

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État
par

Orianne REYNIER

Née le 18/03/1993 à SAINT MARTIN D'HERES (38)

**DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DES ENFANTS
NES D'UNE MERE AYANT
UNE CARDIOPATHIE CONGENITALE**

Présentée et soutenue publiquement le 19/10/2021 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur émérite Alain CHANTEPIE, Pédiatrie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Docteur Fanny DION, Cardiologie, PH, CHU Tours

Docteur Géraldine FAVRAIS, Pédiatrie, MCU-PH, CHU Tours

Professeur Magalie LADOUCEUR, Cardiologie, PU-PH associée, APHP

Directeur de thèse : Docteur Bruno LEFORT, Pédiatrie, MCU-PH, CHU Tours

DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DES ENFANTS NES D'UNE MERE AYANT UNE CARDIOPATHIE CONGENITALE

Contexte

Les cardiopathies congénitales sont susceptibles d'entraîner un défaut de vascularisation placentaire, et peuvent ainsi affecter le développement psychomoteur dès la vie fœtale. Il n'existe actuellement aucune donnée concernant le développement neurologique des enfants nés d'une mère ayant une cardiopathie congénitale (CC).

Méthodes

Les caractéristiques de chaque grossesse, naissance et période néonatale ont été collectées. Les éléments du développement psychomoteur précoce, le recours à des professionnels de rééducation (orthophoniste, kinésithérapeute, CAMSP), et ceux de la scolarité ont été recueillis rétrospectivement chez des enfants âgés de 10 ans et moins, nés de mères ayant une cardiopathie congénitale et suivies dans 5 centres français de référence. Ces données ont été comparées à celles d'une population témoin, d'enfant de même âge consultant dans 2 services d'urgence de traumatologie pédiatrique. Les enfants de moins de 7 ans ont été évalués prospectivement par la réalisation d'un test de dépistage, proposé par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour repérer un développement inhabituel.

Résultats

Cent vingt-trois enfants nés de 87 mères CC et 132 enfants contrôles nés de 126 mères sans CC ont été inclus. Les enfants de mères CC étaient nés plus tôt ($37,9 \pm 2,6$ vs $39,3 \pm 1,6$ SA, $p < 0.001$) et avaient un taux de prématurité plus élevé ($18,7$ vs $6,1$ %, $p < 0.01$). Leur poids de naissance était plus faible (2910 ± 646 vs 3350 ± 513 g, $p < 0.001$), de même que la taille de naissance ($47,9 \pm 3,6$ vs $49,8 \pm 2,3$ cm, $p < 0.001$), et le périmètre crânien ($33,5 \pm 2,4$ vs $34,4 \pm 1,5$ cm, $p < 0.001$). Le score APGAR à 1 minute était inférieur ($8,6 \pm 2,3$ vs $9,3 \pm 1,5$, $p < 0.01$), ainsi que le périmètre crânien à 9 mois ($44,8 \pm 1,4$ vs $45,4 \pm 1,4$ cm, $p < 0.01$). Il n'y avait pas de différence pour l'âge de la marche, le développement psychomoteur précoce et le périmètre crânien à 24 mois, ainsi que la scolarité, la prise en charge orthophonique ou par kinésithérapeute. Le questionnaire HAS a suspecté un développement inhabituel chez $7,1$ % des enfants nés de mères CC et $10,6$ % des enfants témoins (NS).

Conclusion

En dépit d'une prématurité accrue, de biométries de naissance et d'un score APGAR plus faibles, les enfants nés de mères CC ne semblent pas présenter de développement psychomoteur inhabituel dans notre étude.

Mots clés : développement psychomoteur, troubles du neuro-développement, cardiopathie congénitale, enfant

ABSTRACT

NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME OF CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH CONGENITAL HEART DISEASE

Background

Congenital heart disease (CHD) may provoke placental vascularization defect, and can thus affect psychomotor development as early as fetal life, with subsequent neurological outcome. There are currently no data on the neurodevelopmental outcome of children born to mothers with CHD.

