cathétérisme cardiaque (motif du cathétérisme et âge lors du geste) ;
- Les autres données médicales :
 - antécédents pouvant interférer avec le neurodéveloppement ;
 - anomalies neurologiques connues et suivi neurologique ;
 - réalisation d'une imagerie cérébrale (ETF ou IRM cérébrale) ;
- L'estimation de la satisfaction de vie de l'enfant par ses parents ;
- Les résultats au score ASQ-3.

2. Déroulement de l'étude et mode de recueil des données

L'étude a été menée au sein de la Fédération de la Recherche Clinique du CHU Lille par le Dr GUILLAUME Marie-Paule (Praticien Hospitalier au sein du service de Cardiologie infantile et congénitale et Pédiatrie Polyvalente) et Morgane BILLOTTE (interne en pédiatrie).

Le questionnaire ASQ-3, la lettre d'information et de non opposition et une fiche complémentaire annexe étaient envoyés au domicile des représentants légaux à partir de Novembre 2017 (annexe 6 et 7). Il était joint une enveloppe pré-timbrée pour le retour des documents par voie postale.

La non opposition était recueillie à compter du 6 décembre 2017, date de la première

inclusion soit après entretien téléphonique avec les représentants légaux, soit dans la salle d'attente (avant ou après la consultation de suivi) ou lors d'une hospitalisation.

Il y avait plusieurs possibilités pour le remplissage de l'ASQ-3 :

- soit les représentants légaux le remplissaient seuls à leur domicile et le renvoyaient par courrier postal ou électronique ;
- soit les représentants légaux le remplissaient seuls en salle d'attente ou se faisaient aider par l'un des investigateurs ou leur délégué et le remettaient à la fin du remplissage ou le renvoyaient plus tard par courrier postal ou par courrier électronique ;
- soit les représentants légaux le remplissaient aidés d'un investigateur lors d'un rendez-vous téléphonique ;
- soit les représentants légaux le remplissaient seuls durant une hospitalisation ou se faisaient aider par l'un des investigateurs ou leur délégué et le remettaient à l'issue du remplissage.

Les investigateurs ont consulté le guide rapide d'utilisation en français « ASQ-3 Quick Start Guide in French » expliquant les étapes dans l'utilisation de l'ASQ-3 : identification du bon questionnaire selon l'âge de l'enfant, remplissage du questionnaire, notation et ajustement de la notation en cas de réponses manquantes, interprétation, suivi et communications des résultats.

Avec l'aide de l'investigateur ou son délégué⁶, le temps nécessaire au remplissage de l'ASQ-3 était de 15 à 20 minutes, sauf difficultés de compréhension par les représentants légaux où le temps était de 30 à 45 minutes.

Suite à une période arbitraire de 1 mois après la première inclusion, les représentants légaux n'ayant pas répondu étaient recontactés par courrier postal, par courrier électronique ou par appel téléphonique afin de savoir s'ils s'opposaient à l'inclusion de l'enfant dans l'étude ou s'ils avaient des difficultés de remplissage ou

⁶ L'investigateur principal déclaré était le Dr Marie-Paule GUILLAUME, l'investigateur secondaire Mlle BILLOTTE Morgane. Le délégué principal déclaré dans l'étude était Mme Charlotte BAUVIN, secrétaire du service de cardiologie pédiatrique.

des questions concernant l'étude.

Après trois contacts téléphoniques espacés d'un mois sans réception de l'ASQ-3 rempli par les représentants légaux malgré le recueil de la non opposition, les patients étaient considérés comme non répondants, et seules les données médicales anonymisées étaient utilisées.

En cas de faux numéro ou d'adresse erronée, une recherche était effectuée auprès du médecin traitant ou du pédiatre ou du centre hospitalier de proximité du domicile du patient pour obtenir les données téléphoniques et/ou l'adresse corrects. En cas d'impossibilité à joindre les représentants légaux (adresse erronée, faux numéro de téléphone, ...), les patients étaient exclus de l'étude, la non opposition n'ayant pu être recueillie.

Si le questionnaire ne correspondait plus à l'âge de l'enfant, il était renvoyé aux représentants légaux par courrier postal ou électronique, ou corrigé par entretien téléphonique.

Pour tous les répondants à l'ASQ-3, le même investigateur établissait la notation qu'il revérifiait une deuxième fois avec l'approbation du deuxième investigateur.

Les données médicales, étaient issues des dossiers médicaux informatiques et papiers du CHU Lille quand disponibles.

Les données chirurgicales étaient obtenues via les dossiers médicaux des patients et aux courriers de transfert adressés par les centres chirurgicaux.

Les données socio-médicales et la nécessité de prise en charge en rééducation neurodéveloppementale (notamment CAMSP, kinésithérapeutes, orthophonistes ...) étaient recueillies auprès des parents lors de la remise de l'ASQ-3 et dans les dossiers médicaux des patients.

Les données étaient ensuite intégrées dans un Case Report Form électronique (eCRF) par un investigateur et validé après relecture par un deuxième investigateur. Les patients étaient inclus consécutivement à la réception de l'ASQ-3. Les données étaient anonymisées par un chiffrage et deux lettres. Les eCRF des patients étaient complétés par ordre chronologique de réception des ASQ-3.

E. Validité de l'ASQ-3

L'évaluation du retentissement neurodéveloppemental des CC, était réalisée en utilisant le questionnaire ASQ-3. L'ASQ-3 peut être utilisé de 2 à 66 mois en comparant les résultats à ceux de la population générale. D'origine nord-américaine, il est validé en France, et pour un large public dont les CC (133, 134, 135, 136) (annexe 7).

Il existe 21 questionnaires selon l'âge (2, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 27, 30, 33, 36, 42, 48, 54, et 60 mois). La compréhension du questionnaire nécessite un niveau de lecture correspondant au niveau scolaire du collège (128).

Le questionnaire évalue 5 domaines du neurodéveloppement et une évaluation globale sur les inquiétudes des parents à propos de leur enfant :

- La communication ;
- La motricité globale ;
- La motricité fine ;
- La résolution de problèmes ;
- Les aptitudes individuelles et sociales.

Les 5 domaines contiennent 6 items. Il y a 3 choix de réponse par item : Oui (10 pts), Parfois (5 pts), Pas encore (0 pt). Le résultat pour chaque domaine est donc sur 60 points, traduit en 3 zones :

- Zone blanche : performance normale ;
- Zone grise (-1DS) : performance à surveiller ;
- Zone noire (-2DS) : test échoué.

En cas d'absence de réponses, un étalonnage de la notation est possible, jusqu'à deux réponses manquantes par item.

Le questionnaire ASQ-3 peut aussi être utilisé en comptabilisant le score total aux 5 domaines et en fixant un seuil limite.

Nous avons opté pour la notation par zones comme proposée dans l'étude de Noeder et al. (129) pour les enfants porteurs de CC. La catégorie « avec troubles du neurodéveloppement » a donc été définie comme regroupant les notations à -1DS et -2DS.

La sensibilité et la spécificité de l'ASQ-3 sont respectivement de 86% et 85%. Sa validité est excellente ($\alpha = 0,82$ à $0,88$), c'est à dire que l'échantillonnage des items permet de faire de bonnes déductions pour le patient. De plus les résultats à l'ASQ-3 sont stables dans le temps et entre les parents : la stabilité inter-juges est de 93% et inter-test de 92% (137, 138, 139).

F. Méthode d'analyse des données

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées au sein de l'Unité Méthodologie de Biostatistiques et Data-management (UMBD) du CHU Lille sous la responsabilité du Pr A. DUHAMEL. Le logiciel utilisé sera SAS version 9.4 ou supérieure.

Les résultats sont exprimés avec la moyenne et son écart type ou moyenne, médiane et interquartile pour les variables quantitatives et avec les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives. La normalité des distributions a été évaluée à l'aide d'histogrammes et du test de Shapiro-Wilk.

La fréquence des enfants classés à risque de difficultés neurodéveloppementales est estimée par intervalle de confiance bilatéral à 95%.

La comparaison de 2 groupes selon les paramètres numériques était réalisée par le test de Student ou par le test U de Mann Whitney (selon la normalité de la distribution). Pour les paramètres qualitatifs, nous avons fait le test de Chi² ou le test d'exact de Fisher (si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5).

Les variables associées au risque de difficultés neuro-développementales avec un niveau de signification inférieur à 0.2 en analyses bivariées ont été inclus dans un modèle de régression logistique multivariée. La simplification du modèle multivarié a été effectuée par une procédure de sélection descendante au niveau de signification de 0.10.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute Inc Cary, NC 25513, version 9.4).

G. Considérations éthiques

Selon la Loi Jardé du 5 Mars 2012 et son décret d'application décembre 2016, cette étude monocentrique non interventionnelle impliquant la personne humaine nécessitait un avis du Comité de Protection des Personnes et de la Commission Numérique Informatique et Libertés. Le dossier a été fait avec la Fédération de Recherche Clinique (FRC) du CHU Lille. L'autorisation CNIL a été obtenue le 27.01.2017 (référence DEC16-103) (Annexe 4). L'avis favorable du CPP Sud-Est I a été donné le 24.10.2017 (numéro d'enregistrement 2017-A01839-44) (Annexe 5).

L'étude était inscrite sur le site ClinicalTrials le 06.12.2017 (Nom : Neurodevelopmental Disorders in Children With Congenital Heart Disease, Code NeuroDis-CHD, Identifiant NCT03360370).

L'information individuelle des représentants légaux des patients était faite au moment de la remise des questionnaires, ainsi que le recueil de la non opposition.

Les données des patients étaient anonymisées après le remplissage des questionnaires afin de les faire concorder avec les données recueillies dans les dossiers. Pour la saisie informatique des données, toutes les données étaient anonymisées, selon leurs initiales et leur rang d'inclusion. L'ensemble des données nominatives non anonymisées que nous avons recueillies afin de pouvoir contacter les patients a été secondairement détruit.

La saisie des données recueillies a été effectuée sur un eCRF (electronic Case Report Form) via la FRC.

Il n'y avait pas de financement de l'étude ni de conflit d'intérêt.

III. Résultats

A. Description de la population d'étude

232 patients étaient éligibles à l'étude (Figure 9). Parmi eux, 210 ont répondu au questionnaire ASQ-3 soit un taux de participation de 90,52%. 22 familles n'avaient pas répondu au questionnaire :

- 15 familles n'avaient pas répondu à temps au questionnaire :
 - 1 famille avait répondu mais le questionnaire nous était parvenu après la clôture de l'étude,
 - 10 familles avaient eu un enfant devenu trop âgé au cours de l'étude pour y participer,
 - 4 familles n'avaient donné aucune réponse (absence de réponses après 1 relance par voie postale et 3 appels téléphoniques).
- 7 familles avaient refusé de remplir le questionnaire mais avaient autorisé l'utilisation anonyme des données médicales de leur enfant.

Les caractéristiques de la population étaient décrites dans le tableau 2. Les « répondants » et « non répondants » ne présentaient pas de différences significatives, hormis pour la médiane de l'âge de la population., la population de non-répondants incluant 15 enfants devenus trop vieux pour remplir le questionnaire (> 66 mois).

Le diagnostic précis et la classification des CC significatives de la population d'étude étaient détaillés en annexe 9.

Figure 9. Flow-Chart de l'étude

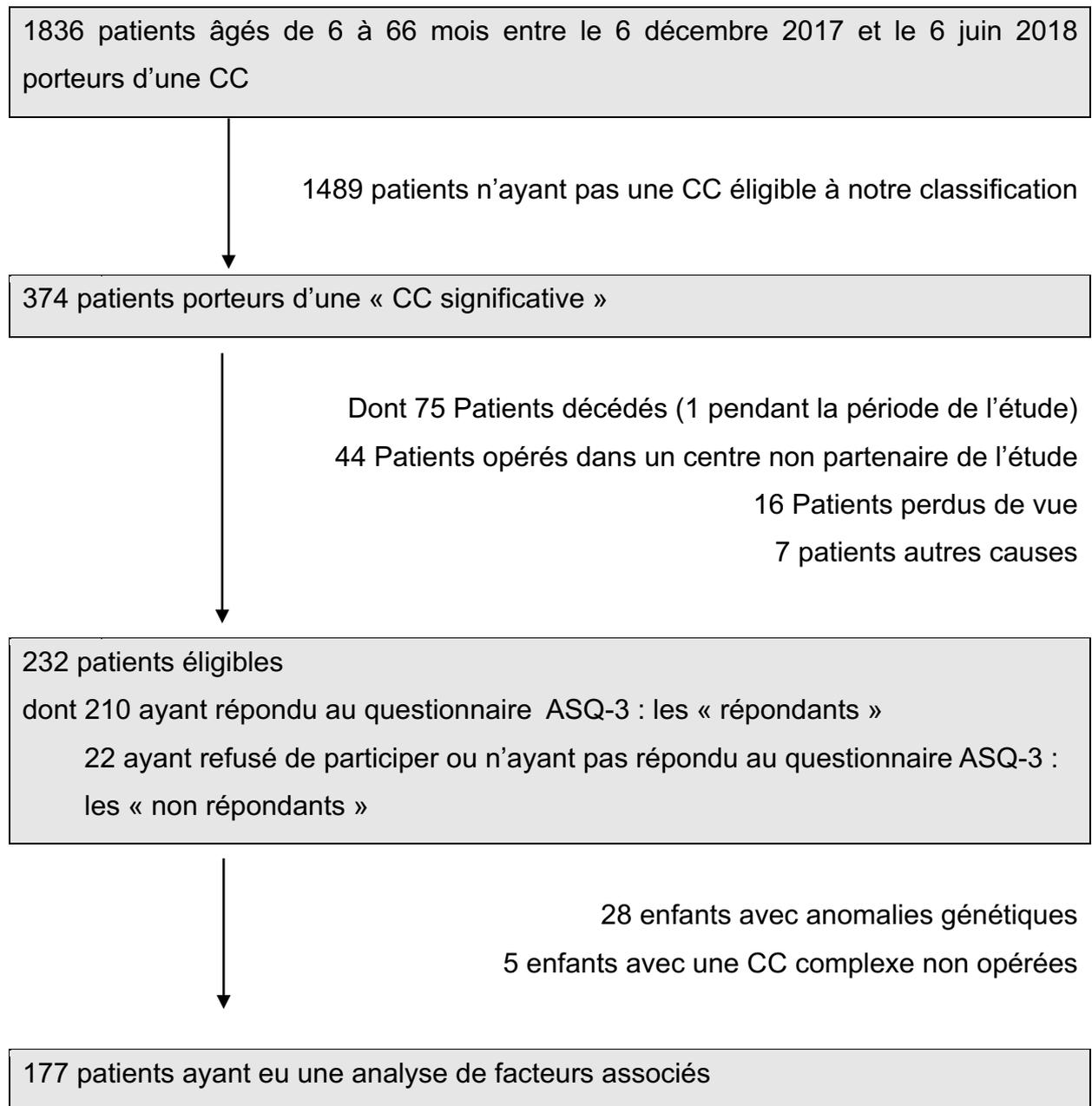


Tableau 2. Description de la population générale de l'étude, de la population de répondants, et de la population de non-répondants.

Critères		Population globale (n = 232)	Population répondante (n = 210)	Population non répondante (n = 22)	Différence standardisée absolue
Âge médian (mois) (Médiane - IQR)		37,15 (19,3 – 53,1)	34,2 (18,5 – 49,7)	64,8 (50,4 – 65,7)	145%
Sexe (n - %)	Masculin	142 (61,2)	129 (61,4)	13 (59,1)	5%
	Féminin	90 (38,8)	81 (38,6)	9 (40,9)	
Cardiopathie (n - %) \$ Δ	Simple	42 (18,1)	38 (18,1)	4 (18,2)	18%
	Modérée	91 (39,2)	84 (40,0)	7 (31,8)	
	Complexe	99 (42,8)	88 (41,9)	11 (50,0)	
Date du diagnostic (n - %)	Diagnostic anténatal	137 (60,1)	129 (62,3)	8 (38,1)	50%
	Période néonatale (< 28ème jour)	70 (30,7)	60 (29,0)	10 (47,6)	
	Tardif (> 28j)	21 (9,2)	18 (8,7)	3 (14,3)	
Anomalie génétique connue (n - %)	Toutes anomalies confondues	31 (13,4)	28 (13,3)	3 (13,6)	1%
	Trisomie 21	13 (41,9)	-	-	-
	Syndrome 22q11	8 (25,8)	-	-	-
	Syndrome Alagille	2 (6,5)	-	-	-
	Syndrome de Kabuki	1 (3,2)	-	-	-
	Autres variants isolés	7 (22,6)	-	-	-
Présence de Comorbidités (n - %) \$		113 (48,7)	101 (48,1)	12 (54,5)	13%
Nombre de comorbidités associées (Médiane - IQR)		2 (1 – 2)	2 (1 – 2)	1 (1 – 2,5)	12%
Présence de comorbidités influençant le neurodéveloppement \$ (n - %)		38 (33,6)	35 (34,6)	3 (25)	21%

Terme à la naissance (SA et jours) (Médiane - IQR)	39 SA et 4 jours (37 SA et 0 jours – 40 SA et 3 jours)	39 SA (37 SA et 5 jour – 40 SA et à jours)	39 SA (38 SA et 1 jour – 40 SA et 2 jours)	18%
Poids de naissance (grammes) (Médiane - IQR)	3107 (2660 – 3500)	3085 (2630 - 3460)	3217 (2760 – 3800)	19%
Périmètre crânien (centimètres) (Médiane - IQR)	34 (32,5 – 35)	34 (32,5 – 35)	34 (32 – 35)	12%
APGAR ≤ 7 à 1, 5 ou 10 minutes (n - %)	33 (14,2)	31 (14,8)	2 (9,1)	14%
Grossesse pathologique (n - %) \$	68 (29,4)	64 (30,6)	4 (18,2)	29%
Accouchement pathologique (n - %) \$	30 (13,0)	28 (13,4)	2 (9,1)	14%
Séjour en réanimation néonatale (n - %)	102 (44,2)	94 (45,8)	8 (38,1)	16%
Séjour en réanimation néonatale pour cause cardiologique (n - %)	91 (90,1)	86 (92,5)	5 (62,5)	78%
Durée du séjour en réanimation néonatale (jours) (Médiane – IQR)	4 (3 – 7)	4 (3 – 7)	6 (2,5 – 17,5)	31%
Besoin d'une ventilation invasive en réanimation néonatale (n - %)	32 (32,3)	28 (30,8)	4 (50,0)	40%
Chirurgie cardiaque (n - %)	225 (97,0)	204 (97,1)	21 (95,4)	9%
Nombre de chirurgie cardiaque (Médiane – IQR)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	13%
Nombre de chirurgie cardiaque > 1 (n - %)	67 (28,88)	59 (28,1)	8 (36,4)	18%
Nombre de CEC > 1 (n - %)	35 (15,6)	32 (15,7)	3 (14,3)	4%
Cathétérisme cardiaque (n - %)	80 (34,6)	74 (35,4)	6 (27,3)	18%
Nombre de cathétérisme cardiaque (Médiane – IQR)	1 (0 – 1)	1 (0 -1)	1 (0 – 1)	11%
Chirurgies extra-cardiaques (n - %)	43 (18,6)	38 (18,2)	5 (22,7)	11%
Nombre de chirurgies extra-cardiaques (Médiane – IQR)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	9%

Âge lors de la première chirurgie (jour) (Médiane – IQR)	25 (8 – 97)	22 (7 – 90)	75 (19 – 120)	37%
Poids lors de la première chirurgie (grammes) (Médiane – IQR)	3585 (3000 – 4625)	3500 (3000 – 4590)	4000 (3600 – 6300)	37%
Durée de la CEC (min) Φ (Médiane – IQR)	90,5 (62,5 – 120)	92,5 (65 – 120)	70 (60 – 102)	28%
Durée du Clampage aortique (min) Φ (Médiane – IQR)	41 (0 – 69)	43 (0 – 69)	37 (23 – 73)	3%
Arrêt cardio-respiratoire per-opératoire (n - %) Φ	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)	10%
Nécessité d'un soutien par ECMO per-opératoire (n - %) Φ	1 (0,4)	0 (0)	1 (4,8)	32%
Fermeture différée du thorax (jours) (Médiane – IQR) Φ	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	46%
Soutien inotrope post-opératoire (heures) (Médiane – IQR) Φ	24 (3 – 72)	24 (7 – 72)	24 (0 – 72)	13%
Soutien ventilation invasive post-opératoire (heures) (Médiane – IQR) Φ	16 (4,5 – 52,5)	15 (5 – 54)	24 (4 – 50)	8%
Complications post-opératoires (n - %) Φ	96 (42,7)	88 (43,1)	8 (38,1)	10%
Durée du séjour en réanimation post-chirurgie (jours) (Médiane-IQR) Φ	3 (2 – 6)	3 (2 – 6)	3 (2 – 5)	12%
Durée du séjour total lors de la 1^{ère} chirurgie (jours) (Médiane – IQR)	18 (11 – 29)	18 (11 – 28)	15,5 (10 – 35)	2%
Âge de la mère (années) (Médiane - IQR) (n = 197)	-	31 (26 – 35)		-
Statut professionnel de la mère * (n - %)	Actif	-	108 (51,4)	-
	Absence de profession	-	89 (42,4)	-
	Non connu	-	13 (6,2)	-
Âge du père (années) (Médiane - IQR) (n = 187)	-	32 (28 – 37)		-

Statut professionnel du père * (n - %)	Actif	-	169 (80,5)	-	-
	Absence de profession	-	21 (10,0)	-	-
	Non connu	-	20 (9,5)	-	-
Antécédents familiaux de cardiopathie congénitale (n - %)		9 (3,9)	9 (4,3)	0 (0)	32
Nombre d'enfants au foyer * (Médiane – IQR)		2 (1 - 3)	-	-	-
Suivi social de la famille (n - %)		36 (17,7)	33 (17,7)	3 (17,6)	0%
Suivi cardiologique au CHU Lille (n - %)		153 (66,0)	140 (66,7)	13 (59,1)	16%

* Critères recueillis dans les dossiers médicaux et lors du recueil de l'ASQ-3 auprès des parents, données manquantes nombreuses pour la population non répondante
 \$ Cardiopathie définie en fonction de la classification de Bethesda et Uzark, comme expliqué dans la Partie I et en Annexes 2 et 3
 Définitions des variables en annexe 8

B. Résultat du critère principal

La fréquence de troubles du neurodéveloppement dans notre population-cible était de 126 sur les 210 répondants, soit 60%, IC95% [53,4% - 66,6%] (Tableau 3). Parmi eux :

- 40 appartenaient à la catégorie « à risque de retard du neurodéveloppement » soit 19,0% IC95% [53,4% - 66,7%] ;
- 86 appartenaient à la catégorie « avec retard du neurodéveloppement » soit 40,9%.

Sur 210 patients, la fréquence des troubles par catégorie était de :

- 80 patients avec des troubles de la communication, soit 38,1% ;
- 91 patients avec des troubles de la motricité globale, soit 43,3% ;
- 66 patients avec des troubles de la motricité fine, soit 31,4% ;
- 62 patients avec des troubles de la résolution des problèmes, soit 29,5% ;
- 71 patients avec des troubles des aptitudes sociales, soit 33,8%.

Tableau 3. Fréquence des troubles du neurodéveloppement dans la population de répondants (n = 210)

Items de l'ASQ-3	n (%)
Tout item confondu	
Gris (-1DS)	40 (19,0)
Noir (-2DS)	86 (40,9)
Gris ou Noir (-1 ou - 2DS)	126 (60) - IC 95% (53,4 - 66,6)
Communication	
Gris (-1DS)	32 (15,2)
Noir (-2DS)	48 (22,9)
Gris ou Noir (- 1 ou - 2DS)	80 (38,1)
Motricité globale	
Gris (-1DS)	31 (14,8)
Noir (- 2DS)	60 (28,6)
Gris ou Noir (- 1 ou -2DS)	91 (43,3)
Motricité fine	
Gris (-1DS)	26 (12,4)
Noir (-2DS)	40 (19,0)
Gris ou Noir (- 1 ou -2DS)	66 (31,4)
Résolution des problèmes	
Gris (-1DS)	21 (10,0)
Noir (-2DS)	41 (19,5)
Gris ou Noir (- 1 ou - 2DS)	62 (29,5)
Aptitudes sociales	
Gris (-1DS)	28 (13,3)
Noir (-2DS)	43 (20,5)
Gris ou Noir (- 1 ou - 2DS)	71 (33,8)

C. Résultat des critères secondaires

1. Fréquence en fonction de la classification de la cardiopathie congénitale

La fréquence des troubles du neurodéveloppement en fonction de la classification de la CC, était de 60% pour les trois groupes ($p = 0,99$) (Tableau 4) :

- 23 enfants sur 38 avec une CC simple significative soit 60,5%, IC95%[45,0-76,1];
- 50 sur 84 enfants avec une CC modérée significative soit 59,5%, IC95%[49,0-70,0] ;
- 53 sur 88 enfants avec une CC complexe soit 60,2%, IC95%[50,0-70,4].

2. Fréquence des troubles en fonction de l'âge

La fréquence des troubles du neurodéveloppement en fonction de l'âge était de (Tableau 5) :

- 83 sur 110 enfants de moins de 36 mois soit 75,5% ;
- 43 sur 100 enfants de plus de 36 mois soit 43,0%.

La fréquence des troubles selon le domaine et selon la tranche d'âge était la suivante :

- Troubles de la communication : 53 des 110 enfants de moins de 36 mois (48,2%) et 27 des 100 enfants de plus de 36 mois (27,0%) ($p < 0,05$) ;
- Troubles de la motricité globale : 66 enfants de moins de 36 mois (60,0%) et 25 enfants de plus de 36 mois (25,0%) ($p < 0,05$) ;
- Troubles de la motricité fine : 45 enfants de moins de 36 mois (40,9%) et chez 21 enfants de plus de 36 mois (21,0%) ($p < 0,05$) ;
- Troubles de la résolution des problèmes : 39 enfants de moins de 36 mois (35,4%) et chez 23 enfants de plus de 36 mois (23,0%) ($p = 0,11$) ;
- Troubles des aptitudes sociales : 46 enfants de moins de 36 mois (41,8%) et chez 27 enfants de plus de 36 mois (27,0%) ($p = 0,11$) ;

Tableau 4. Fréquence des troubles du neurodéveloppement à l'ASQ-3 en fonction de la sévérité de la CC

Items de l'ASQ-3	Cardiopathies simples n (%) (n = 38)	Cardiopathies modérées n (%) (n = 84)	Cardiopathies complexes n (%) (n = 88)	p
Tout item confondu				
Gris (-1DS)	9 (23,7)	16 (19,0)	15 (17,0)	0.99
Noir (-2DS)	14 (36,8)	34 (40,5)	38 (43,2)	
Gris ou Noir (- 1 ou - 2DS)	23 (60,5) IC95%(45,0-76,1)	50 (59,5) IC95%(49,0-70,0)	53 (60,2) IC95%(50,0-70,4)	
Communication				
Gris (-1DS)	5 (13,2)	12 (14,3)	15 (17,0)	0,83
Noir (-2DS)	7 (18,4)	22 (26,2)	19 (21,6)	
Gris ou Noir (- 1 ou - 2DS)	12 (31,6)	34 (40,5)	34 (38,6)	
Motricité globale				
Gris (-1DS)	7 (18,4)	15 (17,9)	9 (10,2)	0.57
Noir (-2DS)	12 (31,6)	22 (26,2)	26 (29,5)	
Gris ou Noir (- 1 ou - 2DS)	19 (50,0)	37 (44,0)	35 (39,8)	
Motricité fine				
Gris (-1DS)	4 (10,5)	13 (15,5)	9 (10,2)	0.69
Noir (-2DS)	9 (23,7)	13 (15,5)	18 (20,4)	
Gris ou Noir (- 1 ou - 2DS)	13 (34,2)	26 (30,9)	27 (30,7)	
Résolution des problèmes				
Gris (-1DS)	4 (10,5)	9 (10,7)	8 (9,1)	0.57
Noir (-2DS)	10 (26,3)	12 (14,3)	19 (21,6)	
Gris ou Noir (- 1 ou - 2DS)	14 (36,8)	21 (25,0)	27 (30,7)	
Aptitudes sociales				
Gris (-1DS)	3 (7,9)	14 (16,7)	11 (12,5)	0.67
Noir (-2DS)	7 (18,4)	16 (19,0)	20 (22,7)	
Gris ou Noir (-1 ou - 2DS)	10 (26,3)	30 (35,7)	31 (35,2)	

Tableau 5. Fréquence des troubles du neurodéveloppement à l'ASQ-3 en fonction de l'âge

Items ASQ-3	< 36 mois (n = 110) n (%)	≥ 36 mois (n = 100) n (%)	p
Tout item confondu			
Gris (-1DS)	26 (23,6)	14 (14,0)	< 0,001
Noir (-2DS)	57 (51,8)	29 (29,0)	
Gris et Noir (-1 et -2DS)	83 (75,5)	43 (43,0)	
Communication			
Gris (-1DS)	24 (21,8)	8 (8,0)	0,003
Noir (-2DS)	29 (26,4)	19 (19,0)	
Gris et Noir (-1 et -2DS)	53 (48,2)	27 (27,0)	
Motricité globale			
Gris (-1DS)	22 (20,0)	9 (9,0)	< 0,001
Noir (-2DS)	44 (40,0)	16 (16,0)	
Gris et Noir (-1 et -2DS)	66 (60,0)	25 (25,0)	
Motricité fine			
Gris (-1DS)	21 (19,1)	5 (5,0)	0,002
Noir (-2DS)	24 (21,8)	16 (16,0)	
Gris et Noir (-1 et -2DS)	45 (40,9)	21 (21,0)	
Résolution des problèmes			
Gris (-1DS)	12 (10,9)	9 (9,0)	0,11
Noir (-2DS)	27 (24,5)	14 (14,0)	
Gris et Noir (-1 et -2DS)	39 (35,4)	23 (23,0)	
Aptitudes sociales			
Gris (-1DS)	16 (14,5)	12 (12,0)	0,11
Noir (-2DS)	28 (25,4)	15 (15,0)	
Gris et Noir (-1 et -2DS)	46 (41,8)	27 (27,0)	

3. Fréquence des troubles du neurodéveloppement en fonction de la présence d'une anomalie génétique

100% des enfants présentant une anomalie génétique (variation isolée ou syndromique) appartenait à la catégorie « avec troubles du neurodéveloppement » (Tableau 6).

Après exclusion des enfants avec anomalie génétique, la prévalence des « troubles du neurodéveloppement » était de 98 enfants sur 182 (53,8%) (Tableau 6) :

- 38 appartenait à la catégorie « à risque de troubles du neurodéveloppement » soit 20,9%, nécessitant un suivi neurodéveloppemental rapproché.
- 60 appartenait à la catégorie « avec retard du neurodéveloppement » soit 33,0%, nécessitant une évaluation par un spécialiste du neurodéveloppement.

Tableau 6. Fréquence des troubles du neurodéveloppement à l'ASQ-3 en fonction de la présence d'une anomalie génétique

Résultats à l'ASQ-3	Absence d'une anomalie génétique connue n (%)	Avec anomalie génétique n (%)
Blanc	84 (46,1%)	0 (0,0%)
Gris (-1DS)	38 (20,9%)	2 (7,1%)
Noir (-2DS)	60 (33,0%)	26 (92,9%)
Gris et Noir (-1 et -2 DS)	98 (53,8%)	28 (100,0%)
Total	182	28

4. Facteurs associés à des troubles du neurodéveloppement

La présence de comorbidités extra-cardiaques ($p = 0,036$) et la multiplicité des chirurgies cardiaques ($p = 0,049$) étaient des facteurs associés à des troubles du neurodéveloppement en analyse bivariées (Tableau 7).

En analyse multivariée, la présence de comorbidités ($p = 0,025$, OR = 2,14, IC95% [1,10 – 4,15]) était associée à des troubles du neurodéveloppement (Tableau 7).

Tableau 7. Analyse des facteurs associés aux troubles du neurodéveloppement à l'ASQ-3 (après exclusion des enfants porteurs d'une anomalie génétique et non opérés) ($n = 177$).

Critères \$	Troubles du neurodéveloppement (n=177)		BIVARIE	MULTIVARIÉ *
	Sans n = 83	Avec n = 94	p	p OR et IC95 si p<0,05
Cardiopathie : simple (n - %)	15 (18,1)	17 (18,1)	0,78	0,57
Cardiopathie : modérée (n - %)	34 (41,0)	34 (36,2)		
Cardiopathie : sévère (n - %)	34 (41,0)	43 (45,7)		
Sexe masculin (n - %)	47 (56,6)	65 (69,1)	0,08	0,07 OR = 1,84 IC95% [0,95 – 3,57]
Grossesse pathologique (n - %)	22 (26,5)	30 (32,3)	0,40	-
Terme < 37 SA (n - %)	11 (13,25)	14 (14,9)	0,75	-
APGAR ≤ 7 à 1, 5 ou 10 minutes (n - %)	12 (14,5)	14 (14,9)	0,93	-
Poids de naissance (grammes) (médiane, IQR)	3170 (2800 – 3550)	3130 (2630 – 3510)	0,40	-
Périmètre crânien (cm) (médiane, IQR)	34 (33 – 35)	34 (33 – 35)	0,87	-
Séjour en réanimation néonatale (n - %)	38 (46,9)	45 (48,9)	0,79	-

Comorbidités associées (n - %) #	26 (31,3)	44 (46,8)	0,036	0,025 OR = 2,14 IC95% [1,10 – 4,15]
Age à la première chirurgie inférieur à 30 jours (n - %) Φ	41 (50.0)	54 (58,7)	0,25	-
Poids à la première chirurgie (grammes), (médiane, IQR) Φ	3665 (3100 – 4970)	3500 (3000 – 4500)	0,47	-
Durée de la 1^{ère} CEC (min), (médiane, IQR) Φ	87 (62 – 121)	96 (69 - 116)	0,60	
Durée de soutien inotropes post-opératoire (heures), (médiane, IQR) Φ	27 (24 – 48)	24 (0 – 72)	0,92	-
Durée de ventilation invasive post-opératoire (heures) (médiane, IQR) Φ	12 (4 – 48)	18 (5 – 70)	0,10	0,18
Présence de complications post-opératoires (n - %) Φ	32 (38,5)	46 (48,9)	0,17	0,15
Durée de séjour en réanimation post-chirurgicale (jours), (médiane, IQR) Φ	2 (1 – 5)	3 (2 – 6)	0,28	-
Nombre de chirurgie cardiaque > 1 (n - %)	18 (21,7)	33 (35,1)	0,049	0,76

Nombre de CEC > 1 (n - %)	12 (14.5)	16 (17.0)	0.64	-
Nombre de cathétérisme cardiaque > 1 (n - %)	31 (37.3)	35 (37.2)	0,99	-
Chirurgie extracardiaque (n - %)	8 (9,8)	17 (18,1)	0,11	0,82
Caractéristiques des parents				
Age de la mère (années) (médiane, IQR)	30,5 (27 – 35)	31 (26,50 – 34)	0,99	-
Statut professionnel inactif de la mère (n - %)	29 (37,2)	44 (50,0)	0,097	0,16
Age du père (années) (médiane, IQR)	32 (28 – 36)	32 (29 – 37)	0,96	-
Statut professionnel inactif du père (n - %)	7 (9,3)	9 (10,8)	0,75	-

La présence d'une anomalie génétique (n=28) était associée à 100% de troubles du neuro-développement. Cette cohorte a donc été exclue de la recherche de facteurs associés. Afin d'obtenir une cohorte homogène pour les facteurs associés, les enfants porteurs de CC complexe n'ayant pas eu de chirurgie cardiaque ont été aussi exclus de cette analyse (n = 5, 100% de CC complexes, 1 seul n'avait pas de « troubles du neurodéveloppement »).

Pour l'analyse multivariée, seuls les facteurs avec un $p < 0,2$ étaient retenus.

La présence de comorbidités influençant le neurodéveloppement n'était pas incluse dans l'analyse des facteurs associés. Sur les 33 enfants présentant ce critère, 24 enfants présentaient une anomalie génétique et 1 enfant une CC non opérée. Seulement 8 enfants avaient une comorbidité influençant le neurodéveloppement non génétique. La taille insuffisante du groupe n'avait pas permis son analyse statistique.

Φ Critères concernant uniquement la première chirurgie cardiaque.

5. Fréquence des structures de soins et de rééducation à visée neurodéveloppementale

106 sur 210 enfants avaient eu recours au moins à un soin de rééducation à visée neurodéveloppementale soit 50,72% de cette population (Tableau 8).

Tableau 8. Fréquence des soins de rééducation à visée neurologique

	Absence de troubles du neurodéveloppement n (%)	Présence de troubles du neurodéveloppement Gris et Noir (- 1 et - 2 DS) n (%)			Total n (%)
		Tous	< 1 DS	< 2 DS	
Absence de rééducation neurodéveloppementale	59 (70,2%)	44 (35,2%)	22 (55,0%)	22 (25,9%)	103 (49,3)
Soins de rééducation neurodéveloppementale	25 (29,8%)	81 (64,8%)	18 (45,0%)	63 (74,1%)	106 (50,7)
Total (n)	84	125	40	85	209 *

* 1 donnée manquante

Sur 106 enfants ayant des soins de rééducation neurodéveloppementale :

- 67,0% avaient un suivi par un(e) kinésithérapeute (à visée motrice) (n=75) ;
- 52,7% avaient un suivi par un(e) orthophoniste (n=59) ;
- 44,1% avaient un suivi par un(e) psychomotricien(ne) (n=49) ;
- 29,5% avaient un suivi par un(e) neuro-pédiatre (n=33) ;
- 11,7% avaient un suivi par un(e) psychologue (n=13) ;
- 8,9% avaient un suivi par un(e) ergothérapeute ;
- 10,7% avaient un suivi autre (auxiliaire scolaire ...).

70 patients (33,5%) étaient suivis dans une structure pluridisciplinaire de prise en charge neurodéveloppementale (CAMSP, CMP ou CMPP, Centre de rééducation, Centre spécialisé, Education spécialisée ...) (Tableau 9) :

- 88,6% étaient suivis dans un CAMSP (n=70) ;

- 8,9% dans un centre de rééducation (n=7) ;
- 8,9% dans un SESSAD (n=7) ;
- 11,4% dans un CMP ou CMPP (n=9).

Tableau 9. Fréquence des structures pluridisciplinaires de prise en charge neurodéveloppementale.

	Absence de troubles du neurodéveloppement n (%)	Présence de troubles du neurodéveloppement n (%) Gris et Noir (-1 et - 2DS)			Total n (%)
		Tous	-1DS	-2DS	
Absence de structure pluridisciplinaire de prise en charge neurodéveloppementale	72 (85,7)	67 (53,6)	31 (77,5)	36 (42,3)	139 (66,5)
Avec une structure pluridisciplinaire de prise en charge neurodéveloppementale	12 (14,3)	58 (46,4)	9 (22,5)	49 (57,6)	70 (33,5)
Total (n)	84	125	40	85	209*

* 1 donnée manquante

Parmi les enfants appartenant à la catégorie « avec troubles du neurodéveloppement » (Tableau 10) :

- 44 enfants n'avaient eu aucun soin de rééducation, soit 21,0% ;
- 67 n'avaient eu aucune structure de suivi pluridisciplinaire, soit 53,6% ;
- 42 enfants n'avaient ni soins de rééducation, ni prise en charge en structure multidisciplinaire, soit 33,6%.

8 enfants (9,5%) « sans troubles du neurodéveloppement » avaient eu recours à des soins de rééducation ou à une structure pluridisciplinaire.

Tableau 10. Fréquence des structures pluridisciplinaires et des soins de rééducation, en fonction de la présence de troubles du neurodéveloppement à l'ASQ-3

	Avec troubles du neurodéveloppement (n = 125) n (%)		Sans troubles du neurodéveloppement (n = 84) n (%)	
	Absence de structure pluridisciplinaire de prise en charge neuro-développementale	Présence de structure pluridisciplinaire de prise en charge neuro-développementale	Absence de structure pluridisciplinaire de prise en charge neuro-développementale	Présence de structure pluridisciplinaire de prise en charge neuro-développementale
Absence de soins de rééducation neurodéveloppementale	42 (33,6)	2 (1,6)	55 (65,5)	4 (4,8)
Présence de soins de rééducation neurodéveloppementale	25 (20,0)	56 (44,8)	17 (20,2)	8 (9,5)

* 1 donnée manquante

26 enfants porteurs d'une anomalie génétique avaient des soins de rééducation à visée neurodéveloppementale (96,3%) et parmi eux, 24 un suivi au sein d'une structure pluridisciplinaire de prise en charge neurodéveloppementale (88,9%). 2 enfants porteurs d'une anomalie génétique n'avaient eu recours ni à des soins de rééducation ni à une structure pluridisciplinaire de prise en charge neurodéveloppementale (7,1%) (Tableau 11).

Tableau 11. Fréquence des soins de rééducation et des structures pluridisciplinaires en fonction de la présence d'une anomalie génétique.

Structure de soins et de rééducation	Présence d'une anomalie génétique connue (n = 28) n (%)	Absence d'anomalie génétique connue	
		Tout item confondu (n = 182) n (%)	Items gris (-1DS) et Noir (-2DS) (n = 98) n (%)
Soins de rééducation (n = 106)	26 (96,3)	80 (44,0)	55 (56,1)
Structure pluridisciplinaire de prise en charge neurodéveloppementale (n = 70)	24 (88,9)	46 (25,3)	34 (34,7)

6. Résultats relatifs aux questions ouvertes de l'ASQ-3 et au questionnaire annexe

Après l'évaluation des capacités de l'enfant, le questionnaire ASQ-3 comprenait une partie de questions ouvertes permettant aux parents d'ajouter des informations sur le comportement de leur enfant et leurs inquiétudes concernant leur enfant.

Les deux dernières questions avaient été retenues :

- « Est-ce que vous êtes préoccupés par certains comportements de votre bébé/enfant ? Si oui, veuillez expliquer. »
- « Est-ce qu'il y a autre chose chez votre bébé/enfant qui vous inquiète ? Si oui, veuillez expliquer. ».

Ces deux questions avaient été choisies afin d'évaluer l'impact de la CC sur les représentants légaux mais aussi sur le comportement non évalué par l'ASQ-3.

62 représentants légaux répondaient être préoccupés par certains comportements de leur enfant (29,9%), 19 d'entre eux décrivaient des troubles anxieux (30,6%) (Tableau 12).