Methods

Characteristics of pregnancy, birth and neonatal period, items of neurodevelopment during infancy recorded in health book, need for speech therapist, physiotherapist, school helper and grade repetition were retrospectively collected in children under 10 years-old born to CHD mothers followed up in 5 French congenital heart disease centers, and compared to a control population (children and brotherhood consulting in 2 pediatric traumatology emergency rooms). Children under 7 years-old of both groups were prospectively screened for neurodevelopmental trouble using the neurodevelopmental test developed by the French “Haute Autorité de Santé” (HAS).

Results

One hundred and twenty-three children born to 87 CHD mothers and 132 children from 126 control mothers were included. Children from CHD mothers were born earlier (37.9 ± 2.6 vs 39.3 ± 1.6 WA, $p < 0.001$) and with a higher rate of prematurity (18.7 vs 6.1 %, $p < 0.01$). They displayed lower birth weights (2910 ± 646 vs 3350 ± 513 g, $p < 0.001$), smaller birth sizes (47.9 ± 3.6 vs 49.8 ± 2.3 cm, $p < 0.001$), smaller head circumference at birth (33.5 ± 2.4 vs 34.4 ± 1.5 cm, $p < 0.001$). APGAR scores at 1 minute were lower (8.6 ± 2.3 vs 9.3 ± 1.5 , $p < 0.01$). Head circumference at 9 months was lower (44.8 ± 1.4 vs 45.4 ± 1.4 cm, $p < 0.01$), but reached the control group at 24 months. There was no difference in the age of walking, early psychomotor development, as well as grade repetitions and need for speech therapist, physiotherapist, or school helper. The HAS neurodevelopmental test suspected an unusual development in 7.1 % of children born to CHD mothers and 10.6 % of control children (NS).

Conclusion

Despite increased prematurity and worse APGAR score, children from mothers with CHD appear not to show symptoms of neurodevelopment impairment in our study.

Key words: neurodevelopmental outcome, developmental disorders, congenital heart disease, children

**LISTE DES ENSEIGNANTS
UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS –
C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER –
C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI –
A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY –
C. COUET – L. DE LALANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI –
P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN –
M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU –
E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY –
M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH –
J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE –
A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI –
D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive - réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive - réanimation
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence

LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA ClarisseLEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine..... Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies
de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie - gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et
prévention
HOARAU Cyrille Immunologie
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie
clinique
LEFORT Bruno Pédiatrie
LEGRAS Antoine Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille Médecine légale
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl Bactériologie
TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie
clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia Neurosciences
NICOGLU Antonine Philosophie - histoire des sciences et des
techniques
PATIENT Romuald Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae - UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS - EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie	Directrice de Recherche CNRS - UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm - UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS - UMR Inserm 1259
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne
verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets
qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le **Professeur Alain CHANTEPIE**,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le **Docteur Bruno LEFORT**,

Merci Bruno d'avoir accepté d'encadrer et de diriger cette thèse. Merci pour tes encouragements. La passion que tu as pour ton métier, ton engagement, ta détermination et ta volonté de transmission sont précieux.

A Madame le **Docteur Fanny DION**,

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci pour votre aide dans la progression de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le **Docteur Géraldine FAVRAIS**,

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci d'avoir guidé mes premiers pas dans l'élaboration de ce travail. Merci pour la confiance que tu m'as accordée en clinique, pour ta patience, ton enthousiasme et tes enseignements.

A Madame le **Docteur Magalie LADOUCEUR**,

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci de m'avoir accordé l'opportunité de donner de l'ampleur à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A ceux qui m'ont accompagnée dans la réalisation de cette thèse

Merci au **Docteur Fanny DEVILLE**,

Pour ton idée originale, à la suite de ton propre travail de thèse. Je sais combien ce projet compte pour toi. Merci pour ta bonne humeur, et ce que tu m'as transmis lors de ton passage bien trop bref au CHU de TOURS.

Merci aux **Docteurs Adeline BASQUIN, Jean GALLET et Laurianne LE GLOAN**,

Pour leur participation essentielle dans le recueil des questionnaires. La dimension de ce travail n'aurait pas été la même sans votre patience pour assurer un recrutement régulier. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Merci au **Docteur Iris MA**,

Pour ton aide précieuse dans la dernière ligne droite, ton énergie, ton soutien et tes tableaux de statistiques.

Merci aux **Docteurs Emmanuelle LAGRUE et Thierry PEREZ**,

Pour m'avoir conseillée lors de la genèse de ce projet. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Enfin, merci à **toutes les mamans** qui ont accepté de participer,

Pour leurs encouragements et leurs témoignages qui ont donné tout leur sens à cette étude. Merci de m'avoir accordé votre confiance. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A ceux qui m'ont accompagnée durant mon internat

Merci à mes maîtres, professeurs, chefs, co-internes, merci aux infirmiers, auxiliaires de puéricultures avec qui j'ai eu l'occasion de travailler à Clocheville, à Bretonneau, ou bien à Orléans. Merci de m'avoir accompagnée pour devenir la jeune médecin que je suis aujourd'hui.

Un remerciement tout particulier aux **Docteurs Julie CHANTREUIL, Charlotte IDIER, Nadine FAKHRI, Claire LE REUN, Nicolas ROULLET-RENOLEAU, Léa SAVARY** ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe de réanimation pédiatrique, que je rejoindrai prochainement. Merci de m'avoir accueillie tôt dans mon parcours, de m'avoir soutenue, de me pousser à toujours plus de rigueur, merci pour votre dynamisme et votre bonne humeur, et surtout merci de m'accorder la chance de me former à cette riche surspécialité à vos côtés.

TABLE DES MATIERES

RESUME	3
ABSTRACT	4
SERMENT D'HIPPOCRATE	10
REMERCIEMENTS	11
TABLE DES MATIERES	14
LISTE DES ABREVIATIONS	16
BACKGROUND	17
METHODS	19
STUDY DESIGN AND POPULATION	19
OUTCOMES	19
INCLUSION CRITERIA	19
DATA COLLECTION	19
1) MOTHERS	20
2) CHILDREN	20
a. Neonatal data	20
b. Early psychomotor development evaluation	20
c. Special care and schooling	20
d. Age-specific questionnaire to detect unusual development in children under seven years of age developed by the HAS	21
ETHICS	21
STATISTICS	21
RESULTS	22
1) MOTHERS	22
2) CHILDREN	22
a. Neonatal period (<i>Table 2</i>)	23
b. Early psychomotor development evaluation (<i>Table 3</i>)	24
c. Special care and schooling (<i>Table 4</i>)	25
d. HAS neurodevelopmental test (<i>Table 5</i>)	25
3) NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME OF CHILDREN BY MATERNAL CONGENITAL HEART DISEASE	26
DISCUSSION	27
CONCLUSION	29
REFERENCES	30

APPENDIX 1 : QUESTIONNAIRE	33
-----------------------------------	-----------

APPENDIX 2: HEALTH BOOK	37
--------------------------------	-----------

1) EXAM AT BIRTH	37
------------------	----

2) APGAR SCORE	38
----------------	----

3) EXAM AT NINE MONTHS-OLD	39
----------------------------	----

4) EXAM AT TWENTY-FOUR MONTHS-OLD	40
-----------------------------------	----

5) HEAD CIRCUMFERENCE UNTIL 5 YEARS-OLD	41
---	----

APPENDIX 3 : QUESTIONNAIRE DEVELOPED BY THE FRENCH HEALTH AUTHORITY (HAS) TO DETECT AN UNSUAL DEVELOPMENT IN INFANTS AGED LESS THAN 7 YEARS-OLD (12)	42
---	-----------

1) FACTORS ASSOCIATED WITH NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS	42
---	----

2) QUESTIONNAIRE : DEVELOPPEMENT A L'AGE DE 6 MOIS	42
--	----

3) QUESTIONNAIRE : DEVELOPPEMENT A L'AGE DE 12 MOIS	43
---	----

4) QUESTIONNAIRE : DEVELOPPEMENT A L'AGE DE 18 MOIS	43
---	----

5) QUESTIONNAIRE : DEVELOPPEMENT A L'AGE DE 24 MOIS	44
---	----

6) QUESTIONNAIRE : DEVELOPPEMENT A L'AGE DE 3 ANS	44
---	----

7) QUESTIONNAIRE : DEVELOPPEMENT A L'AGE DE 4 ANS	45
---	----

8) QUESTIONNAIRE : DEVELOPPEMENT A L'AGE DE 5 ANS	46
---	----

9) QUESTIONNAIRE : DEVELOPPEMENT A L'AGE DE 6 ANS	47
---	----

APPENDIX 4: MATERNITY LEVEL	47
------------------------------------	-----------

DEPOT DU SUJET DE THESE	48
--------------------------------	-----------

PAGE DE SIGNATURES	49
---------------------------	-----------

RESUME	50
---------------	-----------

LISTE DES ABREVIATIONS

ACHD : adult with congenital heart disease

AESH : school life assistant (accompagnant des élèves en situation de handicap)