Tableau 12. Réponse à la question « Est-ce que vous êtes préoccupés par certains comportements de votre bébé/enfant ? Si oui, veuillez expliquer. »

Préoccupation des parents	Fréquence (%)	Exemples
Tous types de préoccupations	62 (29,9)	-
Symptomatologie anxieuse	19 (30,6)	Troubles du sommeil, "peur des soins", "angoisse de separation", "anxiété", "stress" ...
Troubles de l'opposition	12 (19,3)	"Troubles du comportement", "agressivité", "intolérance à la frustration" ...
Troubles de l'attention	12 (19,3)	"enfant dans les nuages"
Trouble des interactions	10 (16,1)	"difficultés d'interaction" avec les parents ou les camarades de classe...
Troubles alimentaires	7 (11,3)	"tris sélectifs", troubles de l'oralité, "difficultés lors des repas" ...
Troubles non spécifiques	17 (27,4)	-

73 représentants légaux rapportaient une inquiétude par rapport à leur enfant (34,8%) (Tableau 13) :

- 37,5% pour le devenir neurodéveloppemental;
- 31,9% pour le devenir de la CC ;
- 34,7% pour les maladies associées à la CC.

Tableau 13. Réponse à la question « Est-ce qu'il y a autre chose chez votre bébé/enfant qui vous inquiète ? Si oui, veuillez expliquer ».

Inquiétude des parents	Fréquence (%)	Exemples
Tous types d'inquiétudes	72 (34)	-
Evolution de la pathologie cardiaque	23 (31,9)	“incertitude de l'avenir”, “besoin d'opération ultérieure”, “absence de traitement curable” ...
Troubles neurodéveloppementaux	27 (37,5)	inquiétudes par rapport à des “difficultés connues” et suivies ou “des difficultés non prises en charge”
Fatigabilité	7 (9,7)	“nécessité d'une sieste”, “épuiement au sport”, ...
Retentissement sur les parents et la fratrie	6 (8,3)	“épuiement parental”, arrêt de travail d'un des parents ...
Maladies associées à la cardiopathie	25 (34,7)	-

L'évaluation de la « satisfaction de vie » des enfants montrait que 187 représentants légaux rapportaient une « satisfaction de vie » « satisfaisante » à « très bonne » (92,6%) (Tableau 14).

Pour les enfants « avec troubles du neurodéveloppement », 106 représentants légaux rapportaient une « satisfaction de vie » « satisfaisante » à « très bonne » (87,6%) et 15 rapportaient une « satisfaction de vie » « moyenne » à « mauvaise » (5 données manquantes) (12,4%, $p < 0,001$) (Tableau 14).

Tableau 14. Réponse au questionnaire : «Comment jugez-vous la qualité de vie de votre enfant ?» en fonction de la présence d'un trouble du neurodéveloppement.

Echelle globale de satisfaction de vie	Toute catégorie confondue * n (%)	Absence de troubles du neurodéveloppement n (%)	Présence de troubles du neuro-développement n (%)	p
Très bonne	114 (56,4)	66 (81,5)	48 (39,7)	< 0,001
Satisfaisante	73 (36,1)	15 (18,5)	58 (47,9)	< 0,001
Moyenne	12 (5,9)	0 (0,0)	12 (9,9)	< 0,001
Mauvaise	3 (1,5)	0 (0,0)	3 (2,5)	< 0,001
Non satisfaisante (moyenne à mauvaise)	15 (7,4)	0 (0,0)	15 (12,4)	< 0,001

* 8 données manquantes, dont 5 pour les enfants avec troubles du neurodéveloppement

L'évaluation de la « satisfaction de vie » des enfants montrait que 10 représentants légaux d'enfants porteurs de CC complexes (11,8%) et 5 représentants légaux d'enfants porteurs de CC modérées (6,1%) rapportaient une satisfaction de vie moyenne ou mauvaise. Aucun représentant légal d'enfants porteurs de CC simples avec ou sans troubles du neurodéveloppement ne rapportait de « satisfaction de vie » mauvaise ou moyenne (0, 0%, p = 0,0046) (Tableau 15).

Tableau 15. Réponse au questionnaire : «Comment jugez-vous la qualité de vie de votre enfant ?» en fonction de la sévérité de la CC

Echelle globale de satisfaction de vie	CC simples n (%)	CC modérées n (%)	CC complexes n (%)	p
Très bonne	26 (72,2)	45 (55,6)	43 (50,6)	0,046
Satisfaisante	10 (27,8)	31 (38,3)	32 (37,6)	0,046
Moyenne	0 (0)	3 (3,7)	9 (10,6)	0,046
Mauvaise	0 (0)	2 (2,4)	1 (1,2)	0,046

IV. Discussion

A. Hypothèses et interprétation des résultats

Notre étude a mis en évidence une fréquence élevée de troubles neurodéveloppementaux (60%, IC95% (53,4% - 66,7%)), sans différence significative en fonction de la sévérité de la CC. 40,9% de notre population nécessitait une évaluation par un spécialiste du neurodéveloppement. La répartition des catégories –1DS et –2DS était la même dans les 3 groupes de CC.

Après exclusion des enfants porteurs d'une anomalie génétique, la fréquence des troubles du neurodéveloppement restait élevée (53,8%) dans notre population-cible, toujours sans différence significative selon la sévérité de la CC.

Nos résultats sont similaires aux études sur les CC sévères pour la fréquence des troubles neurodéveloppementaux (2). Cependant, la fréquence des troubles du neurodéveloppement est plus élevée pour les CC simples et modérées opérées en comparaison à ce qui est rapporté dans la littérature (10,0% pour les CC simples et 25,0% pour les CC modérées (2). Cela pourrait s'expliquer par la faible proportion de CC simples dans notre cohorte (18,0% de notre cohorte), mais ce sous-groupe présente les mêmes facteurs associés à des troubles du neurodéveloppement. Sarrechia et al. ont étudiés (57) l'impact de la chirurgie cardiaque sur les CC simples opérées à type CIA et mettent en évidence la présence de troubles du

neurodéveloppement dans cette population, soutenant notre hypothèse que les enfants porteurs de CC simples opérées sont aussi sujets aux troubles du neurodéveloppement. D'autant plus que Calderon et al. (61) ont mis en évidence des troubles neurodéveloppementaux à 3 ans et demi chez les enfants porteurs de CC simples et modérées non opérées.

Les patients ont été regroupés en deux grands groupes d'âge afin de rendre notre population plus homogène : les moins de 36 mois et les 36 mois et plus. La limite de 36 mois a été choisie afin de différencier la petite enfance de l'âge préscolaire, et de pouvoir comparer les résultats avec les données de la littérature. Les troubles du neurodéveloppement étaient plus élevés chez les enfants de moins de 36 mois (75,5% avant 36 mois, et 43% des plus de 36 mois). Ils prédominaient pour les troubles de la motricité globale (60,0% chez les moins de 36 mois contre 25,0% chez les 36 mois et plus, $p < 0,001$), les troubles de la motricité fine (40,9% chez les moins de 36 mois contre 21,0% chez les 36 mois et plus, $p < 0,001$) et les troubles de la communication (48,2% chez les moins de 36 mois, contre 27,0% chez les 36 mois et plus, $p < 0,001$).

Ces résultats sont comparables aux données de la littérature retrouvant une prédominance des troubles moteurs chez les moins de 36 mois et une atténuation de ces troubles avec l'âge même s'ils peuvent persister aux différents âges (106–108, 140).

L'analyse bivariée des facteurs associés aux troubles du neurodéveloppement a montré l'impact délétère des réinterventions chirurgicales cardiaques (71,72,82). Les facteurs associés retrouvés en analyse multivariée, les comorbidités extra-cardiaques ($p = 0,025$, OR = 2,14, IC95% [1,10 – 4,15]), ont surtout été démontrés pour la population générale (3) mais aussi dans la population d'enfant porteurs de CC (58,130). Il est important de différencier l'impact des comorbidités extra-cardiaques de celui des malformations extra-cardiaques plus souvent recherché dans la littérature (2,58).

Ces résultats tendent à montrer l'impact des facteurs extracardiaques du patients (présence d'une anomalie génétique, comorbidités, sexe ...), des facteurs environnementaux (milieu familial) et des facteurs péri-opératoires (stabilité

hémodynamique et respiratoire, nécessité de ré-intervention, exposition à des chirurgies multiples cardiaques et extracardiaques). Ces résultats impliquent la nécessité d'une prise en charge précoce sur le plan neurodéveloppemental des enfants porteurs de CC, quelle que soit la sévérité de la CC ; et de leur suivi au long cours pour poursuivre la prise en charge et repérer des nouveaux troubles par des professionnels expérimentés.

50,7% des enfants avaient eu recours à un soin de rééducation et 33,49% à une structure pluridisciplinaire de prise en charge neurodéveloppementale. Parmi les enfants appartenant à la catégorie « avec troubles du neurodéveloppement », 21,0% n'avaient pas de soins de rééducation et 48,2% n'avaient pas de structure de suivi pluridisciplinaire.

Au total 33,6% des enfants « avec trouble du neurodéveloppement » n'avaient ni soins de rééducation, ni prise en charge dans une structure multidisciplinaire ; dont 21 appartenant à la catégorie avec « troubles du neurodéveloppement » (-2DS) (16,7%).

92,86% des enfants avec anomalie génétique avaient un suivi comprenant des soins de rééducation et/ou une structure pluridisciplinaire. Les enfants porteurs de CC avec une anomalie génétique connue sont une population reconnue à risque du fait de la connaissance d'une anomalie génétique et sont donc plus systématiquement pris en charge dans des structures de soins pré-existantes.

20,2% des enfants appartenant à la catégorie « sans troubles du neurodéveloppement » avaient des soins de rééducation et 4,8% avaient eu recours à une structure pluridisciplinaire de prise en charge neurodéveloppementale. L'absence de troubles du neurodéveloppement retrouvés dans cette catégorie peut s'expliquer soit par une sous-évaluation parentale ; soit par des anomalies non évaluables par l'ASQ-3 ; soit par une amélioration du neurodéveloppement liée à la prise en charge précoce de ces enfants dans ces structures de soins (131). Ce qui est un argument supplémentaire en faveur du dépistage, du diagnostic et de la prise en charge précoce des troubles du neurodéveloppement afin d'améliorer le pronostic neurodéveloppemental des enfants porteurs de CC.

34,8% des représentants légaux rapportaient une inquiétude vis à vis de leur enfant dont 37,5% pour le devenir neurodéveloppemental, et 31,9% pour le devenir de la cardiopathie. Associé au taux de participation très élevé dans notre étude, cela met en évidence le questionnement des parents par rapport au devenir neurodéveloppemental de leur enfant et l'importance de la prise en charge de ces familles. D'autant plus que 29,9% des représentants légaux étaient préoccupés par certains comportements de leurs enfants parmi lesquels des troubles anxieux (30,6%), des troubles de l'attention (19,3%), des troubles de l'opposition (19,3%) et des troubles de l'interaction (16,1%). 11,3% rapportaient des difficultés alimentaires et des troubles de l'oralité.

Les inquiétudes sur les difficultés comportementales rapportées par les représentants légaux ne sont pas intégrées au calcul du score de l'ASQ-3. La mise en évidence de ces difficultés doit être prise en compte. D'une part, elles peuvent être l'expression de difficultés neurodéveloppementales et d'autre part, elles peuvent rendre le diagnostic de troubles du neurodéveloppement encore plus complexe (3). L'ensemble de ces difficultés des enfants et des parents sont à prendre en compte dans la prise en charge globale. D'autant qu'elles peuvent persister voire s'aggraver avec l'âge (97,107)

Nous avons évalué la satisfaction de vie par une version simplifiée de l'échelle SWLS « *Satisfaction with life scale* » utilisée dans la littérature (133). 7,4% des représentants légaux rapportaient une satisfaction de vie faible de leur enfant. Le pourcentage était plus élevé (12,4%) chez les enfants appartenant à la catégorie « avec troubles du neurodéveloppement ». Néanmoins ces résultats reflètent une évaluation subjective et indirecte de la qualité de vie de l'enfant porteur de CC. Ce résultat peut être biaisé par les capacités de résilience parentale, qui impactent directement la satisfaction de vie des enfants porteurs de CC (134). Il est important de noter le retentissement sur la satisfaction de vie de la famille, des parents et des frères et sœurs que peut avoir une maladie chronique telle qu'une CC. L'évaluation du retentissement sur la fratrie est d'autant plus importante sachant que la médiane d'enfants par famille dans notre cohorte est de 2 enfants, que 8,3% des parents inquiets par rapport à leur enfant décrivaient un retentissement sur la fratrie et la vie de famille et que peu d'études s'intéressent à cet impact dans la littérature.

B. Forces de l'étude

Notre étude se base sur une population de 232 patients avec un taux de participation de 90,5%. Ce taux de participation est un argument soulignant l'intérêt et les inquiétudes des représentants légaux, sur le plan cardiologique, mais aussi sur le neurodéveloppement des enfants porteurs de CC et leur prise en charge holistique.

La description de notre population d'étude est superposable aux études épidémiologiques actuelles (23).

Les enfants porteurs de CC et ayant une anomalie génétique constituaient 13,4% de notre population, ce qui est superposable aux données de la littérature (11,2). 100,0% d'entre eux présentaient des troubles du neurodéveloppement. Après exclusion de cette cohorte, la fréquence des troubles du neurodéveloppement demeurait élevée (53,8%). La prise en compte des facteurs génétiques est importante car :

- Dans cette population, les troubles du neurodéveloppement peuvent être aggravés (135).
- La présence d'une anomalie génétique peut être un facteur de confusion pour les troubles du neurodéveloppement.

L'évaluation de la satisfaction de vie est un critère important d'autant plus qu'elle est peu ou pas étudiée dans la littérature à cet âge. L'utilisation d'une échelle simplifiée permet de réaliser une première estimation de la satisfaction de vie de ces patients et de leur famille. Ce critère est d'autant plus important à évaluer qu'il est impacté par les troubles du neurodéveloppement ($p < 0,001$) et pas la sévérité de la CC ($p = 0,046$).

C. Faiblesses de l'étude

Notre population d'étude comprend une grande différence d'âge allant de 6 à 66 mois, ce qui ne rend pas la population très homogène. Néanmoins, cela a permis de mettre en évidence une stabilité de la fréquence des troubles même à distance de la chirurgie.

De plus, les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été intégrés dans l'étude afin de minimiser l'impact de la chirurgie sur l'évaluation. En effet, certaines lésions

cérébrales secondaires à la chirurgie sont spontanément résolutive à 4 – 6 mois de la chirurgie (67), ce qui peut aussi en partie expliquer la diminution des troubles avec l'âge.

Le CHU Lille n'étant pas un centre de chirurgie cardiaque pédiatrique, ce type de chirurgie est pratiquée dans des centres partenaires qui pratiquent les mêmes techniques opératoires. Lors de la mise en place de notre protocole d'étude, les partenariats chirurgicaux se faisaient principalement dans deux centres parisiens. Depuis mars 2017, un partenariat avec un 3^{ème} centre de chirurgie cardiaque pédiatrique a été mis en place mais non pris en compte dans notre protocole d'étude. 45 patients⁷ ont été exclus de l'étude pour ce motif « chirurgie cardiaque dans un centre chirurgical autre que ceux de Marie Lannelongue et Jacques Cartier ». La pratique de techniques chirurgicales similaires permet d'avoir un groupe homogène de patients mais peut aussi entraîner des biais liés aux techniques chirurgicales centre-dépendantes, qui sont cependant minimisées par les recommandations internationales de prise en charge des CC.

L'ASQ-3 est un questionnaire de dépistage. L'outil de référence diagnostique pour les moins de 6 ans est l'échelle de Bayley, mais cet outil est difficilement réalisable en routine car il nécessite un temps de réalisation plus long (50 à 90 minutes en fonction de l'âge de l'enfant) et du personnel formé à son utilisation.

L'ASQ-3 et l'échelle de Bayley ne sont donc pas utilisées pour le même objectif. La comparaison est difficile et varie en fonction de l'âge et des domaines de compétences évaluées (136). La validité concurrente de l'ASQ-3 par rapport à l'Echelle de Bayley s'améliore souvent avec l'âge et est plus forte dans les domaines de motricité fine et globale (136). Si la validité concurrente en population générale (137) est souvent moyenne, Noeder et al (129) ont montré une bonne corrélation entre les résultats à l'ASQ-3 et à l'échelle de Bayley pour les enfants porteurs de CC. En effet, la corrélation entre l'échelle Bayley et ASQ-3 est excellente pour les enfants sans troubles du neurodéveloppement (85 – 93% en fonction des domaines étudiés).

⁷ 1 enfant opéré au CHU Genève, 4 au CHU Lyon, 1 au CHU Bordeaux, 1 au CHU Strasbourg, 1 au CHU Toulouse, 14 à l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, 23 aux Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles.

La corrélation en cas de troubles du neurodéveloppement est moyenne à médiocre (26 à 67%) sauf en cas d'association à des facteurs de risque neurodéveloppementaux où elle est moyenne à excellente (54 à 88%). Or notre population présente pour 71% des enfants des facteurs de risque reconnus dans les recommandations américaines (2) ce qui permet de justifier l'utilisation de l'ASQ-3.

En tant que test de dépistage basé sur un questionnaire parental, l'ASQ-3 présente un risque de sur- ou sous-estimation des troubles par les représentants légaux. Ce biais est en parti contrôlé par la stabilité inter-juge excellente (93% de concordance entre les deux parents) et par la validité convergente entre les professionnels et les parents du test bonne à excellente (74 à 100%). De même comme dit précédemment, la fréquence des besoins en soins de rééducation ou en structure pluridisciplinaire (53,33% de la population) soutient la fréquence évaluée des troubles du neuro-développement.

Cependant la principale faiblesse de ce questionnaire est la variabilité de la sensibilité et de la spécificité en fonction de l'âge et du critère évalué. Dans les CC, l'ASQ-3 présente une très bonne spécificité, permettant donc de bien différencier les enfants sans difficultés neurodéveloppementales (129). Dans notre étude nous avons considéré les enfants avec troubles du neurodéveloppement ceux présentant au moins un critère à $-1DS$, ce qui nous permet d'améliorer la sensibilité du test ASQ-3 (129) afin que celle-ci reste bonne ($> 60\%$).

L'un des biais potentiels sur le neurodéveloppement est le contexte socio-économique familial et le niveau éducationnel de la mère (86,88,138). Les données de notre étude se sont basées sur l'âge et le statut professionnel des parents, mais n'ont pas pris en compte leur niveau d'étude. L'absence d'impact significatif peut donc être biaisé, surtout au vu du pourcentage de jeunes adultes sans profession ou sans formation dans notre région. Dans les Hauts-de-France, 38,1% des jeunes adultes n'ont pas de diplôme au-dessus du brevet des collèges (contre 32,0% en France métropolitaine, Moyenne de notre étude à 34,4%) avec un taux de chômage de 12,8% (contre 12,4% en France métropolitaine, taux non calculable dans notre étude) et un revenu médian inférieur à la moyenne nationale (17 706 euros annuels contre 20 706 euros en France, Médiane de notre étude à 18 325 euros annuels) (139).

Enfin, d'autres facteurs associés n'ont pas été retrouvés dans notre population par rapport à la littérature comme l'impact d'un arrêt cardio-respiratoire per-opératoire, la nécessité de soutien en ECMO, la durée totale de séjour hospitalier ou alors des critères intrinsèques au patient (périmètre crânien ...). Cela peut s'expliquer en partie :

- Par l'absence de données médicales (par exemple, 15,0% de données manquantes pour le périmètre crânien à la naissance) et chirurgicales. Des données n'ont pas été transmises entre le centre de chirurgie cardiaque et le CHU Lille (durée de la chirurgie, température per-opératoire, stabilité hémodynamique per-opératoire ...) et certains enfants n'ont pas effectué leurs séjours post-chirurgie au CHU Lille (par exemple, pour la durée totale de leur séjour : 29 données manquantes, soit 13,8%) ;
- Par des cohortes de patients trop petites (seulement 1 enfant avait présenté un arrêt cardio-respiratoire per-opératoire, 1 autre avait eu besoin d'ECMO ...) ;
- Par la grande différence d'âge au sein de notre cohorte. L'évolution de la cardiopathie, la nécessité de ré-opération, ou l'apparition de comorbidités secondaires, ne sont pas évaluables chez les enfants de 6 mois comme chez les enfants de 66 mois.

V. Ouverture et perspectives

A. Poursuite de l'étude

Notre étude était monocentrique et concernait les enfants ayant été pris en charge au CHU Lille quel qu'en soit le motif. Mais près de 30,0% des enfants de notre étude avaient un suivi cardiologique en dehors du CHU Lille. L'organisation d'une étude régionale permettrait d'une part d'augmenter la puissance de notre étude et d'autre part d'établir une base de données régionale.

Ensuite, notre étude se concentrait sur les enfants de moins de 66 mois. Il est important de poursuivre l'évaluation de cette cohorte afin d'évaluer l'impact de leurs CC à l'âge scolaire et à l'adolescence. En effet, la persistance des troubles du neurodéveloppement au sein de notre cohorte de 6 à 66 mois et l'étude de la

littérature prouvent l'impact des CC sur le neurodéveloppement tout au long de l'enfance, de l'adolescence et même à l'âge adulte. Ainsi, assurer un suivi prospectif de notre cohorte permettrait de surveiller l'évolution neurodéveloppementale de ces enfants.