CAMSP : early medical and social action center (Centre d'Action Médicosocial Précoce)

CHD : congenital heart disease

CHU : university hospital (Centre Hospitalo-Universitaire)

CHR : regional hospital (Centre Hospitalier Régional)

HAS : Haute Autorité de Santé

HEGP : Hôpital Européen Georges Pompidou

SD : standard deviation

TGA : transposition of the great arteries

WA : week of amenorrhea

ULIS : localized unit for school inclusion (Unité Localisée d'Inclusion Scolaire)

NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME OF CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH CONGENITAL HEART DISEASE

Orianne Reynier^{1,2}, Iris Ma^{1,2}, Fanny Dion¹, Adeline Basquin³, Laurianne Le Gloan⁴, Jean Gallet⁵, Fanny Deville⁶, Magalie Ladouceur⁷, Bruno Lefort^{1,2}

1 CHU de Tours, Institut des Cardiopathies Congénitales de Tours, Tours, France

2 Université François Rabelais, Tours, France

3 Congenital Cardiology, Rennes, France

4 CHU de Nantes, Fédération de cardiologie pédiatrique et congénitale, Nantes, France

5 CHU d'Angers, Département de Cardiologie, Angers, France

6 Hospices Civils de Lyon, CHU de Lyon, Service de cardiopathies congénitales adultes et enfants, Lyon, France

7 HEGP, AP-HP, Unité de Cardiologie Congénitale Adulte, Paris, France

BACKGROUND

Congenital heart disease (CHD) accounts for 28% of major congenital anomalies (1). The prevalence of CHD in newborns in Europe has been estimated at 8.2/1000 live births [95% CI: 8.1 to 8.3] with an increasing trend (1). Mortality has declined significantly in the under-65 age group over the past 30 years. The largest decline, compared to the decline in mortality in the general population, is seen in the pediatric population (2). The prevalence of CHD is now greater in adult population than in pediatric one (3,4) ; and adult population now accounts for two-thirds of patients with CHD (5). The prevalence of CHD is then estimated at 4/1000 in adults (1).

Recent guidelines have been published concerning the management of adults with congenital heart disease (ACHD) (3), especially planification and survey during pregnancy. Pregnancy causes major physiological changes required for both mother and fetus metabolism, that ensure sufficient placental circulation for fetal development and growth. Nevertheless, this essential physiological adaptation is at high risk for maternal congenital heart disease decompensation (6,7). Otherwise, it may result in maternal and fetal morbidity, as intrauterine growth retardation or pre-eclampsia. Most of the women with congenital heart disease can tolerate pregnancy (8). The risk assessment is individual, based on the modified WHO classification (8). Among women with congenital heart disease, the cyanogenic ones, especially if oxygen saturation is less than 85%, have a greater risk for miscarriage, preterm birth and low birth weight for gestational age (12% of live births) (9).

Psychomotor development begins in utero and ends after the age of majority, with a greatest vulnerability period from the pre-natal period to the age of seven. The consequences of impaired placental function may thus have life-long impact on the mental health (10,11). Developmental plasticity is genetically determined, influenced by endogenous and exogenous factors, as sociocultural environment.

Developmental disorders are complex and multifactorial conditions. They include intellectual disabilities, communication disorders, autism spectrum disorder, specific learning disability (reading, writing and numeracy deficits), motor disorders, attention deficit/hyperactivity disorder, and others developmental disorders specified (e.g. developmental disorders associated with prenatal alcohol exposure), or unspecified.

The warning signs are common most of the time, and the initial support approach is identical. Screening recommendations concern children aged 0 to 10 years (12), especially before 7 years-old, aiming to assess the educational difficulties of children in primary schools.

Long-term assessments of psychomotor development of ACHD are now well known. Prevalence and severity of neurodevelopmental disorders are proportional to the complexity of CHD, and their association with many genetic syndromes (13). Multiple additional determinants of neurodevelopmental disorders in CHD occur from fetal life to adulthood (14). During fetal life, inadequate cerebral resistance or low oxygen delivery could impair cerebral vascularization. The period of greatest risk is approximately between 23 and 32 weeks of amenorrhea, which is the time of myelination (5,15).

At birth, the prevalence of microcephaly is high, mainly in cases of cyanogenic heart disease (16). Periventricular leukomalacia is described, corresponding to an arrest in cell maturation within the cerebral white matter, secondary to damage among immature nerve cells (oligodendrocytes) (17). The brain of a CHD child can be compared to that of a premature child, immature and more vulnerable to aggression.

It is therefore the complex conjunction of biological risk factors (13) specific to CHD, general risk factors for neurodevelopmental disorders, and iatrogeny, which can cause neurodevelopmental disorders, in a vulnerable population with a high prevalence of syndromes, genetic and developmental malformations.

Although neurodevelopmental disorders are frequent among CHD, their severity remains moderate. This comorbidity is indeed the most frequent at school age (14). A neurodevelopmental signature is described for complex heart disease, which includes motor impairment, language impairment and moderate cognitive impairment (5). There are also behavioral problems with inattention and impulsivity, and social skills. Motor development is indeed delayed during the first year of life in the majority of CHD children (18). This developmental delay in fine and gross motor skills persists with age (19). In addition, a delay in motor acquisition has an impact on language and socialization, and therefore on social interaction. The frequency of disorders in basic communication skills is also highlighted: pragmatic language, inattention, and impulsive behavior. These comorbidities limit schooling, access to employment, salary, insurance, and decrease the quality of life of patients and their families. With age, neurodevelopmental and psychosocial morbidity also impact quality of life (20).

Abnormal placental vascularization during pregnancy due to maternal heart defect, associated with neurodevelopmental disorders in those mothers could therefore result to impaired neurodevelopment outcome of their children. However, to our knowledge, no study has yet assessed the neurodevelopmental outcome of children born to mothers with congenital heart disease.

The aim of this study was thus to describe neurodevelopment of children born to mothers with CHD, and to compare their neurodevelopment to general population.

METHODS

Study design and population

This is a multicenter, retrospective (historical cohort), observational and analytical study, associated to prospective data collection.

Data collection was carried out from January 2020 to April 2021 in five centers of competence for congenital heart diseases, in the University Hospitals of Angers, Nantes, Rennes, Paris (HEGP) and Tours and at the Orleans Regional Hospital. These last two are the only referral centers for surgical and trauma emergencies in each department, providing a mix of children representative of the French population.

Outcomes

The primary objective of the study was to compare neurodevelopmental outcomes of children born to CHD mother with children of the general population. The primary endpoint was the score prospectively obtain at the questionnaire specifically developed by the French “Haute Autorité de Santé” (HAS) to identify an unusual neurodevelopment.

Secondary objectives aimed to compare perinatal data, early acquisitions, schooling parameters and need for special care (physiotherapist, speech therapist, CAMSP).

We also compared neurodevelopmental outcomes according to maternal heart disease.

Inclusion criteria

The studied population included all the children aged ten years-old and less born to mothers with congenital heart disease, repaired or not, followed up in five French ACHD centers.

Children aged ten years old and less attending at the pediatric surgical emergency departments of Tours University Hospital and Orléans Regional Hospital composed the control population.

Data collection

Parents answered a questionnaire (Appendix 1) to collect retrospectively data concerning past medical, obstetric history, and sociocultural level of mothers, and data concerning neonatal period of children.

The major developmental steps of children were collated by consultation of the mandatory medical exams at birth, nine months-old and twenty-four months-old logged in the patient health book (Appendix 2). Data concerning schooling and special care were also recorded.

For children aged six years old and younger, an additional standardized questionnaire was completed prospectively by parents, from a tool validated by the HAS routinely used by pediatricians to detect signs of an unusual development in children (Appendix 3).

1) Mothers

Age at childbirth, gravidity and parity, use of medically assisted procreation, medical termination of pregnancy were collected. Drinking and/or smoking during pregnancy was asked. Socioeconomic status was defined regarding bachelor's degree and number of years of higher learning.