Calderon et al (61) ont mis en évidence la présence de troubles du neurodéveloppement chez des enfants porteurs de CC non opérées. Notre étude concernait uniquement les enfants porteurs de CC opérées (et les CC sévères non opérées). Du fait de la forte prévalence des troubles du neurodéveloppement dans notre population et de la mise en évidence de troubles en absence de chirurgie, il serait utile de réaliser une évaluation des enfants porteurs de CC non opérées, ou opérées par cathétérisme cardiaque.

Enfin, afin de soutenir l'importance d'une filière de suivi et de soins précoces pour les enfants porteurs de CC, il serait intéressant d'étudier l'impact du dépistage et de la prise en charge précoce des troubles du neurodéveloppement chez les enfants porteurs de CC (*Projet Emergence Jeune Chercheur GIRCI-NO, lettre d'intention mars 2019*).

B. Impact sur la prise en charge médicale

La fréquence des troubles du neurodéveloppement au sein de notre population implique une modification de notre prise en charge médicale afin de ne pas sous-évaluer ces enfants et de leur permettre d'accéder aux soins et structures dont ils ont besoin.

Plusieurs supports pourraient être proposés afin de soutenir cette prise en charge :

- Via le dossier médical du patient avec l'établissement d'une feuille de suivi reprenant les points essentiels pour l'évaluation neurodéveloppementale et psycho-sociale.
- Via les professionnels médicaux, para-médicaux et sociaux avec :
 - La nécessité d'un soutien psychologique dès l'annonce du diagnostic pour les parents mais aussi pour l'enfant et la fratrie. La prise en compte du retentissement sur le bien-être psychique de la famille et de l'enfant, est nécessaire afin de les accompagner dans l'acceptation de la CC et ainsi

favoriser leur capacité de résilience.

- La relation avec l'assistante sociale pour favoriser l'accès aux démarches administratives et les aides auxquelles les familles peuvent avoir recours (congé parental, allocations sociale, accès à l'ALD), mais aussi afin de reconnaître précocement les familles en difficultés nécessitant un étayage plus important pour la prise en charge de leur enfant.
- Une collaboration avec les autres spécialistes médicaux. La prise en charge des comorbidités de ces enfants est primordiale afin d'en limiter l'impact. Ainsi certaines filières de soins (comme la prise en charge des grands prématurés), organisent une évaluation précoce et hospitalière des enfants afin d'orienter au mieux les besoins de rééducation (neuro-pédiatres, orthophonistes, kinésithérapeutes, ...).

C. Mise en place d'un réseau de soins pour un suivi neurodéveloppemental transversal de tout enfant porteur de cardiopathie congénitale dans la région Hauts-de-France

L'adaptation de notre prise en charge médicale des enfants porteurs de CC est d'autant plus importante pour le neurodéveloppement, que comme rapporté par Parry dès 1992 (131) :

- L'approche multidisciplinaire a plus d'impact que l'approche individuelle ;
- La prise en charge de l'ensemble du développement de l'enfant est plus efficace que celle d'un seul domaine déficient ;
- La participation des parents et leur collaboration avec les professionnels de santé est essentielle pour permettre l'évolution favorable des enfants avec troubles du neurodéveloppement. De même, le renforcement des compétences parentales permet d'atteindre une efficacité maximale.
- L'impact positif sur le neurodéveloppement est d'autant plus important que le programme est mis en place précocement.

La mise en place d'un réseau de soins multidisciplinaire permettrait donc de répondre à ces objectifs mais aussi de sensibiliser les professionnels ayant en charge ces enfants et de former les professionnels (médecin, infirmiers,

orthophoniste, ...) impliqués dans le réseau de soins.

La mise en relation de ces acteurs permettrait :

- La création d'un carnet de suivi spécifique du neurodéveloppement de tout enfant porteur de CC
- La création d'une plate-forme internet dédiée aux professionnels et aux familles
- La création d'une base de données régionales des enfants porteurs de CC

De nombreux exemples existent déjà comme The NeuroCardiac Care Program (NCCP) de l'hôpital de Philadelphie (E-U), The Cardiac Neurodevelopmental Program de l'hôpital de Boston (E-U), The Congenital Heart Disease Network Board de l'hôpital de Belfast (Irlande), The Child Development Center de l'Hôpital de Zurich (Suisse) ou la Clinique d'investigation Neuro-Cardiaque de l'Hôpital Universitaire Sainte Justine (Canada).

Par exemple le Cardiac Neurodevelopmental Program de Boston propose une évaluation neurologique clinique systématique pour les enfants porteurs de CC opérés avant la sortie d'hospitalisation (< 6 mois), à 1 an, à 3 ans et à 5 ans. En parallèle sont réalisés des évaluations par questionnaires parentaux (Questionnaires ASQ-3, BRIEF, ...) et par des neuropsychologues (Echelles de Bayley, WISC ...). A l'Hôpital Universitaire Sainte Justine, des questionnaires parentaux sont utilisés jusqu'à l'âge de 60 mois pour le dépistage des difficultés neurodéveloppementales et ensuite une évaluation à 11 ans est faite de façon systématique.

Au niveau français, le réseau CMR-M3C (Malformations Cardiaques Congénitales Complexes) permet de mettre en relation les centres de référence. Il joue un rôle d'expertise pluridisciplinaire pour la prise en charge médico-chirurgicale, et définir les référentiels de soins et de bonnes pratiques. Néanmoins il n'a pas encore été défini de référentiel de prise en charge neurodéveloppementale pour ces patients, même si depuis 2012, des premiers groupes de réflexion se sont instaurés via la Société Française de Pédiatrie et le réseau M3C.

Enfin, ce réseau de soins permettrait d'anticiper la transition vers l'âge adulte et de réaliser les consultations d'éducation et de transition du patient adolescent et jeune adulte.

Notre étude portait sur 232 enfants porteurs d'une CC significative. Avec 72 647 naissances vivantes en 2016 dans les Hauts-de-France, et une incidence de 8 pour 1000 naissances vivantes, ce réseau de soins toucherait environ 600 enfants naissants par an dans les Hauts-de-France qui s'ajouteraient à la population existante d'enfants porteurs de CC de la région.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JL., et al. Task Force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol.* avr 2001;37(5):1170-5.
2. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 28 août 2012;126(9):1143-72.
3. Inserm. Expertise collective Déficiences Intellectuelles. Instituts Thématiques INSERM; 2016.
4. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 12 juin 2007;115(23):2995-3014.
5. Rankin J, Chadwick T, Natarajan M, Howel D, Pearce MS, Pless-Mullooli T. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. *Environ Res.* févr 2009;109(2):181-7.
6. Venables AW. The syndrome of pulmonary stenosis complicating maternal rubella. *Br Heart J.* janv 1965;27:49-55.
7. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart.* oct 2003;89(10):1217-20.
8. Matok I, Pupco A, Koren G. Drug exposure in pregnancy and heart defects. *J Cardiovasc Pharmacol.* juill 2011;58(1):20-4.
9. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M, Dolk H, EUROCAT Project Management Committee, EUROCAT Working Group. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* mars 2011;91 Suppl 1:S16-22.
10. Dolk H, Loane M, Garne E, European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 1 mars 2011;123(8):841-9.
11. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Defects: Current Knowledge: A Scientific

Statement From the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 12 juin 2007;115(23):3015-38.

12. Bonnet D. Génétique des cardiopathies congénitales. *Presse Médicale*. juin 2017;46(6):612-9.

13. Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Atrioventricular canal defect without Down syndrome: a heterogeneous malformation. *Am J Med Genet*. 16 juill 1999;85(2):140-6.

14. Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Somerville J, et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet Lond Engl*. 31 janv 1998;351(9099):311-6.

15. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 3 sept 2003;42(5):923-9.

16. Liu S, Joseph KS, Luo W, León JA, Lisonkova S, Hof MV den, et al. Effect of Folic Acid Food Fortification in Canada on Congenital Heart Disease SubtypesClinical Perspective. *Circulation*. 30 août 2016;134(9):647-55.

17. HAS. Projet de grossesse informations, messages de prévention, examens à proposer - argumentaire. 2009.

18. Thiene G, Frescura C. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. oct 2010;19(5):259-74.

19. Houyel L. Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code. 2011;9.

20. Franklin RCG, Jacobs JP, Krogmann ON, Béland MJ, Aiello VD, Colan SD, et al. Nomenclature for congenital and paediatric cardiac disease: historical perspectives and The International Pediatric and Congenital Cardiac Code. *Cardiol Young*. déc 2008;18 Suppl 2:70-80.

21. World Health Organization, éditeur. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2004. 3 p.

22. Connelly MS, Webb GD, Somerville J, Warnes CA, Perloff JK, Liberthson RR, et al. Canadian Consensus Conference on Adult Congenital Heart Disease 1996. *Can J Cardiol.* mars 1998;14(3):395-452.
23. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, Thieulin A-C, Jouannic J-M, Magnier S, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart Br Card Soc.* nov 2012;98(22):1667-73.
24. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* juin 2002;39(12):1890-900.
25. EURO-PERISTAT Project. EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT. 2008. Report No.: Perinatal Health Report. 2008.
26. INSEE. Bilan démographique 2017 [Internet]. INSEE; 2018. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1912926>
27. Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A. Mortality Resulting From Congenital Heart Disease Among Children and Adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation.* 30 nov 2010;122(22):2254-63.
28. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation.* 26 août 2014;130(9):749-56.
29. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation.* 30 nov 2010;122(22):2264-72.
30. Verheugt CL, Uiterwaal CSPM, Velde VD, T E, Meijboom FJ, Pieper PG, et al. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 1 mai 2010;31(10):1220-9.
31. Khairy P, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 28 sept 2010;56(14):1149-57.
32. Gurvitz MZ, Inkelas M, Lee M, Stout K, Escarce J, Chang R-K. Changes in Hospitalization Patterns Among Patients With Congenital Heart Disease During the Transition From Adolescence to Adulthood. *J Am Coll Cardiol.* févr 2007;49(8):875-82.
33. Bono J de, Freeman LJ. Aortic coarctation repair—lost and found: The role of local long term specialised care. *Int J Cardiol.* 30 sept 2005;104(2):176-83.
34. Fei W, Aihua L, Liming G, Marelli AJ. Heart failure hospitalization and mortality

in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* mars 2018;71(11).

35. Burström Å, Bratt E-L, Frenckner B, Nisell M, Hanséus K, Rydberg A, et al. Adolescents with congenital heart disease: their opinions about the preparation for transfer to adult care. *Eur J Pediatr.* juill 2017;176(7):881-9.

36. Sable C, Foster E, Uzark K, Bjornsen K, Canobbio MM, Connolly HM, et al. Best practices in managing transition to adulthood for adolescents with congenital heart disease: the transition process and medical and psychosocial issues: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 5 avr 2011;123(13):1454-85.

37. American Psychiatric Association. DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson; 2015. (Elsevier Masson).

38. Lecendreux M. TDAH, classification actuelle, problèmes et enjeux, ADHD, current classification, problems and issues, TDAH, clasificación actual, lo que se discute y se juega. *Inf Psychiatr.* 2011;me 87(5):379-82.

39. INSERM. Santé de l'enfant: Propositions pour un meilleur suivi [Internet]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/82>

40. INSERM. Expertise Collective INSERM : Deficiences Intellectuelles : Synthèse et Recommandations. Instituts Thématiques INSERM; 2016.

41. ONU. Rapport Mondial sur le Handicap. ONU; 2011. Report No.: WHO/NMH/VIP/11.02.

42. LOI n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. 2005-102 févr 11, 2005.

43. Luciana M. Cognitive development in children born preterm: Implications for theories of brain plasticity following early injury. *Dev Psychopathol.* déc 2003;15(4):1017-47.

44. Anderson V, Spencer-Smith M, Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain.* 1 août 2011;134(8):2197-221.

45. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mars 2009;137(3):529-37.

46. Masoller N, Sanz-Cortés M, Crispi F, Gómez O, Bennasar M, Egaña-Ugrinovic G, et al. Mid-gestation brain Doppler and head biometry in fetuses with

congenital heart disease predict abnormal brain development at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. janv 2016;47(1):65-73.

47. Volpe JJ. Encephalopathy of Congenital Heart Disease— Destructive and Developmental Effects Intertwined. *J Pediatr*. 1 mai 2014;164(5):962-5.

48. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 8 nov 2007;357(19):1928-38.

49. Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*. mars 2005;20(2):94-9.

50. Mackie AS, Alton GY, Dinu IA, Joffe AR, Roth SJ, Newburger JW, et al. Clinical outcome score predicts the need for neurodevelopmental intervention after infant heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mai 2013;145(5):1248-1254.e2.

51. Sun L, Macgowan CK, Sled JG, Yoo S-J, Manhiot C, Porayette P, et al. Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation*. 14 avr 2015;131(15):1313-23.

52. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL, et al. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation*. 5 janv 2010;121(1):26-33.

53. Clouchoux C, du Plessis AJ, Bouyssi-Kobar M, Tworetzky W, McElhinney DB, Brown DW, et al. Delayed Cortical Development in Fetuses with Complex Congenital Heart Disease. *Cereb Cortex*. 1 déc 2013;23(12):2932-43.

54. Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, Piccuch R, Glidden DV, Partridge JC, et al. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. nov 2005;147(5):609-16.

55. De Asis-Cruz J, Donofrio MT, Vezina G, Limperopoulos C. Aberrant brain functional connectivity in newborns with congenital heart disease before cardiac surgery. *NeuroImage Clin*. 2018;17:31-42.

56. Wernovsky G, Licht DJ. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease-What Can We Impact? *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2016;17(8 Suppl 1):S232-242.

57. Sarrechia I, Miatton M, François K, Gewillig M, Meyns B, Vingerhoets G, et al. Neurodevelopmental outcome after surgery for acyanotic congenital heart disease. *Res Dev Disabil.* nov 2015;45-46:58-68.
58. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM, et al. Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Surgery in Infancy. 2015;135(5):12.
59. Sanz J, Berl M, Armour A, Wang J, Cheng Y, Donofrio M. Prevalence and Pattern of Executive Dysfunction in School Age Children with Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis.* mars 2017;
60. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and Developmental Disability after Extremely Preterm Birth. *N Engl J Med.* 10 août 2000;343(6):378-84.
61. Calderon J, Willaime M, Lelong N, Bonnet D, Houyel L, Ballon M, et al. Population-based study of cognitive outcomes in congenital heart defects. *Arch Dis Child.* 2018;103(1):49-56.
62. Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS, Levasseur SM, Chen J, Gersony WM, et al. The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol.* juill 2010;31(5):587-97.
63. Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir SA, Hornberger LK. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol.* 15 juin 1999;83(12):1649-53.
64. Bellinger DC, Wypij D, Kuban KCK, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G, et al. Developmental and Neurological Status of Children at 4 Years of Age After Heart Surgery With Hypothermic Circulatory Arrest or Low-Flow Cardiopulmonary Bypass. *Circulation.* 3 août 1999;100(5):526-32.
65. Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Barnes PD, et al. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. *Circulation.* 3 mars 1998;97(8):773-9.
66. Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, DeMaso DR, Robertson RL, Dunbar-Masterson C, et al. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation.* 20 sept 2011;124(12):1361-9.

67. Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor JW, et al. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*. 24 sept 2002;106(12 Suppl 1):I109-114.
68. Tafer N, Ferraty M, Del Campo Fuentes I, Desnoyes P, Mauriat P. Nouvelles techniques de monitoring cérébral en réanimation pédiatrique — Spectroscopie proche infrarouge (NIRS). *Réanimation*. janv 2011;20(S2):650-4.
69. Jenks CL, Hernandez A, Stavinoha PL, Morris MC, Tian F, Liu H, et al. Elevated cranial ultrasound resistive indices are associated with improved neurodevelopmental outcomes one year after pediatric cardiac surgery: A single center pilot study. *Heart Lung J Crit Care*. août 2017;46(4):251-7.
70. Sananes R, Manlhiot C, Kelly E, Hornberger LK, Williams WG, MacGregor D, et al. Neurodevelopmental Outcomes After Open Heart Operations Before 3 Months of Age. *Ann Thorac Surg*. mai 2012;93(5):1577-83.
71. Reich B, Heye K, Tuura R, Beck I, Wetterling K, Hahn A, et al. Neurodevelopmental Outcome and Health-related Quality of Life in Children With Single-ventricle Heart Disease Before Fontan Procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 5 déc 2017;
72. McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Ann N Y Acad Sci*. janv 2010;1184:68-86.
73. Fearn SJ, Pole R, Wesnes K, Faragher EB, Hooper TL, McCollum CN. Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. *J Thorac Cardiovasc Surg*. juin 2001;121(6):1150-60.
74. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. févr 2006;16 Suppl 1:92-104.
75. Kornilov IA, Sinelnikov YS, Soinov IA, Ponomarev DN, Kshanovskaya MS, Krivoschapkina AA, et al. Outcomes after aortic arch reconstruction for infants: deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermia with selective antegrade cerebral perfusion. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. sept 2015;48(3):e45-50.
76. Visconti KJ, Rimmer D, Gauvreau K, del Nido P, Mayer JE, Hagino I, et al. Regional low-flow perfusion versus circulatory arrest in neonates: one-year neurodevelopmental outcome. *Ann Thorac Surg*. déc 2006;82(6):2207-11; discussion

2211-2213.

77. Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ, Mollen E, Schwartz E, Tindall S, et al. A randomized clinical trial of regional cerebral perfusion versus deep hypothermic circulatory arrest: outcomes for infants with functional single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 2007;133(4):880-7.
78. Li J, Zhang G, McCrindle BW, Holtby H, Humpl T, Cai S, et al. Profiles of hemodynamics and oxygen transport derived by using continuous measured oxygen consumption after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* févr 2007;133(2):441-8.
79. Aisenberg RB, Rosenthal A, Nadas AS, Wolff PH. Developmental delay in infants with congenital heart disease. Correlation with hypoxemia and congestive heart failure. *Pediatr Cardiol.* 1982;3(2):133-7.
80. Gessler P, Schmitt B, Prêtre R, Latal B. Inflammatory Response and Neurodevelopmental Outcome After Open-Heart Surgery in Children | SpringerLink. *Pediatr Cardiol.* avr 2009;30(3):301-5.
81. Massaro AN, El-dib M, Glass P, Aly H. Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease. *Brain Dev.* août 2008;30(7):437-46.
82. Gunn JK, Beca J, Hunt RW, Goldsworthy M, Brizard CP, Finucane K, et al. Perioperative risk factors for impaired neurodevelopment after cardiac surgery in early infancy. *Arch Dis Child.* 2016;101(11):1010-6.
83. Hamrick SEG, Gremmels DB, Keet CA, Leonard CH, Connell JK, Hawgood S, et al. Neurodevelopmental Outcome of Infants Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation After Cardiac Surgery. *Pediatrics.* 1 juin 2003;111(6):e671-5.
84. CDC. Hospital Stays, Hospital Charges, and In-Hospital Deaths Among Infants with Selected Birth Defects --- United States, 2003 [Internet]. 2007. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5602a1.htm>
85. Newburger JW, Wypij D, Bellinger DC, du Plessis AJ, Kuban KCK, Rappaport LA, et al. Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years. *J Pediatr.* juill 2003;143(1):67-73.
86. Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Mariuz M, Tognin V, Bin M, Ferluga V, et al. The Complex Interaction between Home Environment, Socioeconomic Status, Maternal IQ and Early Child Neurocognitive Development: A Multivariate Analysis of Data

Collected in a Newborn Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(5):e0127052.

87. Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, Nacken C, Minkenberg R, Messmer BJ, et al. Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy. *Ann Thorac Surg*. mars 2006;81(3):958-66.

88. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. *J Pediatr*. janv 2006;148(1):72-7.

89. Goldberg S, Morris P, Simmons RJ, Fowler RS, Levison H. Chronic illness in infancy and parenting stress: a comparison of three groups of parents. *J Pediatr Psychol*. juin 1990;15(3):347-58.

90. Lacharité C, Ethier L, Piché C. Parental stress in mothers of preschool children: validation and Quebec norms for the Parental Stress Inventory. *Sante Ment Que*. 1992;17(2):183-203.

91. Clemente C, Barnes J, Shinebourne E, Stein A. Are infant behavioural feeding difficulties associated with congenital heart disease? *Child Care Health Dev*. janv 2001;27(1):47-59.

92. Nicholls DE, Viner RM. Childhood risk factors for lifetime anorexia nervosa by age 30 years in a national birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. août 2009;48(8):791-9.

93. Forbess JM, Visconti KJ, Bellinger DC, Jonas RA. Neurodevelopmental Outcomes in Children After the Fontan Operation. *Circulation*. 18 sept 2001;104(suppl 1):I-127-I-132.

94. von Rhein M, Dimitropoulos A, Valsangiacomo Buechel ER, Landolt MA, Latal B. Risk factors for neurodevelopmental impairments in school-age children after cardiac surgery with full-flow cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. sept 2012;144(3):577-83.

95. Karsdorp PA, Everaerd W, Kindt M, Mulder BJM. Psychological and cognitive functioning in children and adolescents with congenital heart disease: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol*. juin 2007;32(5):527-41.

96. Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Behavior and self-perception in children with a surgically corrected congenital heart disease. *J Dev*

Behav Pediatr JDBP. août 2007;28(4):294-301.

97. Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, Minkenberg R, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, et al. Long-term behavior and quality of life after corrective cardiac surgery in infancy for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol.* oct 2007;28(5):346-54.

98. Lambert LM, Minich LL, Newburger JW, Lu M, Pemberton VL, McGrath EA, et al. Parent- versus child-reported functional health status after the Fontan procedure. *Pediatrics.* nov 2009;124(5):e942-949.

99. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics.* févr 1999;103(2):402-8.

100. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C, et al. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr.* juill 2002;141(1):51-8.

101. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C, et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatrics.* déc 2001;108(6):1325-31.

102. Calderon J, Bellinger DC. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? *Cardiol Young.* oct 2015;25(07):1238-46.

103. Bellinger DC, Newburger JW, Wypij D, Kuban KCK, duPlessis AJ, Rappaport LA. Behaviour at eight years in children with surgically corrected transposition: The Boston Circulatory Arrest Trial. *Cardiol Young.* févr 2009;19(1):86-97.

104. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics.* avr 2008;121(4):e759-767.

105. Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiol Camb Mass.* juill 2002;13(4):417-23.

106. Latal B. Neurodevelopmental Outcomes of the Child with Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol.* 1 mars 2016;43(1):173-85.

107. Spurkland I, Bjørnstad PG, Lindberg H, Seem E. Mental health and psychosocial functioning in adolescents with congenital heart disease. A comparison

between adolescents born with severe heart defect and atrial septal defect. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. janv 1993;82(1):71-6.

108. Spijkerboer AW, Utens EMWJ, Bogers AJJC, Verhulst FC, Helbing WA. Long-term behavioural and emotional problems in four cardiac diagnostic groups of children and adolescents after invasive treatment for congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 28 mars 2008;125(1):66-73.

109. Toren P, Horesh N. Psychiatric morbidity in adolescents operated in childhood for congenital cyanotic heart disease. *J Paediatr Child Health*. oct 2007;43(10):662-6.

110. Chong LSH, Fitzgerald DA, Craig JC, Manera KE, Hanson CS, Celermajer D, et al. Children's experiences of congenital heart disease: a systematic review of qualitative studies. *Eur J Pediatr*. mars 2018;177(3):319-36.

111. Niemitz M, Gunst DCM, Hövels-Gürich HH, Hofbeck M, Kaulitz R, Galm C, et al. Predictors of health-related quality of life in children with chronic heart disease. *Cardiol Young*. oct 2017;27(8):1455-64.

112. Mellion K, Uzark K, Cassedy A, Drotar D, Wernovsky G, Newburger JW, et al. Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr*. avr 2014;164(4):781-788.e1.

113. Lane DA, Lip GYH, Millane TA. Quality of life in adults with congenital heart disease. *Heart Br Card Soc*. juill 2002;88(1):71-5.

114. Amedro P, Dorka R, Moniotte S, Guillaumont S, Fraisse A, Kreitmann B, et al. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter Controlled Cross-Sectional Study. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(8):1588.

115. Fonseca A, Nazaré B, Canavarro MC. Parental psychological distress and quality of life after a prenatal or postnatal diagnosis of congenital anomaly: a controlled comparison study with parents of healthy infants. *Disabil Health J*. avr 2012;5(2):67-74.

116. Bevilacqua F, Palatta S, Mirante N, Cuttini M, Seganti G, Dotta A, et al. Birth of a child with congenital heart disease: emotional reactions of mothers and fathers according to time of diagnosis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. août 2013;26(12):1249-53.

117. Lawoko S, Soares JJF. Psychosocial morbidity among parents of children with congenital heart disease: a prospective longitudinal study. *Heart Lung J Crit Care*. oct 2006;35(5):301-14.

118. Vrijmoet-Wiersma CMJ, Ottenkamp J, van Roozendaal M, Grootenhuis MA, Koopman HM. A multicentric study of disease-related stress, and perceived vulnerability, in parents of children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. déc 2009;19(6):608-14.
119. Kovacs AH, Saidi AS, Kuhl EA, Sears SF, Silversides C, Harrison JL, et al. Depression and anxiety in adult congenital heart disease: predictors and prevalence. *Int J Cardiol*. 2 oct 2009;137(2):158-64.
120. Westhoff-Bleck M, Briest J, Fraccarollo D, Hilfiker-Kleiner D, Winter L, Maske U, et al. Mental disorders in adults with congenital heart disease: Unmet needs and impact on quality of life. *J Affect Disord*. 01 2016;204:180-6.
121. van Rijen EHM, Utens EMWJ, Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, van Domburg RT, Roelandt JRTC, et al. Psychosocial functioning of the adult with congenital heart disease: a 20-33 years follow-up. *Eur Heart J*. avr 2003;24(7):673-83.
122. Apers S, Kovacs AH, Luyckx K, Thomet C, Budts W, Enomoto J, et al. Quality of Life of Adults With Congenital Heart Disease in 15 Countries: Evaluating Country-Specific Characteristics. *J Am Coll Cardiol*. 17 mai 2016;67(19):2237-45.
123. Endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), Authors/Task Force Members, Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 1 déc 2010;31(23):2915-57.
124. HAS. Cardiopathies congénitales complexes - Prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire Protocole national de diagnostic et de soins. HAS; 2008.
125. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 28 août 2012;126(9):1143-72.
126. Utens EMWJ, Callus E, Levert E, De Groote K. Multidisciplinary family-centred psychosocial care for patients with CHD: consensus recommendations from the

AEPC Psychosocial Working Group | Cardiology in the Young | Cambridge Core. *Cardiol Young*. févr 2018;28(2):192-8.

127. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PloS One*. 2011;6(5):e20004.

128. Squires J, Twombly E, Bricker D, Potter L. *ASQ-3 User's Guide*. Paul H. Brookes Publishing Co. Inc; 2009.

129. Noeder MM, Logan BA, Struempf KL, Condon N, Mueller I, Sands B, et al. Developmental screening in children with CHD: Ages and Stages Questionnaires. *Cardiol Young*. oct 2017;27(8):1447-54.

130. Hövels-Gürich HH. Factors Influencing Neurodevelopment after Cardiac Surgery during Infancy. *Front Pediatr*. 15 déc 2016;4.

131. Parry TS. The effectiveness of early intervention: a critical review. *J Paediatr Child Health*. oct 1992;28(5):343-6.

132. Le Page H. *A Clinician's Handbook of Child and Adolescent Psychiatry*. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. févr 2008;17(1):30-1.

133. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The Satisfaction With Life Scale. *J Pers Assess*. févr 1985;49(1):71-5.

134. Moon JR, Song J, Huh J, Kang I-S, Park SW, Chang S-A, et al. The Relationship between Parental Rearing Behavior, Resilience, and Depressive Symptoms in Adolescents with Congenital Heart Disease. *Front Cardiovasc Med*. 8 sept 2017;4.

135. Alsaied T, Marino BS, Esbensen AJ, Anixt JS, Epstein JN, Cnota JF. Does Congenital Heart Disease Affect Neurodevelopmental Outcomes in Children with Down Syndrome?: Down Syndrome Neurodevelopment. *Congenit Heart Dis*. janv 2016;11(1):26-33.

136. Rubio-Codina M, Araujo MC, Attanasio O, Muñoz P, Grantham-McGregor S. Concurrent Validity and Feasibility of Short Tests Currently Used to Measure Early Childhood Development in Large Scale Studies. *PloS One*. 2016;11(8):e0160962.

137. Simard M-N, Luu TM, Gosselin J. Concurrent Validity of Ages and Stages Questionnaires in Preterm Infants. *Pediatrics*. 1 juill 2012;130(1):e108-14.

138. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition

of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. J Thorac Cardiovasc Surg. nov 2003;126(5):1385-96.

139. Évolution et structure de la population en 2015 – Insee [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3564100?sommaire=3561107>

LEXIQUE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES :

Figure 1. Evolution conceptuelle de la génétique des CC (issu de D.Bonnet 2017)...	9
Figure 2. Analyse segmentaire, adaptée de Bettex D et Chassot PG, 2011	13
Figure 3. Evolution de la proportion d'adultes et d'enfants vivants avec une CC. Adapté de Marelli et al. 2014	18
Figure 4. Distribution de l'âge de décès chez les patients porteurs de CC de 1987 à 1988 et de 2004 à 2005. Adapté de Marelli et al. 2014	20
Figure 5. Circulation foetale, issue de Anatomy Medical Picture, Human Anatomy Body for medical, Fetal Circulation Diagram Flow Chart.	28
Figure 6. Facteurs influençant le neurodéveloppement pendant l'enfance. Adapté de Hövels-Gürich. Front Pediatr. 2016.....	31
Figure 7. Prévalence des troubles neurodéveloppementaux chez les enfants avec CC	32
Figure 8. Evolution du neurodéveloppement des enfants porteurs de CC en fonction de l'âge. Adapté de Béatrice Latal, 2016.	40
Figure 9. Flow-Chart de l'étude	61

TABLEAUX :

Tableau 1. Principaux syndromes génétiques associés à des CC	33
Tableau 2. Description de la population générale de l'étude, de la population de répondants, et de la population de non-répondants.....	62
Tableau 3. Fréquence des troubles du neurodéveloppement dans la population de répondants (n = 210).....	66
Tableau 4. Fréquence des troubles du neurodéveloppement à l'ASQ-3 en fonction de la sévérité de la CC	68
Tableau 5. Fréquence des troubles du neurodéveloppement à l'ASQ-3 en fonction de l'âge	69
Tableau 6. Fréquence des troubles du neurodéveloppement à l'ASQ-3 en fonction de la présence d'une anomalie génétique.....	70
Tableau 7. Analyse des Facteurs associés aux troubles du neurodéveloppement à l'ASQ-3 (après exclusion des enfants porteurs d'une anomalie génétique et non opérés) (n = 177).....	71

Tableau 8. Fréquence des soins de rééducation à visée neurologique	74
Tableau 9. Fréquence des structures pluri-disciplinaires de prise en charge neuro-développementale.....	75
Tableau 10. Fréquence des structures pluridisciplinaires et des soins de rééducation, en fonction de la présence de troubles du neurodéveloppement à l'ASQ-3	76
Tableau 11. Fréquence des soins de rééducation et des structures pluridisciplinaires en fonction de la présence d'une anomalie génétique.....	77
Tableau 12. Réponse à la question « Est-ce que vous êtes préoccupés par certains comportements de votre bébé/enfant ? Si oui, veuillez expliquer. »	78
Tableau 13. Réponse à la question « Est-ce qu'il y a autre chose chez votre bébé/enfant qui vous inquiète ? Si oui, veuillez expliquer ».....	79
Tableau 14. Réponse au questionnaire : «Comment jugez-vous la qualité de vie de votre enfant ?», en fonction de la présence d'un trouble du neuro-développement.....	80
Tableau 15. Réponse au questionnaire : «Comment jugez-vous la qualité de vie de votre enfant ?», en fonction de la sévérité de la CC	81

ANNEXES

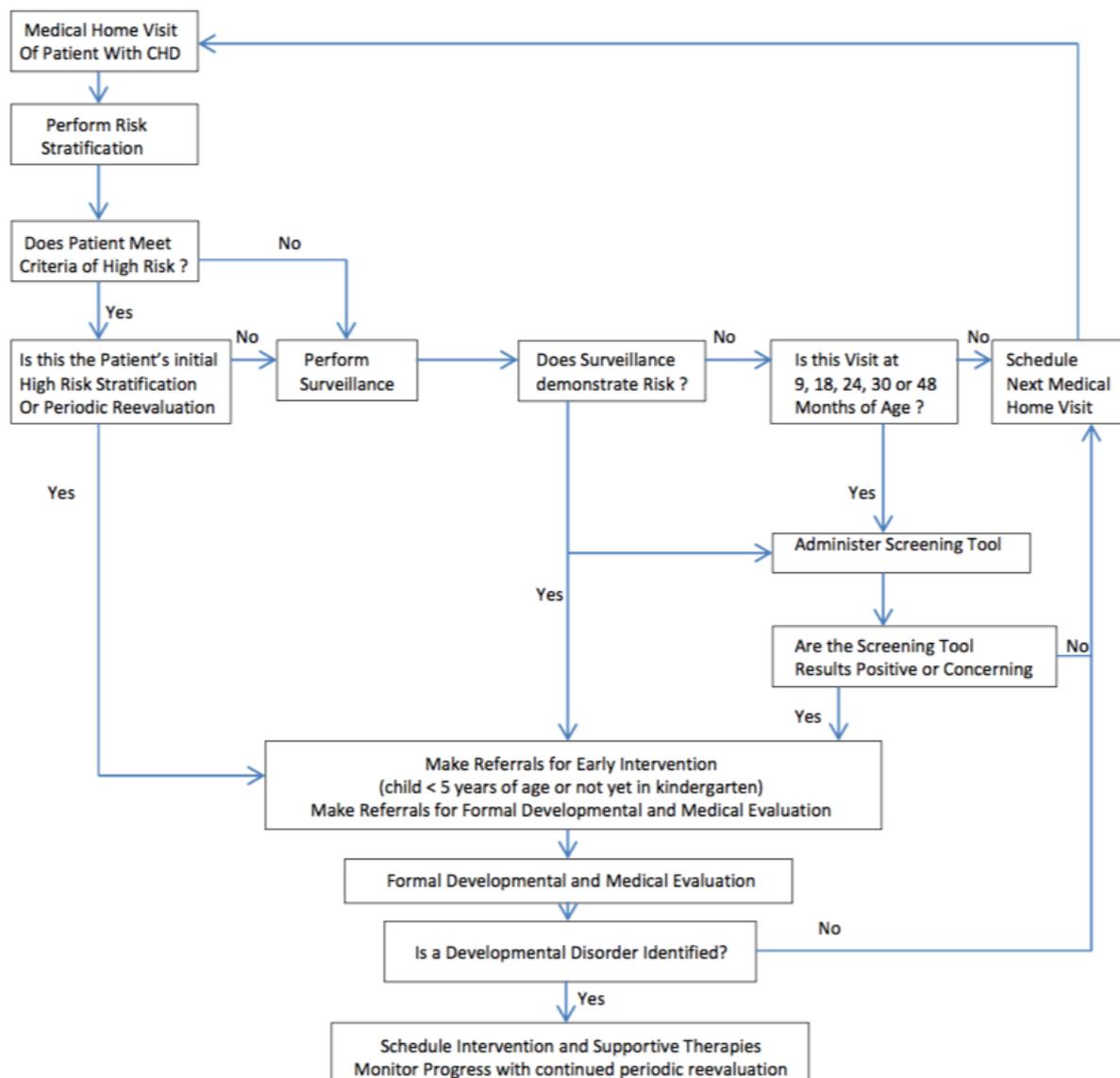
Annexe 1 : Classification Uzark

Sévérité	Description
I	CC simples ne nécessitant pas de médication ou de traitement chirurgical (exclusion du traitement par cathétérisme cardiaque sous anesthésie locale)
II	CC modérée ne nécessitant pas de médication ou de chirurgie curative
III	CC traitée chirurgicalement avec une séquelle significative ou nécessitant une chirurgie additionnelle
IV	CC complexe ou sévère non corrigéable ou nécessitant une chirurgie palliative (incluant les ventricules uniques)

Annexe 2 : Classification Bethesda

CC simples	CC modérées	CC sévères
Anomalie isolée de la valve aortique ou mitrale	Fistule aorto-pulmonaire	Cardiopathies cyanogènes (toute forme)
Foramen ovale perméable	RVPA partiel ou total	VDDI
Petite CIA	CAV	Conduits valvés ou non valvés
Petite CIV isolée	Coarctation de l'aorte	Syndrome Eisenmenger
Sténose pulmonaire modérée	Maladie d'Ebstein	Chirurgie de Fontan
Ancien foramen ovale occlus ou ligaturé	Sténose infundibulaire obstructive	Atrésie mitrale
CIA ostium secundum sinus venosus sans résidu	CIA ostium primum	Ventricule unique
CIV réparée sans résidu	Fuite pulmonaire modérée ou sévère	Atrésie pulmonaire (APSI, APSO)
	Sténose pulmonaire modérée à serrée	TGV
	Anévrysme ou fistule du Sinus de Valsalva	Tronc artériel commun
	Sténose aortique sus- ou sous-valvulaire	Double discordance
	Tétralogie de Fallot	Autres anomalies de connexion atrio-ventriculaire ou ventriculo-artérielles :
	CIV associée à d'autres anomalies	isomérisme cardiaque, syndrome d'hétérotaxie, inversion ventriculaire

Annexe 3 : Algorithme de surveillance et évaluation des CC dans le cadre du dépistage des troubles neurodéveloppementaux, adapté de Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management A Scientific Statement From the AHA. Circulation. 2012



*Algorithme de surveillance et évaluation des CC dans le cadre du dépistage des troubles neurodéveloppementaux.
Issu de Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management A Scientific Statement
From the AHA. Circulation. 2012*

Annexe 4 : Déclaration à la CNIL



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC16-103

Alexis GRZES
Directeur du système
d'information hospitalier

Guillaume DERAEDT
Responsable Sécurité du
Système d'Information

Secrétariat
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Correspondant Informatique et Libertés du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité « **Evaluer le neuro-développement des enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale significative.** », mis en œuvre en 2017, a bien été déclaré par **BILLOTTE Morgane**.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale auprès du Correspondant Informatique et Liberté du CHRU de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Déclaration enregistrée le : 26/01/2017
Sous la référence : DEC16-103

Fait à LILLE, le mardi 18 avril 2017

	<p>Guillaume Deraedt CHRU de Lille Responsable de la sécurité du Système d'Information Correspondant Informatique et Liberté Tel: 03 20 44 41 08</p> 
---	---

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage - rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 5 : Autorisation CPP

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD-EST I

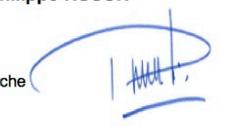
Président : M. Philippe RUSCH - Vice-Présidente : Mme Isabelle GRANGE - Trésorier : Pr Frédéric ROCHE

Date du comité	11/09/2017	Référence CPP	2017-59
Projet relatif à	PROJET DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE ET DE TYPE NON INTERVENTIONNELLE QUI NE COMPORTE AUCUN RISQUE NI CONTRAINTE (Article L.1121-1, 3° CSP)		
Réception datée du	13/07/2017		
Demande d'avis concernant un	PROJET INITIAL		
Dans le cadre d'une	Première soumission		
Documents concernés	Protocole	Version 1.1	02/10/2017
	Notices d'information et de consentement	Version 1.1	02/10/2017
	Tableau comparatif des modifications		02/10/2017
Numéro EudraCT ou ID RCB	2017-A01839-44	Réf. Promoteur	
Titre du projet	"Dépistage des troubles de neuro développement chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale significative »		
Promoteur	CHU DE LILLE		
Investigateur	Dr Marie Paule Guillaume		
Avis du comité après examen, réexamen ou prise en compte des réserves mineures émises lors de la délibération initiale	Conformément à l'Article L 1123-7, le comité a adopté la délibération suivante :		
	AVIS FAVORABLE		24/10/19
	Article R.1123-26 (modifié par Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 - art. 9) Si, dans le délai de deux ans suivant l'avis du CPP, la recherche biomédicale n'a pas débuté, cet avis devient caduc (Cf date ci-contre) : Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par le comité concerné.		
Ont participé à la délibération	Membres du comité	Titulaires	Suppléants
1er collègue	Qualifiés en recherche biomédicale	Pr D. GUYOTAT	
		Pr F. ROCHE	Dr C. BERGER
		M. P. RUSCH	
		Dr I. CARRIERE	
		M. X. SIMOENS	
2ème collègue	Compétents en questions éthiques	M. M. BERNAUD	
		Mme C. SOLER	
		Mme I. RAMOS	
2ème collègue	Travailleurs sociaux	Mme I. GRANGE	
2ème collègue	Juristes		
2ème collègue	Représentants d'associations agréées de malades et usagers du système de santé	M. F. FAISAN	
		M. G. BERNE	

A Saint-Etienne, le 24/10/17

Le Président - M. Philippe RUSCH

Siège Social : CHU de Saint-Etienne - Direction des Affaires Médicales et de la Recherche
Hôpital Bellevue - Pavillon 31 - 42055 SAINT-ETIENNE Cedex 2
Téléphone : 04.77.12.70.09 - Télécopie : 04.77.12.70.15
email : cpp.sudest1@chu-st-etienne.fr



Annexe 6 : Lettre d'information aux parents, associée au formulaire de non opposition et à la feuille d'information complémentaire (demande d'information sur les parents, la fraterie, les soins de rééducation et l'évaluation de la « satisfaction de vie »).



**Service de Cardiologie Infantile
et Congénitale
& de Pédiatrie Polyvalente
HOPITAL CARDIOLOGIQUE - Niveau 8**

**Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille**

Enfant
.....