Mother with congenital heart disease specified their pathology, surgeries or catheterizations underwent, and current treatments.

2) Children

a. Neonatal data

Caesarean section, gender, gestational age, birth biometrics and APGAR score (Appendix 2) were collected. Maternity level (Appendix 4), hospitalization during neonatal period and the occurrence of a congenital heart disease were noticed.

b. Early psychomotor development evaluation

Early psychomotor development was assessed using the acquisition grids in the health book (Appendix 2), derived from the Brunet-Lezine development scales, filled in by the regular physician during systematic follow-up at 24 months-old. Evaluations are based on standardized situations, simple and quick application, minimizing the influence of the examiner. They concern four main domains: motor, hand-eye coordination, language, and socialization. Abnormal development indicate that acquisitions are out of step with those of the general population. Gross motor skills are one of the first indicators of a neurodevelopmental disorder. Walking beyond 18 months-old is a warning sign. Evaluation also concerns hand-eye coordination through fine motor skills as superimposing objects, language (pronouncing 2 linked-words) and socialization (playing pretend).

Head circumference at 9 and 24 months of age allows were also noticed in order to evaluate the brain growth (Appendix 2).

c. Special care and schooling

Special care was defined as the need for one of three paramedical supports, for early intervention in each domain of neurodevelopment. Physiotherapist deals with motor development, tonus, or posture disorders. Speech therapist promotes language and socialization in case of verbal and orality disorders. Center for Early Medical and Social Action (CAMSP) welcomes children aged 0 to 6 years at risk or with neurodevelopmental disorders.

For school aged children, we noticed if they needed a school life assistant. For children aged 6 years old and older, schooling evaluation specified grade repetition or need for specialized class (ULIS).

d. Age-specific questionnaire to detect unusual development in children under seven years of age developed by the HAS

This questionnaire is used in daily practice by pediatricians to detect signs of unusual neurodevelopment in children under 7 years-old (8) (Appendix 3). In our study, the investigator has prospectively completed the questionnaire with parents.

Warning signs are grouped, according to age, into 4 or 5 developmental domains: gross motor skills with postural control and locomotion, fine motor skills, language and socialization. From age 4, cognition is an additional field in evaluation. The test is considered abnormal if two “no” are answered in 2 developmental domains between 0 and 3 years-old, or 3 “no” in 2 domains after 3 years-old. The ages used to describe a skill are those at which their absence is unusual, or normally acquired by at least 90% of children.

For infants born prematurely, the corrected age was taken into account before two years-old.

Ethics

The study was approved by the Ethics Committee in Human Research of Tours Hospital (approval number 2020_020). Parents informed-consent was obtained for all children (Appendix 1).

Statistics

Categorical variables are presented as frequencies and percentages and differences between groups were assessed using χ^2 or Fisher tests. Continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD) and differences were assessed using Student's t-test or Wilcoxon's test. A p value inferior to 0.05 was considered as significant. All data were analyzed on Microsoft® Excel (Version 16.22 – 2019) and R software (Version 1.1.463 – 2018).

RESULTS

One hundred and twenty-three children born to 87 mothers with congenital heart disease answered the questionnaire, counting for 123 children. One child who died during neonatal period secondary to severe prematurity was not included. One hundred and thirty-two children born to 126 mothers without CHD composed the control group.

1) Mothers

Eighty-seven CHD mothers and 126 control mothers were included. There was no significant difference regarding age at childbirth, bachelor's degree and number of years for higher learning, and smoking or alcohol drinking during pregnancy. CHD mothers had more genetics syndromes included Noonan syndrome (n = 3), Holt Oram syndrome (n = 3) and Antley Bixler syndrome (n = 1). Finally, number of pregnancies were similar between the two groups, but CHD mothers did have less deliveries (*Table 1*).