Chef de service
Pr François GODART

Praticiens Hospitaliers
Dr Olivia DOMANSKI
Dr MP. GUILLAUME
Dr Ali HOUEIJEH
Dr Morgan RECHER

Chef de clinique
Dr Pauline GRAS
Dr Jean-Benoit BAUDELET

Consultations :
Pr F. GODART
Dr C. AMENYAH
Dr MP. GUILLAUME
Dr A. HOUEIJEH
Dr M. RECHER
Dr A. RICHARD
Dr T. RAKZA

Consultation Angiomes
Praticien Hospitalier
Dr DEGRUGILLIER-CHOPINET

Pédiatrie Polyvalente
Pr A. MARTINOT
Dr V. HUE
Dr F. DUBOS
DR I. PRUVOST

**Consultation Clinique et
D'Echocardiographie**
(prise de rendez-vous
8h à 12h et 14h à 17h)
☎ : 03.20.44.52.26
FAX : 03.20.44.50.51

Secrétariat d'hospitalisation
☎ : 03.20.44.50.62 ou 63
FAX : 03.20.44.54.56

PC Infirmières
☎ : 03.20.44.51.74

Cadre de santé
Me VANHOUTTEGHEM
☎ : 03.20.44.51.73

Formulaire d'information et de non opposition pour les représentants légaux

Monsieur, Madame,

Votre enfant est porteur d'une cardiopathie congénitale pour laquelle il a un suivi cardiopédiatrique nécessitant des consultations, parfois des hospitalisations, des interventions et/ou médicaments. Les enfants porteurs de cardiopathies congénitales sont à risque de présenter des troubles du neurodéveloppement. Il est recommandé d'évaluer et de surveiller le développement neurologique pour tout enfant (en bonne santé ou ayant une maladie).

C'est pourquoi nous proposons de mener une étude visant à dépister les troubles du neurodéveloppement que pourraient présenter les enfants porteurs de cardiopathie congénitale significative, d'en évaluer la fréquence et les facteurs de risque en vue de proposer une prise en charge adaptée. Le but à terme étant de pouvoir mettre en place une filière de suivi spécifique et systématique pour tout enfant porteur de cardiopathie congénitale.

Si vous êtes d'accord que votre enfant participe à cette étude, il vous sera demandé de remplir un questionnaire évaluant le développement de votre enfant. Ce questionnaire vous sera proposé en consultation ou envoyé à votre domicile avec une enveloppe timbrée afin que vous puissiez nous le retourner ou le remplir par téléphone avec l'équipe de recherche. Il n'y aura aucune visite ou examen supplémentaires liés à l'étude. Des renseignements médicaux seront recueillis dans le dossier médical de votre enfant. Toutes les données seront anonymisées et sécurisées, la confidentialité sera préservée et les informations recueillies ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques.

Les résultats du questionnaire vous seront communiqués ainsi qu'à votre cardiologue pédiatre référent et, si vous le souhaitez, à votre médecin de famille et/ou votre pédiatre, ainsi que les résultats globaux de l'étude.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de ses données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, les données médicales le concernant, seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte. Ces données seront anonymisées. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé.

Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisés dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit votre enfant dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes le 25/10/2017.

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous témoignez et restons à votre disposition au 03 20 44 69 49 ou au 03 20 44 63 13 pour tout renseignement complémentaire concernant cette étude.

Vous pouvez également contacter votre cardiologue pédiatre référent.

Morgane BILLOTTE
Interne en Pédiatrie
CHRU Lille

Dr Marie-Paule GUILLAUME
Cardiologue Pédiatre
CHRU

DATE DU QUESTIONNAIRE

Date : |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

OBTENTION DE LA NON OPPOSITION

Date d'obtention de non opposition : |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

L'investigateur dispose des formulaires de consentement suivants :

-Un formulaire de non opposition tripliqué destiné aux parents que ceux-ci peuvent signer au moment de l'entretien avec le médecin investigateur.

Le formulaire tripliqué sera daté et signé par le représentant légal et le médecin investigateur, un exemplaire (feuillelet bleu) sera remis aux parents, un exemplaire (feuillelet blanc) sera conservé par le centre investigateur et un exemplaire (feuillelet rose) reviendra au promoteur.

Date de signature de l'investigateur	_ _ - _ _ - _ _ _ _
--------------------------------------	---------------------

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

1. Contexte familial :

- Date de naissance de la maman : |_|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
- Profession de la maman :
- Date de naissance du papa : |_|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
- Profession du papa :
- Nombre d'enfants à la maison : |_|

2. Soutien :

- Merci de bien vouloir cocher les aides dont votre enfant a eu besoin (aides terminées ou toujours en cours) :

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Kinésithérapie motrice | <input type="checkbox"/> Psychomotricité | <input type="checkbox"/> Orthophonie |
| <input type="checkbox"/> Ergothérapie | <input type="checkbox"/> Psychothérapie | <input type="checkbox"/> Neurologie pédiatrique |

- Votre enfant a-t-il été accueilli dans une des structures suivantes ?

- | | | |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> CAMSP | <input type="checkbox"/> CMP OU CMPP | <input type="checkbox"/> SESSAD |
| <input type="checkbox"/> Centre De Rééducation (Marc Sautelet, l'ADAPT ...) | | |
| <input type="checkbox"/> AVS ou toute autre soutien scolaire | | |

- Comment jugez-vous la qualité de vie de votre enfant ?

- | | | |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Très bonne | <input type="checkbox"/> Satisfaisante | <input type="checkbox"/> Moyenne |
| <input type="checkbox"/> Mauvaise | <input type="checkbox"/> Très mauvaise | |

Annexe 7 : Exemple type de l'ASQ-3 (Âge 24 mois)



Questionnaires sur les étapes du développement

De 23 mois 0 jour à 25 mois 15 jours

Questionnaire 24 mois



S'il vous plaît, veuillez répondre aux questions suivantes. Veuillez utiliser un stylo à encre bleue ou noire et écrire lisiblement.

Date à laquelle le questionnaire est rempli : _____

Information sur l'enfant

Prénom de l'enfant : _____ Initiales : _____ Nom de famille de l'enfant : _____
Sexe de l'enfant :
 Garçon Fille

Date de naissance : _____

Personne qui complète le questionnaire

Prénom : _____ Initiales : _____ Nom de famille : _____
Lien avec l'enfant :
 Parent Éducateur en service de garde Enseignant Intervenant social ou en santé
 Grand-parent ou autre parent Famille d'accueil Autre : _____

Adresse civique : _____

Ville : _____ Province / région/état : _____ Code postal : _____
Numéro de téléphone à la maison : _____ Autre numéro de téléphone : _____

Pays : _____

Adresse courriel : _____

Nom des personnes qui vous aident à remplir le questionnaire : _____

Information sur le programme ou service

Numéro d'identification de l'enfant : _____
Numéro du programme ou service : _____
Nom du programme ou service : _____

Ages & Stages Questionnaires® in French, Third Edition (ASQ-3™ French) (Questionnaires sur les étapes du développement, troisième édition [ASQ-3™ en français]), Squires & Bricker. © 2016 Paul H. Brookes Publishing Co., Inc. All rights reserved. Tous droits réservés.

Questionnaire 24 mois
*De 23 mois 0 jour
à 25 mois 15 jours*

Vous trouverez dans les pages suivantes des questions portant sur les activités des enfants. Votre petite fille ou votre petit garçon peut déjà en faire certaines. Par contre, il y en a d'autres que votre enfant n'a pas encore commencé à faire. À chaque question, veuillez cocher la case appropriée, selon que votre enfant fait l'activité souvent, parfois ou pas encore.

Points importants à se rappeler :

- Assurez-vous d'essayer chacune des activités avec votre enfant avant de cocher la case appropriée.
- Essayez de faire de ce questionnaire un jeu amusant pour vous et votre enfant.
- Assurez-vous que votre enfant soit reposé, nourri et prêt à jouer.
- S'il vous plaît, retournez ce questionnaire à _____.

Notes :

À cet âge, plusieurs enfants peuvent ne pas collaborer lorsqu'on leur demande de faire des activités. Il peut être nécessaire que vous essayiez des activités avec votre enfant plus d'une fois. Si possible, essayez les activités lorsque votre enfant est coopératif. Si votre enfant peut faire l'activité mais refuse de s'exécuter, indiquez « oui » pour l'item.

COMMUNICATION
OUI PARFOIS PAS ENCORE

- | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 1. Sans lui montrer, est-ce que votre enfant <i>montre du doigt</i> la bonne image lorsque vous lui dites, « Montre-moi le petit chat ! » ou « Où est le chien ? ». (<i>Votre enfant a seulement besoin d'identifier une image.</i>) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | — |
| 2. Est-ce que votre enfant répète une phrase de deux mots ? Par exemple, quand vous dites une phrase de deux mots telle que « Maman mange », « Papa joue » ou « Auto partie ! », est-ce que votre enfant répète ces deux mots après vous ? (<i>Cochez « oui » même si les mots de votre enfant sont difficiles à comprendre.</i>) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | — |
| 3. Sans lui donner des indices en montrant du doigt ou en faisant des gestes, est-ce que votre enfant peut suivre au moins <i>trois</i> directives de ce genre ?
<input type="radio"/> a. « Mets le jouet sur la table. »
<input type="radio"/> b. « Ferme la porte. »
<input type="radio"/> c. « Apporte-moi une serviette. »
<input type="radio"/> d. « Va chercher ton manteau. »
<input type="radio"/> e. « Prends ma main. »
<input type="radio"/> f. « Prends ton livre. » | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | — |
| 4. Si vous montrez du doigt l'image d'un ballon (un chat, une tasse, un chapeau, etc.) et demandez à votre enfant « Qu'est-ce que c'est ? », est-ce qu'il <i>nomme</i> correctement au moins l'une des images ? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | — |

COMMUNICATION (suite)

OUI PARFOIS PAS ENCORE

5. Est-ce que votre enfant dit deux ou trois mots qui représentent différentes idées ensemble : « Viens voir chien ! », « Maman maison ! » ou « Auto partie ! » ? *(Ne comptez pas les combinaisons de mots qui correspondent à une seule idée comme « Bye-bye ! », « Plus là ! », « Très bien ! » et « C'est quoi ? ».)* S'il vous plaît, donnez un exemple des combinaisons de mots que fait votre enfant :

6. Est-ce que votre enfant utilise correctement au moins deux mots comme : « moi », « je », « le mien » et « toi » ?

TOTAL POUR LA COMMUNICATION _____

MOTRICITÉ GLOBALE

OUI PARFOIS PAS ENCORE

1. Est-ce que votre enfant descend un escalier si vous tenez l'une de ses mains ? Il peut se tenir à la rampe ou au mur. *(Vous pouvez observer ceci au magasin, au terrain de jeux ou à la maison.)*

2. Lorsque vous montrez à votre enfant comment donner un coup de pied dans un gros ballon, est-ce qu'il essaie de donner un coup de pied dans le ballon en déplaçant sa jambe vers l'avant ou en frappant le ballon tout en marchant ? *(Si votre enfant donne déjà un coup de pied dans un ballon, cochez « oui ».)*



3. Est-ce que votre enfant monte ou descend au moins deux marches par lui-même ? Il peut se tenir à la rampe ou au mur.



4. Est-ce que votre enfant court assez bien, s'arrêtant sans se cogner contre les objets ni tomber ?



5. Est-ce que votre enfant saute en soulevant du sol ses deux pieds en même temps ?



MOTRICITÉ GLOBALE (suite)

OUI PARFOIS PAS ENCORE

6. Sans aucun soutien, est-ce que votre enfant donne un coup de pied dans un ballon en lançant la jambe vers l'avant ?



TOTAL POUR LA MOTRICITÉ GLOBALE

* Si la réponse à la question 6 sur la motricité globale est « oui » ou « parfois », cochez « oui » à la question 2 de cette série.

MOTRICITÉ FINE

OUI PARFOIS PAS ENCORE

1. Est-ce que votre enfant porte une cuillère à sa bouche, du bon côté et, généralement, sans renverser de nourriture ?
2. Est-ce que votre enfant tourne les pages d'un livre par lui-même ? (Il peut tourner plus d'une page à la fois.)
3. Est-ce que votre enfant fait un mouvement de rotation de la main quand il essaie de tourner des poignées de porte, de remonter le mécanisme des jouets, de tordre ou de visser et de dévisser des couvercles sur des pots ?
4. Est-ce que votre enfant allume et éteint la lumière ?
5. Est-ce que votre enfant empile sept petits cubes ou sept petits jouets les uns sur les autres par lui-même ? (Vous pouvez utiliser aussi des bobines de fil, des petites boîtes ou des jouets mesurant environ 2,5 cm.)
6. Est-ce que votre enfant peut enfiler des petits articles comme des perles, des macaronis ou des pâtes en forme de roue de train sur une ficelle ou sur un lacet de soulier ?



TOTAL POUR LA MOTRICITÉ FINE
RÉSOLUTION DE PROBLÈMES

OUI PARFOIS PAS ENCORE

1. Après vous avoir vu tracer une ligne de haut en bas sur une feuille de papier avec un crayon (ou un stylo), est-ce que votre enfant vous imite en traçant une ligne sur la feuille peu importe la direction de cette ligne ? (Cochez « pas encore » si votre enfant gribouille.)



RÉSOLUTION DE PROBLÈMES <i>(suite)</i>	OUI	PARFOIS	PAS ENCORE	
2. Après qu'un petit morceau de pain ait été placé dans une bouteille transparente, est-ce que votre enfant retourne la bouteille à l'envers pour faire sortir le petit morceau de pain ? <i>(Ne lui montrez pas comment faire.) (Vous pouvez utiliser une bouteille de boisson gazeuse ou un biberon.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
3. Est-ce que votre enfant joue à prendre certains objets pour d'autres ? Par exemple, est-ce qu'il place une tasse près de son oreille en disant qu'il s'agit d'un téléphone ? Est-ce qu'il met une boîte sur sa tête en affirmant qu'il s'agit d'un chapeau ? Est-ce qu'il utilise un petit cube ou un petit jouet pour mélanger la nourriture ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
4. Est-ce que votre enfant range les choses à leur place ? Par exemple, est-ce qu'il sait que ses jouets vont sur l'étagère à jouets, que sa couverture va sur son lit et que les assiettes vont dans la cuisine ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
5. Si votre enfant veut quelque chose qu'il ne peut pas atteindre, est-ce qu'il va chercher une chaise ou une boîte sur laquelle monter pour l'atteindre ? (par exemple, pour prendre un jouet sur le comptoir ou pour vous « aider » dans la cuisine.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
6. Pendant que votre enfant vous regarde, alignez en rangée quatre objets comme des cubes ou des autos. Est-ce que votre enfant vous copie ou vous imite et aligne au moins quatre objets en rangée ? <i>(Vous pouvez utiliser aussi des bobines de fil, des petites boîtes ou d'autres jouets.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—



TOTAL POUR LA RÉSOLUTION DE PROBLÈMES —

APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES	OUI	PARFOIS	PAS ENCORE	
1. Est-ce que votre enfant boit à l'aide d'une tasse ou d'un verre et le pose sans presque rien renverser ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
2. Est-ce que votre enfant imite les activités que vous faites comme nettoyer un dégât, balayer, se raser ou se peigner ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
3. Est-ce que votre enfant mange avec une fourchette ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
4. Lorsque votre enfant joue avec un animal en peluche ou une poupée, est-ce qu'il fait semblant de le bercer, de le nourrir, de changer sa couche, de le mettre au lit, etc. ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
5. Est-ce que votre enfant pousse une voiturette, une poussette ou un autre jouet avec des roues, contourne les obstacles avec celui-ci et le recule s'il ne peut pas tourner ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—

APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES (suite)

OUI PARFOIS PAS ENCORE

6. Est-ce que votre enfant s'appelle lui-même en utilisant les mots « je » ou « moi » plus souvent que son prénom ? Par exemple, dit-il « Je le fais » plutôt que « Pierre le fait » ?

TOTAL POUR LES APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES

ÉVALUATION GLOBALE

Vous pouvez ajouter des commentaires en utilisant l'espace qui se trouve ci-dessous.

1. Est-ce que vous pensez que votre enfant entend normalement ? Sinon, veuillez expliquer : OUI NON

2. Est-ce que vous pensez que votre enfant parle comme les enfants de son âge ? Sinon, veuillez expliquer : OUI NON

3. Est-ce que vous pouvez comprendre la plupart des mots que dit votre enfant ? Sinon, veuillez expliquer : OUI NON

4. Est-ce que vous pensez que votre enfant marche, court et grimpe comme les enfants de son âge ? Sinon, veuillez expliquer : OUI NON

ÉVALUATION GLOBALE (suite)

5. Est-ce que l'un des parents a des antécédents familiaux de surdité infantile, partielle ou totale ? Si oui, veuillez expliquer : OUI NON

6. Est-ce que vous êtes préoccupés par la vision de votre enfant ? Si oui, veuillez expliquer : OUI NON

7. Est-ce que votre enfant a eu des problèmes de santé au cours des derniers mois ? Si oui, veuillez expliquer : OUI NON

8. Est-ce que vous êtes préoccupés par certains comportements de votre enfant ? Si oui, veuillez expliquer : OUI NON

9. Est-ce qu'il y a autre chose chez votre enfant qui vous inquiète ? Si oui, veuillez expliquer : OUI NON

Nom de l'enfant : _____ Date à laquelle le questionnaire est rempli : _____

Numéro d'identification de l'enfant : _____ Date de naissance : _____

Organisme fréquenté par l'enfant : _____

1. CALCUL ET TRANSFERT DES RÉSULTATS DANS LE TABLEAU CI-BAS : Voir l'ASQ-3 *User's Guide* (disponible en anglais seulement) pour plus de détails concernant la façon d'ajuster les résultats dans le cas de réponses manquantes. Pour chaque item, trois choix de réponses sont possibles : OUI = 10, PARFOIS = 5, PAS ENCORE = 0. Additionnez les cotes attribuées à chacun des items et notez le résultat total pour chaque domaine du développement. Dans le tableau ci-dessous, transférez les résultats totaux dans la colonne « résultat total » et noircissez le cercle correspondant aux résultats totaux.

Domaine	Pt. de coupure	Résultat total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	25,17		●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Motricité globale	38,07		●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○
Motricité fine	35,16		●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Résol. de problèmes	29,78		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Apt. indiv. ou soc.	31,54		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○

2. TRANSFERT DES RÉPONSES DE L'ÉVALUATION GLOBALE : Une réponse en gras et en majuscules encadrée requiert un suivi. Voir le chapitre 6 de l'ASQ-3 *User's Guide* (disponible en anglais seulement) pour les détails.

- | | | | | | |
|---|-----|------------|---|------------|-----|
| 1. Audition correcte ?
Commentaires : | Oui | NON | 6. Préoccupé par la vision ?
Commentaires : | OUI | Non |
| 2. Parle comme les autres enfants du même âge ?
Commentaires : | Oui | NON | 7. Problèmes de santé ?
Commentaires : | OUI | Non |
| 3. Comprend la plupart de ce que l'enfant dit ?
Commentaires : | Oui | NON | 8. Préoccupé par certains comportements ?
Commentaires : | OUI | Non |
| 4. Marche, court et grimpe comme les autres enfants ?
Commentaires : | Oui | NON | 9. Autres inquiétudes ?
Commentaires : | OUI | Non |
| 5. Antécédents familiaux de surdité ?
Commentaires : | | OUI | | | Non |

3. INTERPRÉTATION ET RECOMMANDATION POUR UN SUIVI : Considérez le résultat pour chaque domaine, les réponses à l'évaluation globale et tout autre aspect, telles que les occasions de pratiquer des habiletés afin de déterminer le suivi approprié.

Si le résultat de l'enfant est dans la section □, c'est-à-dire au-dessus du point de coupure, son développement semble être sur la bonne voie.

Si le résultat de l'enfant est dans la section ▨, c'est-à-dire près du point de coupure, veuillez fournir à l'enfant des activités d'apprentissage et mettre en place un processus de surveillance.

Si le résultat de l'enfant est dans la section ■, c'est-à-dire au-dessous du point de coupure, une évaluation plus approfondie par un professionnel peut être nécessaire.

4. SUIVI DES ACTIONS À PRENDRE : Cochez celles qui s'appliquent.

- _____ Fournir des activités et dépister à nouveau dans _____ mois.
- _____ Partager les résultats avec les intervenants des services de santé.
- _____ Référer pour un dépistage de problèmes auditifs, visuels ou comportementaux si une **réponse en gras** est encadrée à la section 2.
- _____ Référer à des intervenants des services de santé ou autres ressources de la communauté (préciser la raison) : _____
- _____ Référer pour une intervention précoce/éducation spécialisée en petite enfance.
- _____ Aucune action à prendre pour le moment.
- _____ Autre (préciser) : _____

5. OPTIONNEL : Transfert des réponses aux items (O = OUI, P = PARFOIS, PE = PAS ENCORE, X = réponse manquante).

	1	2	3	4	5	6
Communication						
Motricité globale						
Motricité fine						
Résol. de problèmes						
Apt. indiv. ou soc.						

Annexe 8 : Définition des caractéristiques des patients.

- Comorbidités : toute pathologie associée nécessitant un suivi spécialisé régulier ou un traitement médical au long cours ou un traitement chirurgical
- Comorbidités influençant le neurodéveloppement : toute pathologie médicale ou chirurgicale, congénitale ou acquise, ayant une influence délétère sur le neurodéveloppement rapporté dans la littérature (seulement 7 enfants ont une comorbidité non génétique influençant le neur-développement)
- Grossesse pathologique : grossesse au cours de laquelle survienne des complications pour la mère ou le fœtus et nécessitant une prise en charge spécifique et un suivi spécifique
- Accouchement pathologique : complications maternelles ou fœtales lors de l'accouchement nécessitant une prise en charge médicale et/ou chirurgicale
- Mauvaise adaptation néonatale définit comme Apgar < 7 à 1, 5 ou 10 minutes
- Complications post-opératoires : toute complication clinique médicale ou chirurgicale secondaire à l'opération ou dans le mois suivant l'opération.

Annexe 9 : Caractéristiques des CC incluses dans notre étude

Simple (42)	Modérée (91)	Complexe (99)
CIV (n = 15)	CAV complet balancé (n = 10)	Coeur tri-atrial gauche – Petit ventricule gauche (VG) (n = 1)
CIV multiples (n = 3)	CAV complet balancé – Sous Clavière gauche	Coeur tri-atrial gauche – RVPAP – coarctation de l'aorte isthmique (n = 1)
CIV – CIA (n = 14)	retro-œsophagienne – Hypoplasie artère pulmonaire gauche –	Coeur triatrial gauche – RVPAP gauche dans le TVI (n = 1)
CIV – CA (n = 2)	Interruption VCI (n = 1)	TGV (n = 20)
CIV – VCSG dans le sinus coronaire (n = 1)	CAV complet balancé – Double orifice mitral (n = 1)	TGV – Anomalie coronaire (n = 3)
CIV – APG retro-trachéale (n = 1)	CAV intermédiaire (n = 2)	TGV – CIV – Anomalie coronaire (n = 1)
Anomalie des arcs aortiques (n = 1)	CAV partiel (n = 1)	TGV – CIV (n = 8)
	Coarctation de l'aorte isthmique (n = 10)	

<p>= 1)</p> <p>Anomalie coronaire gauche (n = 2)</p> <p>Rétrécissement aortique (n = 2)</p> <p>Rétrécissement aortique – Bicuspidie aortique (n = 1)</p>	<p>Coarctation de l'aorte isthmique – Hypoplasie crosse aortique (n = 3)</p> <p>Bicuspidie aortique – Coarctation de l'aorte isthmique (n = 4)</p> <p>Bicuspidie aortique - hypoplasie de l'arche transverse - Coarctation de l'aorte isthmique - VCGS dans le sinus coronaire (n = 2)</p> <p>Sténose valvulaire aortique – Hypoplasie de l'arche transverse – Coarctation de l'aorte isthmique (n=1)</p> <p>Rétrécissement mitral – Bicuspidie aortique – hypoplasie de l'arche transverse – Coarctation de l'aorte isthmique (n = 1)</p> <p>Rétrécissement mitral – Bicuspidie aortique – Hypoplasie de l'arche transverse (n = 1)</p> <p>Hypoplasie de l'arche aortique – Coarctation de l'aorte isthmique – RVPA partiel (n = 1)</p> <p>IAAO (n = 7) CIV – Coarctation de l'aorte isthmique (n = 7)</p> <p>CIV – Bicuspidie aortique – Coarctation de l'aorte isthmique (n = 2)</p> <p>CIV – Hypoplasie de l'arche – Coarctation de</p>	<p>TGV – Bicuspidie aortique – Hypoplasie de l'arche aortique – Coarctation de l'aorte isthmique (n = 1)</p> <p>TGV – CIV – Coarctation de l'aorte isthmique (n = 3)</p> <p>Double discordance (n = 2)</p> <p>Double discordance – CIV – Sténose pulmonaire sous valvulaire et valvulaire (n = 2)</p> <p>TAC (n = 3)</p> <p>TAC – IAAO (n = 1)</p> <p>VDDI (n = 3)</p> <p>VDDI – CIV – Veine Cave Gauche dans l'oreillette gauche (n = 1)</p> <p>VDDI – CAV – SVP (n = 1)</p> <p>VDDI – Atrésie pulmonaire (n = 3)</p> <p>VDDI – Vaisseaux transposés – CAV – Coarctation de l'aorte isthmique (n = 1)</p> <p>VDDI – Sténose sous-valvulaire – SVP (n = 2)</p> <p>VDDI – Vaisseaux malposés (side by side) – Hypoplasie de l'arche transverse – coarctation de l'aorte isthmique (n = 1)</p> <p>VDDI – Vaisseaux transposés (n = 1)</p> <p>VDDI – CIA (n = 1)</p> <p>VDDI – TGV – Hypoplasie aortique – Obstacle sous aortique (n = 1)</p> <p>VDDI – Vaisseaux transposés – Sténose pulmonaire valvulaire (n = 1)</p>
--	---	---

l'aorte isthmique (n = 1)	VDDI – Vaisseaux transposés – CIV- Sténose pulmonaire valvulaire et sous-valvulaire (n = 1)
CIV – Bicuspidie aortique – Hypoplasie de l'arche aortique – Coarctation aortique isthmique – VCSG dans le sinus coronaire (n = 1)	VDDI – CIV multiples – SVP - sténose sous-valvulaire pulmonaire – Criss-cross – Ventricules superposés – Dextrocardie (n = 1)
CIV – Bicuspidie aortique - – Coarctation de l'aorte isthmique – RVPA partiel (n = 1)	APSI (n = 1)
CIV - Rétrécissement mitral (n = 1)	APSO (n = 2)
CIV – Sténose pulmonaire valvulaire – Hypoplasie des branches pulmonaires (n = 1)	Agénésie des valves pulmonaires – CIV – Sténose infundibulaire pulmonaire (n = 1)
CIV – CIA – Sténose pulmonaire valvulaire – VCSG dans le sinus coronaire (n = 1)	Agénésie des valves pulmonaires – CIV – artère pulmonaire gauche naissant du canal artériel (n = 1)
CIV – SVP (n = 2)	Syndrome de Cimenterre (n=1)
SVP (n = 1)	Syndrome de Shone (n = 5)
RVPAT bloqué (n = 1)	Petit cœur gauche - Hypoplasie de l'arche aortique – CIA OII (n = 1)
RVPAT non bloqué dans le TVI – CIA (n = 1)	Petit VG – Petite mitrale – Bicuspidie aortique – Hypoplasie arche transverse – Coarctation de l'aorte isthmique (n = 2)
Fenêtre aorto-pulmonaire (n = 1)	Syndrome de Shone – VCI avec retour azygos – Anomalies de la VCI et VCS (n = 1)
T4F (n = 25)	CAV complet balancé – Oreillette unique – Obstacle sous-aortique – IAAO (n = 1)
	Hétérotaxie - Isomérisme droit – CAV complet - Vaisseaux malposés – SVP - sténose supra-valvulaire pulmonaire (n = 1)
	Hétérotaxie - Isomérisme droit – CAV complet - Vaisseaux transposés –Atrésie valvulaire

		<p>pulmonaire (n = 1)</p> <p>Levo-isomerisme gauche – CAV complet équilibré – Oreillette unique – Interruption de la VCI avec retour azygos (n = 1)</p> <p>Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche (n = 1)</p> <p>Hypoplasie du ventricule gauche - Oreillette unique – Sténose sous aortique – Coarctation de l'aorte isthmique (n = 1)</p> <p>Hypoplasie du ventricule droit - CIV (n = 1)</p> <p>VD tripartite hypoplasique (n = 1)</p> <p>VU gauche à double entrée (n = 1)</p> <p>Atrésie tricuspide – Vaisseaux transposés – Hypoplasie de l'aorte ascendante – IAAO (n = 1)</p> <p>Atrésie tricuspide (n=1)</p> <p>VU – TGV – Arc aortique droit – Diverticule de Kommerel – CIA (n = 1)</p> <p>APSI – Hypoplasie du VD (n = 4)</p> <p>CAV complet non balancé aux dépens du ventricule gauche – TGV – Atrésie pulmonaire – VCSG dans le sinus coronaire – Situs inversus (n = 1)</p> <p>CAV complet non balancé aux dépens du VG – Oreillette unique – Hypoplasie arche aortique – coarctation aortique isthmique (n = 1)</p> <p>VDDI – Hypoplasie du ventricule gauche – Dysplasie mitrale (n = 1)</p>
--	--	--

Screening For Neurodevelopmental Disorders in Children with Congenital Heart Disease

ABSTRACT

Aims: To evaluate the frequency of neurodevelopmental disorders (NDD) in children with « significant » congenital heart disease (CHD) (mild and moderate operated CHD, severe CHD), associated factors and frequency of follow-up in developmental therapies.

Design: A prospective observational study on children with significant CHD aged from 6 to 66 months conducted over a period of six months.

Main outcome measures: Ages & Stages Questionnaire in French, Third Edition (ASQ-3) was used to screen neurodevelopmental domains. Neurodevelopmental disorders (NDD) were defined as cut-off scoring $>$ or $=$ 1 SD below the normative mean. $-$ 1 SD corresponding to « Monitor» range: children with minor or emerging disorders; $-$ 2 SD corresponding to « Refer» range: children exhibiting neurodevelopmental delays. Socio-medico-surgical data were collected to assess associated factors and follow-up in developmental care services.

Results: Among the 210 included children, the rate of NDD was 60.0% (n=126, 95%CI, 53.4 to 66.6%). 40 children were in « Monitor » range, and 86 in « Refer» range. There was no difference regarding the severity of CHD ($p=0.99$). Only presence of comorbidities (OR = 2.14; 95%CI, 1.11 to 4.20) was a significant associated factor of NDD in multivariate backward logistic regression analysis. 46 children with NDD had no follow-up in developmental services (among them 21 were in « Refer» range) despite provision of pathway of care for children with NDD.

Conclusion: Children with CHD are at risk for NDD regardless of the severity of the CHD. Systematic and early monitoring in a specific program of care is necessary for all children with CHD for a better long-term prognosis.

Introduction

Neurodevelopmental disorders (NDD) are the most common, and potentially the most damaging sequelae in children with congenital heart disease CHD (1, 2). Language and communication, motricity, memory, adaptive behaviour and executive functions can be affected impacting their social adaptation, academic achievements, and quality of personal and family life even in adulthood. Early detection and early referral for appropriate follow-up is necessary to implement intervention and improve the prognosis (3).

In our region, there is currently no specific additional follow-up for children with CHD. We conducted a prospective and non-interventional study on NDD in children with « significant » CHD. The main objective was to assess the frequency of NDD in this population. The secondary objective was threefold: to assess the frequency of NDD according to severity of the CHD, to assess associated factors of NDD, and to assess frequency of developmental care services provided.

Methods

This is a prospective and non-interventional study which was conducted from December 2017 to June 2018 at the University Hospital of Lille.

Patients

Patients were recruited from the University Hospital of Lille. Inclusion criteria were: age from 6 to 66 months at the time of the study, living in Nord-Pas-de-Calais, with « significant » CHD. Significant CHD was defined as severe CHD, simple or moderate CHD with need of cardiac surgery, using Usark (4) and Bethesda classifications (5). Exclusion criteria were: Children lost to follow-up, follow-up in a different centre, deceased, mild or moderate CHD with no need for cardiac surgery or having only undergone cardiac catheterization or with heart surgery not performed in Jacques Cartier and Marie Lannelongue hospitals., the 2 principal center where children followed in our center were systematically addressed for cardiac surgery.

Data Collection

Ages & Stages Questionnaire Third Edition in French (ASQ-3) (6, 7) used to screen neurodevelopmental disorders was completed by parents and scored by

investigators trained in use of ASQ-3. Parents filled the questionnaire at home, during a consultation/hospitalization or by acquiring answers telephonically.

Select clinical variables were extracted from the medical record, including gestational age at birth, weight at birth, cranial perimeter at birth, APGAR scores, neonatal reanimation, confirmed or suspected genetic anomalies, extra-cardiac comorbidity, age at first cardiac surgery, weight at the first surgery, length of hospital and length of ICU stay after first surgery, duration of cardio-pulmonary bypass and aortic clamp, per-operative cardiac arrest, post-operative complications, duration of invasive ventilation and inotropic support after surgery, and number of other surgery. Socio-demographic data including participants' gender, parental age and occupational status, as well as number of children at home were recorded.

Measures

The ASQ-3 requires a sixth-grade reading level, equivalent to High school in France and 15 minutes to complete. Five areas of neurodevelopment are assessed including communication, physical skills (gross and fine motor), problem-solving, and personal-social skills, each by scoring six items. Response options for closed-ended questions are «ye» when the behaviour is present (10 points), «sometime» when the behaviour is emerging (five points), or «not yet» when the behaviour is absent (0 points). Total scores are compared against screening cut-off scores corresponding to 1 and 2SD below the normative mean. -1SD corresponding to «Monitor» range: children with minor or emerging disorders; -2SD corresponding to «Refer» range: children exhibiting neurodevelopmental delays (6,7). Neurodevelopmental disorders (NDD) were defined as cut-off scoring $>$ or $=$ 1 SD below the normative mean (8). Eight to ten open-ended questions are added to evaluate parent's concerns and the child's behaviour.

This study was approved by French national ethics committees « Comité National Informatique et Liberté » and « Comité de Protection des Personnes ». Parental consent was obtained.

Data analysis

Results were expressed as means (standard deviations (SD)) or as median (interquartile (IQR)) for continuous variables, and frequencies and percentages for categorical variables. The normality of distribution was assessed graphically and using the Shapiro-Wilk test. To assess the selection bias related to non-response to ASQ-3, main patient's demographic and clinical characteristics were described in included (n=210) and non-included (n=22) children; we evaluate the magnitude of differences by calculating the absolute standardized differences (ASD); an ASD>20% was interpreted as meaningful imbalance (9). In included children, we estimated the rate of children classified at risk of neuro-developmental difficulty by the ASQ score by calculating 95% binomial confidence interval (CI). In children without genetic abnormalities and who underwent cardiac surgery, we investigated the factors associated with the risk of NDD in bivariate analyses by using Chi Square test for categorical factors and Student's t-test (or a Mann-Whitney U test in case of non-normal distribution) for continuous factors. Factors associated with the risk of neuro-developmental difficulty in bivariate analyses with $p < 0.20$ were included in a multivariable backward-stepwise logistic regression analysis, with a selection criterion of $p < 0.10$.

Statistical testing was done at the two-tailed α level of 0.05. Data were analyzed using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Participant characteristics: 232 children were eligible; 210 participated in the study. 15 families did not respond in time, 10 of whom had children who became too old during the study to complete the ASQ-3. 7 families refused to participate, but agreed to the anonymous use of medical data (Table 1). Detailed demographic, clinical, and surgical characteristics of the 210 included and 22 non-included children are presented in Table 2.

Table 1: Children Flow-Chart

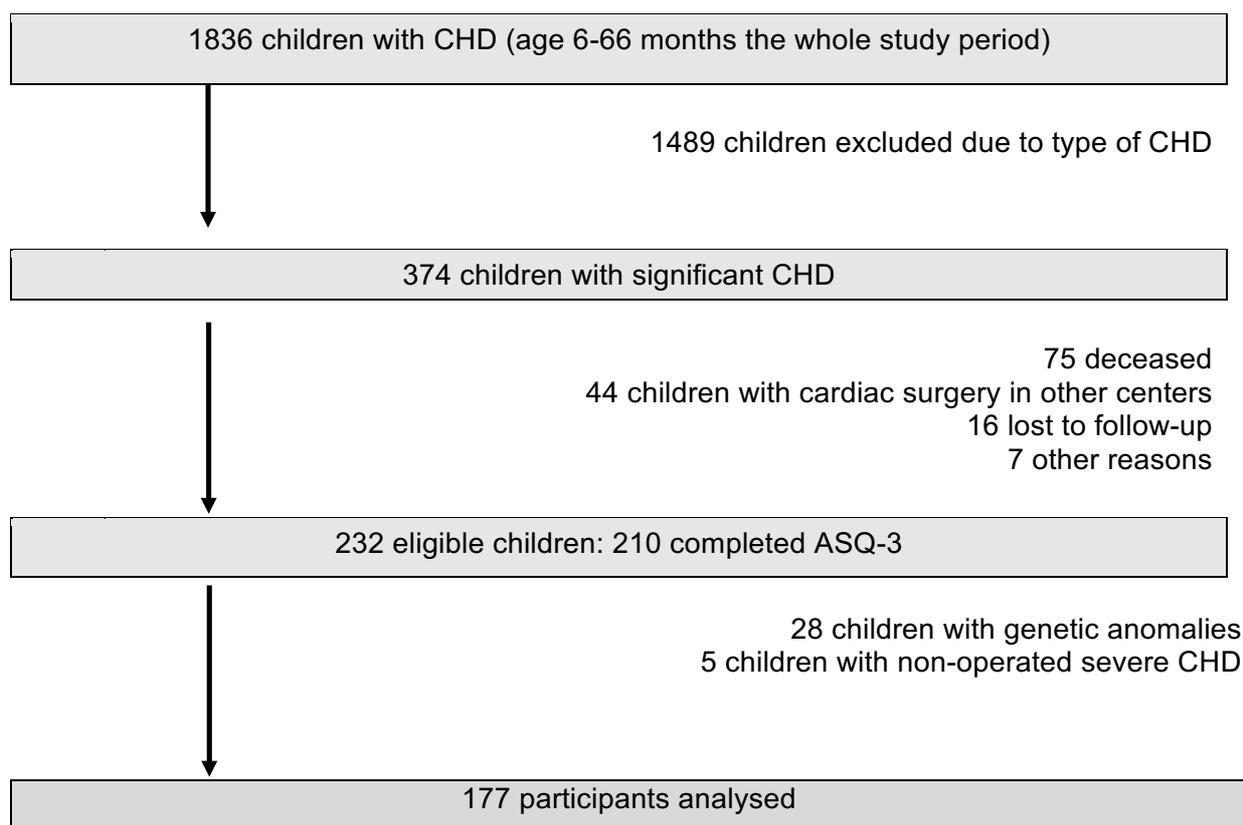


Table 2: Demographic and clinical characteristics of included and non-included

Demographic and clinical characteristics		Included (n = 210)	Non-Included (n = 22)	Absolute standardized difference
Age at assessment (months)		34,2 (18,5 – 49,7)	64,8 (50,4 – 65,7)	145 %
Gender, male		129 (61,4)	13 (59,1)	5%
Complexity of CHD	Mild	38 (18,1)	4 (18,2)	18%
	Moderate	84 (40,0)	7 (31,8)	
	Severe	88 (41,9)	11 (50,0)	
Age at diagnosis	Antenatal	129 (62,3)	8 (38,1)	50%
	Neonatal (< 28 days)	60 (29,0)	10 (47,6)	
	Late (> 28 days)	18 (8,7)	3 (14,3)	
Genetic anomalies		28 (13,3)	3 (13,6)	1%
Comorbidities		101 (48,1)	12 (54,6)	13%
Number of comorbidities		2 (1 – 2)	1 (1 – 2,5)	12%
Comorbidities with NDD		35 (34,6)	3 (25)	21%
Gestational age (weeks) (mean - IQR)		39 (37+5 – 40+0)	39 (38+1 – 40+2)	18%

Birth weight (gram)	3085 (2630 - 3460)	3217 (2760 – 3800)	19%
Head circumference (centimetres) *	34 (32,5 – 35)	34 (32 – 35)	12%
APGAR score ≤ 7 at 1, 5 or 10 minutes (mean - IQR)	10 (9 – 10)	10 (10 – 10)	36%
Mother or fetal disease during pregnancy	64 (30,6)	4 (18,2)	29%
Pathological childbirth	28 (13,4)	2 (9,1)	14%
Hospitalization in neonatal reanimation	94 (45,8)	8 (38,1)	16%
Hospitalization in neonatal reanimation for cardiac malformation	86 (92,5)	5 (62,5)	78%
Length of stay in neonatal reanimation	4 (3 – 7)	6 (2,5 – 17,5)	31%
Need of invasive ventilation during neonatal reanimation	28 (30,8)	4 (50,0)	40%
Cardiac surgery	204 (97,1)	21 (95,4)	9%
Number of cardiac surgeries	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	13%
More than one cardiac surgery	59 (28,1)	8 (36,4)	18%
More than one CBP	32 (15,7)	3 (14,3)	4%
Cardiac catheterism	74 (35,4)	6 (27,3)	18%
Number of cardiac catheterism	1 (1 -1)	1 (1 – 1)	11%
other surgeries	38 (18,2)	5 (22,7)	11%
Number of other surgeries	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	9%
Age at the first cardiac surgery (days)	22 (7 - 90)	75 (19 – 120)	37%
Weight at the first cardiac surgery (grams)	3500 (3000 – 4590)	4000 (3600 – 6300)	44%
Duration of first CPB (min)	92,5 (65 – 120)	70 (60 – 102)	28%
Duration of first aortic clamping (min)	43 (0 – 69)	37 (23 – 73)	3%
Intra-operative cardiopulmonary arrest	1 (0,5)	0 (0)	1%
Need of extra-corporeal circulation	0 (0)	1 (4,8)	32%
Delayed sternum closure (days)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	46%
Duration of inotropic support after surgery (hours)	24 (7 – 72)	24 (0 – 72)	13%
Duration of invasive ventilation after surgery (hours)	15 (5 – 54)	24 (4 – 50)	8%
Post-operative complications	88 (43,1)	8 (38,1)	10%
Duration of first ICU stay (days)	3 (2 – 6)	3 (2 – 5)	12%
Total duration of first hospital stay at initial surgery (days)	18 (11 – 28)	15,5 (10 – 35)	2%
Mother's age (n=197)	31 (26 – 35)		-
Mother's professional status	Employed	108(51.4)	-
	Unemployed	89(42.4)	-
	Unknown	13(6.2)	-
Father's age (n=187)	32(28-37)	-	-

Father's professional status (n - %)	Employed	169(80.5)	-	-
	Unemployed	21(10.0)	-	-
	Unknown	20(9.5)	-	-
Familial CHD		9 (4.3)	0 (0)	32%
Number of children at home		2 (1 - 3)	-	-
Social follow-up		33 (17.7)	3 (17.6)	0%
Cardiac follow-up at Lille University Hospital		140 (66.7)	13 (59.1)	16%

Results were expressed as median and interquartile for continuous variables, and frequencies and percentages for categorical variables.

Genetic anomalies including children with Down syndrome (41,94%), 22q1.1 deletion syndrome (25,80%), Alagille syndrome (6,45%), Kabuki syndrome (3,22%) and additional pathologic variants.

Comorbidities: All non-cardiac diseases requiring specialized medical follow-up, treatment or hospitalization

Comorbidities with NDD: All diseases, known to have some influence on neurodevelopment (including genetic disorders). Comorbidities with NDD included only 7 children without genetic anomalies.

Disease during pregnancy: All diseases during pregnancy that need medical or surgical treatment.

Disease during birth: All diseases during birth in need of specialized medical maternal or neonatal intervention.

Post-operative's complications: Clinical, medical and surgical complications related to first surgery, within the first 30 days.

* 35 missing values (32 in the group who completed the ASQ, 3 in the group who didn't complete the ASQ-3).

CPB: Cardiopulmonary bypass, with (2) or without (230) deep hypothermic circulatory arrest
Percentages are mentioned in brackets

Disorders of neurodevelopment screening by ASQ-3 142

Table 3 shows the frequency of NDD in all area and by dimension. Overall, 60,0% of children (n=126, 95%CI, 53,4 to 66,6%) were classified with neurodevelopmental disorders; among them 41.0% (n=86, 95%CI, 34.3 to 47.6%) were scoring at -2SD. There was no difference in NDD frequencies between CHD severity (p=0.99 for -1SD and p=0.93 for -2SD). The frequency of children classified at with neurodevelopmental disorders was 60.5% in children with mild CHD (n=23, 95%CI, 45,0 to 76,1), 59.5% in children with moderate CHD (n=50, 95%CI, 49,0 to 70,0) and

60.2% in children with great CHD (n=53, 95%CI, 50,0 to 70,4); the corresponding frequency for children with scoring at
 –2SD were 36.8% (n=14, 95%CI, 21.5 to 52.2), 40.5% (n=34, 95%CI, 30.0 to 51.0) and 43.2% (n=38, 95%CI, 32.8 to 53.5).

Table 3 Cognitive outcomes of children with CHD, completing ASQ-3.

ASQ-3 Areas	All (n=210)
All areas	
–1 SD : « Monitor » range	40 (19.1)
– 2SD: « Refer » range	86 (40.1)
Neurodevelopmental disorders	126 (60,00) - 95%CI (53.4 to 66.6)
Communication	
–1 SD : « Monitor » range	32 (15.2)
– 2SD: « Refer » range	48 (22.9)
Neurodevelopmental disorders	80 (38.1) - 95%CI (31.5 to 44.7)
Gross Motor development	
–1SD : « Monitor » range	31 (14.8)
– 2SD: « Refer » range	60 (28.6)
Neurodevelopmental disorders	91 (43.3) - 95%CI (36.6 to 50.0)
Fine Motor development	
–1SD : « Monitor » range	26 (12.4)
– 2SD: « Refer » range	40 (19.1)
Neurodevelopmental disorders	66 (31.4) - 95%CI (25.1 to 37.7)
Problems resolution	
–1SD : « Monitor » range	21 (10.0)
– 2SD: « Refer » range	41 (19.5)
Neurodevelopmental disorders	62 (29.5) - 95%CI (23.3 to 35.7)
Social behaviour	
–1SD : « Monitor » range	28 (13.3)
– 2SD: « Refer » range	43 (20.5)
Neurodevelopmental disorders	71 (33.8) - 95%CI (27.4 to 40.2)

After exclusion of genetic anomalies (n = 28) and non-operated complex CHD (n = 5), 94 children (53,1%, (CI95% (45,8 – 60,5)) were classified with NDD, of which 58 were classified in « Refer » range (32.8% 95%CI,25.8 to 39.7). 36 were classified « Monitor» range (20,3%). There was still no difference between subgroups of CHD's complexity (p=0.78 for – 1SD and 0.60 for -2SD).

Factors associated with neurodevelopmental disorders.

In 177 children without genetic anomalies and treated by cardiac surgery, presence of comorbidities (p = 0,036) and need of multiple cardiac surgery (p=0,049) were associated with NDD (Table 4). In addition, male gender, unemployed mother,

duration of invasive ventilation support after surgery and other surgery were associated with a non-significant increased risk of NDD ($p < 0.20$, Table 4).

In backward-stepwise logistic regression multivariate analysis, only presence of comorbidities was significantly associated with risk of NDD (OR, 2.14; 95%CI, 1.11 to 4.20; $p = 0.025$). In the multivariable model, male gender was also selected as a non-significant associated factor, with an OR of 1.84 (95%CI, 0.96 to 3.61; $p = 0.07$).

Prevalence of neurodevelopmental therapies

One hundred and six children (50,72%) needed help from rehabilitation therapist:

- 67,0% followed by physiotherapist (n = 71).
- 52,8% followed by speech-language therapist (n = 56) ;
- 44,8% followed by psychometrician (n=47) ;
- 29,3% followed by neuropaediatrician (n=31) ;
- 11,4% followed by psychologist (n=12) ;
- 8,5% followed by occupational therapist (n = 9);
- 9,43% needed tutoring at school (n = 10).

44 children with NDD at ASQ-3 did not have any rehabilitation therapies (35,2%) (Table 5a).

70 children (33,5%) were followed in multidisciplinary developmental care services.

67 children with NDD at ASQ-3 did not have any follow up in developmental care services (53,6%) (Table 5b).

42 children (33,6%) with NDD at ASQ-3, did not have any rehabilitation therapist or follow-up in multidisciplinary developmental care services (Table 5a).

29 children (34,5%) without NDD at ASQ-3, had rehabilitation therapist (n = 17, 20,2%) or follow-up in developmental care services (n = 4, 4,8%) or both (n = 8, 9,5%) (Table 5b).

26 (96,3%) children with genetic anomalies had rehabilitation therapist and 24 (88,9%) follow-up in multidisciplinary developmental care services.

Table 4: Factors Associated with Neurodevelopmental Disorders (ASQ \leq - 1 DS): bivariate analysis

	Neurodevelopmental Disorders (n = 177)		p-value
	Without n = 83	With n = 94	
Complexity of CHD:			
Mild	15 (18.1)	17 (18.1)	0,78
Moderate	34 (41.0)	34 (36.2)	
Severe	34 (41.0)	43 (45.7)	
Children's gender : Male	47 (56,6)	65 (69,1)	0,08
Disease during pregnancy	22 (26,5)	30 (32,3)	0,40
Gestational age < 37 weeks	11 (13,25)	14 (14,9)	0,75
APGAR \leq 7	12 (14,5)	14 (14,9)	0,93
Weight at birth (gram)	3141 \pm 652	3057 \pm 631	0,40
Head circumference (cm)	33.8 \pm 2	33.9 \pm 2	0,87
Hospitalization in neonatal reanimation	38 (46,9)	45 (48,9)	0,79
Comorbidities	26 (31,3)	44 (46,8)	0,036
Age at the first cardiac surgery < 30 days, \varnothing	41 (50.0)	54 (58,7)	0,25
Weight at the first cardiac surgery (gram) \varnothing	4144 \pm 1619	3961 \pm 1717	0,47
Duration of first CBP (min)	94,70 \pm 44.4	99,18 \pm 51.3	0,60
Duration of inotropic support after surgery (hours), \varnothing	27 (24 – 48)	24 (0 – 72)	0,92
Duration of invasive ventilation support after surgery (hours) \varnothing	12 (4 – 48)	18 (5 – 70)	0,10
Postoperative complications \varnothing	32 (38,5)	46 (48,9)	0,17
Duration of first ICU stay after cardiac surgery (days) \varnothing	2 (1 – 5)	3 (2 – 6)	0,28
Number of cardiac surgeries > 1	18 (21,7)	33 (35,1)	0,049
Number of CBP > 1	12 (14.5)	16 (17.0)	0.64
Number of cardiac catheterism > 1	31 (37.3)	35 (37.2)	0,99
Other surgery	8 (9,8)	17 (18,1)	0,11
<i>Characteristic of parents</i>			
Mother's age (year)	30 \pm 6	30 \pm 6	0,99
Unemployed mother	29 (37,2)	44 (50,0)	0,097
Father's age (year)	33 \pm 7	33 \pm 7	0,96
Unemployed father	7 (9,3)	9 (10,8)	0,75

\varnothing about first cardiac surgery

Results were expressed as mean \pm deviation standard or median and interquartile for continuous variables, and frequencies and percentages for categorical variables.

Table 5a: Needs of Neurodevelopmental therapies and follow-up in multidisciplinary developmental care services in children with neurodevelopmental disorders

		Multidisciplinary developmental care service		
		Without	With	Total
Rehabilitation therapies	Without	42 (33,6)	2 (1,6)	44 (35,2)
	With	25 (20,0)	56 (44,8)	81 (64,8)
	Total	67 (53,6)	58(46,4)	125 (100)

Table 5b: Needs of Neurodevelopmental therapies and Multidisciplinary developmental care services in children without neurodevelopmental disorders

		Multidisciplinary developmental care service		
		Without	With	Total
Rehabilitation therapies	Without	55 (65,5)	4 (4,8)	59 (70,2)
	With	17 (20,2)	8 (9,5)	25 (29,8)
	Total	75(85,7)	12 (14,3)	84 (100)

Frequency of parent's concern and children's behaviour

The two last questions of ASQ-3 were: (1) « Do you have any concerns about your child's behaviour? If yes, explain » and (2) « Does anything about your child worry you? If yes, explain ».

Of the 207 patients answering to ASQ-3 (3 missing data), sixty-two parents answered yes to « Do you have any concerns about your child's behaviour? » (29,9%) (Table 6).

Seventy-two parents answered yes to « Does anything about your child worry you? » (34,8%) (Table 6). Twenty-seven of them replied that they were concern about NDD (37,5%), and twenty-three about the evolution of the CHD (31,9).

Table 6: Prevalence of parent's concern and children's behaviour

Questions	n (%)	Answers
Do you have any concerns about your child's behaviour? If yes, explain	62 (29,9)	-
Anxiety symptoms	19 (30,6)	<i>Sleeping disorders, medical care's fear, separation anxiety, stress, anxiety</i>
Opposition disorders	12 (19,3)	<i>Behavioral disorders, Troubles of comportment, aggressiveness, intolerance to frustration</i>
Attention disorders	12 (19,3)	<i>Attention and concentration disorders</i>
Social interaction disorders	10 (16,1)	<i>Social interaction difficulties, with family, teachers, other children</i>
Eating disorders	7 (11,3)	<i>Food sorts, oral disorders, low appetite</i>
Unspecific disorders	17 (27,4)	-
Does anything about your child worry you? If yes, explain	72 (34,8)	-
CHD's evolution	23 (31,9)	<i>uncertainty about future, need for further operation, lack of curable treatment</i>
NDD	27 (37,5)	<i>NDD knows or suspected, NDD's evolution, unsupported NDD</i>
Fatigability	7 (9,7)	<i>Fatigability</i>
Impact on the family	6 (8,3)	<i>parental exhaustion, unworking parent because of CHD or NDD</i>
Others diseases than CHD	25 (34,7)	-

Discussion

Our study showed a frequency of 60% of NDD (95%CI,53,4 to 66.6%). The proportion of children at « Monitor » range and at « Refer » range was the same regardless of the severity of CHD. The presence of associated comorbidities was equivalent in all subgroups.

Few studies have evaluated the neurodevelopmental outcome of children with mild CHD. In the absence of complications, those children are expected to have developmental outcome similar to general population (2). The high incidence of NDD could be explained, in these sub-groups (mild and moderate) by the prevalence of unknown genetic anomalies at the time of the study; but this argument is also valid

for the subgroup with isolated severe CHD. Second hypothesis: ASQ-3 as a parent-report screening test, could have over-estimated NDD in these 2 sub-groups. But our results are consistent with the study of Sarrechia et al (10), which found neurodevelopmental disorders in children with operated ASD and Calderon et al (11), finding NDD at 3.5 years in children with mild and moderate non-operated CHD.

Presence of comorbidities was a factor associated with neurodevelopmental disorders, after excluding genetic abnormalities. All Comorbidities that need medical follow-up impact the neurodevelopmental prognosis of these children.

In bivariate analysis, the multiplicity of cardiac surgery was found to be associated with NDD, but not in multivariate analysis. Surgical techniques have improved significantly in recent decades. The question is whether it is the surgical technique itself or whether it is the child's neurological, hemodynamic and nutritional status at the time of surgery, and peri-operative complications (anesthesia, micro-embolism, unstable hemodynamics, seizure, etc.) are causal (1, 2, 12, 13). The causes are probably multifactorial. Some factors associated with NDD reported in the literature were not found in our study. Collects of data from medico-socio-demographic history; lack of systematic investigations (EEG, neuroimaging, etc), under-representation of category of patients (prematurity, small for gestational age, microcephaly) and the broad age range of our cohort could be the explanation.

Our region counted one of the lowest unemployment rates and educational levels with a median income lower than national average. However, low family socioeconomic status and low mother's educational level were not identified as associated factors in our study. The data from our study are based on the age and employment parental status, but did not consider strictly level of education, so the lack of a significant impact may be biased.

Our study found that 33,6% of children with NDD had no follow-up in a multidisciplinary neurodevelopmental care service, nor use of rehabilitation therapies despite the provision of a pathway of neurodevelopmental care services for children with NDD. On the one hand, health professionals including paediatrician, family doctor, nurse, are not sufficiently sensitized of the increased risk in those children. Children with « isolated » CHD had IQ not very diminished in comparison to the

general population (13, 14). They faced mild to moderate disorders in specific neuro-cognitive domains which may be unnoticed at an early age or appear later with age (11, 13, 15). All these disorders could have together an additive effect and impacting their neurodevelopmental outcome and their quality of life. In addition, further investigations for situations such as hyperactivity, school difficulties may secondary lead to the identification of unknown genetic abnormalities. On the other hand, cardiologist and paediatric cardiologist are not sufficiently trained in neurodevelopment and did not timely address these children for neurodevelopmental follow-up, especially those children with mild and moderate isolated CHD, leading to delayed referral and late intervention. The fact that 89% of children with genetic abnormalities had follow-up in a multidisciplinary developmental care service is a further argument: these children are recognized as high risk and therefore early referred with timely intervention.

34,8% of parents responded to being worried about their child's neurodevelopmental outcome, 31.9% about their child's cardiac outcome and 29.9% about their child's behaviour. These results, highlighted by the participation rate of 90.5%, are consistent with the fact that neurodevelopment is a topic of concern to parents of children with CHD. Neurodevelopment outcome might be part of counselling when the diagnosis of CHD is made in order to prepare parents and raise their awareness.

ASQ-3 is a screening tool and not a diagnostic tool had a risk of over- or under-estimation. We choose to define ASQ-3 failure screening as $>$ or $=$ 1 SD below the normative mean to reach an excellent sensitivity, high positive predictive value and high negative predictive value as demonstrated by Noeder et al. (8). In addition, in screening purpose for developmental outcome, is important to depict children with CHD with mild or emerging disorders to counselling parent for formal developmental evaluation, timely referral and early intervention.

Our study should be interpreted in light of some limitations.

(1) collection of data in patient records with missing data, lack of use of standardized investigations to assess neurodevelopment outcome

(2) Bias of selection of patients with « significant » CHD, excluding patients without cardiac surgery or with only interventional cardiac catheterization;

(3) Bias related to the specialized centre not representative of children with CHD in our region.

Further prospective studies assessing the neurodevelopment of children with mild, moderate and severe CHD operated or non-operated, are needed to confirm our findings.

In summary, children with CHD are at risk for neurodevelopmental disorder regardless of the severity of CHD. Sensitizing the professionals in charge of these children and implementing targeted developmental care services for all children with CHD is of utmost importance for a better prognosis. More attention is to be paid to children with associated comorbidities.

References

1. Forbess JM, Visconti KJ, Bellinger DC, Jonas RA. Neurodevelopmental Outcomes in Children After the Fontan Operation. *Circulation*. 18 sept 2001;104(suppl 1):I-127-I-132.
2. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 28 août 2012;126(9):1143-72.
3. Parry TS. The effectiveness of early intervention: a critical review. *J Paediatr Child Health*. oct 1992;28(5):343-6.
4. Connelly MS, Webb GD, Somerville J, Warnes CA, Perloff JK, Liberthson RR, et al. Canadian Consensus Conference on Adult Congenital Heart Disease 1996. *Can J Cardiol*. mars 1998;14(3):395-452.
5. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JL, et al. Task Force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol*. avr 2001;37(5):1170-5.
6. Squires J, Twombly E, Bricker D, Potter L. ASQ-3 User's Guide. Paul H. Brookes Publishing Co. Inc; 2009.

7. Squires J, Twombly E, Bricker D, Potter L. ASQ-3 current validity [Internet]. Paul H. Brookes Publishing Co. Inc; 2009. Disponible sur: http://agesandstages.com/wp-content/uploads/2015/02/asq3_concurrent_validity.pdf
8. Noeder MM, Logan BA, Struempf KL, Condon N, Mueller I, Sands B, et al. Developmental screening in children with CHD: Ages and Stages Questionnaires. *Cardiol Young*. oct 2017;27(8):1447-54.
9. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. juill 1992;112(1):155-9.
10. Sarrechia I, De Wolf D, Miatton M, François K, Gewillig M, Meyns B, et al. Neurodevelopment and behavior after transcatheter versus surgical closure of secundum type atrial septal defect. *J Pediatr*. janv 2015;166(1):31-8.
11. Calderon J, Willaime M, Lelong N, Bonnet D, Houyel L, Ballon M, et al. Population-based study of cognitive outcomes in congenital heart defects. *Arch Dis Child*. 2018;103(1):49-56.
12. Hövels-Gürich HH. Factors Influencing Neurodevelopment after Cardiac Surgery during Infancy. *Front Pediatr*. 15 déc 2016;4.
13. Latal B. Neurodevelopmental Outcomes of the Child with Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol*. 1 mars 2016;43(1):173-85.
14. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM, et al. Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Surgery in Infancy. 2015;135(5):12.
15. Sanz J, Berl M, Armour A, Wang J, Cheng Y, Donofrio M. Prevalence and Pattern of Executive Dysfunction in School Age Children with Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis*. mars 2017;

AUTEUR : Nom : BILLOTTE

Prénom : Morgane

Date de Soutenance : 5 Avril 2019

Directrice de thèse : Madame le Docteur Marie-Paule GUILLAUME

Titre : ETUDE DU NEURODEVELOPPEMENT DES ENFANTS PORTEURS DE CARDIOPATHIES CONGENITALES

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Troubles du neurodéveloppement, cardiopathies congénitales, ASQ-3, comorbidités

Résumé :

Objectif : Evaluer la fréquence des troubles du neurodéveloppement (TND) dans une population d'enfants porteurs de cardiopathie congénitale (CC) et en identifier les facteurs associés. Estimer la proportion de ces patients ayant déjà des soins de rééducation ou un suivi dans des centres de rééducation.

Matériels et méthodes : Etude prospective et observationnelle menée de décembre 2017 à juin 2018. Critères d'inclusion : enfant de 6 à 66 mois, porteur d'une CC significative (légère à modérée opérées ou complexe), habitant le Nord Pas de Calais. Dépistage des TND par le questionnaire parental ASQ-3. Les TND sont définis par des scores à l'ASQ-3 inférieurs ou égal à 1 Déviation Standard (DS) de la norme. Les enfants ayant eu un score à -1DS sont classés « à risque de TND, nécessitant une surveillance » et ceux à ayant eu un score à -2DS sont classés « avec retard de neurodéveloppement, nécessitant une évaluation par un spécialiste ».

Résultats : 126 enfants sur les 210 répondants avaient des TND soit une fréquence de 60% (95%CI, 53,4 to 66,6%). Parmi eux, 40 avaient un score à - 1 DS et 86 à - 2 DS, sans différence selon la sévérité de la CC. En analyse bivariée, après exclusion des patients porteur d'anomalies génétiques et ceux non traités chirurgicalement, la présence de comorbidités ($p = 0,036$) et les chirurgies cardiaques multiples ($p=0,049$) étaient associés à des TND ($n=177$ patients analysés). En analyse multivariée, seule la présence de comorbidités ressortait comme facteur associé à des TND (OR, 2.14; 95%CI, 1.11 to 4.20; $p=0.025$). On comptait 44 enfants avec TND n'ayant aucun soin de rééducation (35,2%), 36 sans structure de suivi multidisciplinaire (29%) et 42 sans aucun des deux (33,6%).

Conclusion : Les enfants porteurs de CC sont à risque de TND quel que soit le type de la CC. Le suivi systématique et précoce dans un réseau de soins spécifique est nécessaire pour un meilleur pronostic.

Composition du Jury :

Président :

Madame le Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH

Asseseurs :

Monsieur le Professeur François GODART

Monsieur le Professeur Francis JUTHIER

Monsieur le Docteur Guy VAKSMANN