Table 1 : baseline characteristics of mothers

	No congenital heart disease N = 126	Congenital heart disease N = 87	<i>p</i>
Age, years (SD)	30.4 (5.0)	31.0 (5.0)	0.30
Bachelor's degree	74 (59%)	60 (69%)	0.14
Studies, years (SD)	1.9 (2.2)	1.7 (2.0)	0.47
Genetic syndrome	0 (0%)	7 (8%)	<0.01
Gravidity (SD)	3.0 (1.5)	2.7 (1.7)	0.22
Parity (SD)	2.3 (1.1)	1.8 (0.8)	<0.001
Medical termination of pregnancy	0 (0%)	4 (3.3%)	0.09
Medically assisted procreation	10 (7.6%)	5 (4.1%)	0.36
Smoking during pregnancy	11 (8.3%)	16 (13.1%)	0.22
Alcohol drinking during pregnancy	3 (2.3%)	4 (3.3%)	0.70

2) Children

One hundred and twenty-three children born to CHD mothers and 132 control children were included. Age at inclusion did not differ between the two groups, but there were more boys in children from CHD mothers (55 % vs 40 %, $p < 0.05$).

a. Neonatal period (*Table 2*)

Birth by cesarean section was more frequent among children born to CHD mothers (66 vs 14 %, $p < 0.05$). Reasons for cesarean section were not specified. Children born to CHD mothers were born earlier (37.9 ± 2.59 vs 39.3 ± 1.62 , $p < 0.001$), with higher rate of prematurity (18.7 vs 6.1 %, $p < 0.01$). Induced prematurity in CHD population represented 30 % of all premature births compared to 5.5 % in control population ($p = 0.09$).

Children born to CHD mother displayed lower birth weight (2910 ± 646 vs 3350 ± 513 g, $p < 0.001$) and birth size (47.9 ± 3.6 vs 49.8 ± 2.3 cm, $p < 0.001$), but without growth retardation. Birth head circumference was also lower (33.5 ± 2.4 vs 34.4 ± 1.5 cm, $p < 0.001$) but without increased prevalence of microcephaly.

Table 2 : baseline characteristics of children

	No congenital heart disease N = 132	Congenital heart disease N = 123	p
Age at inclusion, years (SD)	4.9 (2.8)	5.1 (2.9)	0.61
Level of maternity			
1	6 (4.5%)	4 (3.3%)	
2	25 (18.9%)	27 (22.0%)	0.75
3	101 (76.5%)	92 (74.8%)	
Cesarean section	18 (13.6%)	42 (34.1%)	<0.05
Gender (male)	73 (55.3%)	49 (39.8%)	<0.05
Gestational age, WA	39.3 (1.62)	37.9 (2.59)	<0.001
Prematurity, if yes	8 (6.1%)	23 (18.7%)	<0.01
Birth weight, g (SD)	3350 (513)	2910 (646)	<0.001
Birth size, cm (SD)	49.8 (2.3)	47.9 (3.6)	<0.001
Head circumference at birth, cm (SD)	34.4 (1.5)	33.5 (2.4)	<0.001
Growth retardation	8 (6.2%)	14 (12%)	0.13
Microcephaly	3 (2.5%)	5 (4.9%)	0.48
One min APGAR score	9.3 (1.5)	8.6 (2.3)	<0.01
Hospitalization during neonatal period	15 (11.4%)	33 (26.8%)	<0.01
Congenital heart disease	1 (0.8%)	7 (5.7%)	<0.05

Level of maternity: see Appendix 4

Prematurity: children born before 37 WA

Small for gestational age: defined if weight is below the 10th percentile (professional agreement)

Microcephaly: defined if head circumference is below the 3rd percentile (professional agreement)

APGAR score: see Appendix 1.

Their APGAR score at 1 minute (Appendix 1) was lower (8.6 ± 2.3 vs 9.3 ± 1.5 , $p < 0.01$), and prevalence of poor adaptation to extrauterine life (APGAR < 7, professional agreement) was higher (14.6 % vs 5.3 %, $p < 0.01$). Hospitalizations during neonatal period were more frequent (26.8 vs 11.4 %, $p < 0.01$).

Prevalence of congenital heart disease was higher in children born to CHD mother (6.5 vs 0.8 %, $p < 0.05$), and included 2 atrial septal defects, 2 ventricular septal defects, 2 pulmonary stenosis complicating a Noonan syndrome, and one double aortic arch in children born to CHD mothers, and 1 tetralogy of Fallot in the control group.

b. Early psychomotor development evaluation (Table 3)

Head circumference at 9 months was lower in children born to CHD mothers (44.8 ± 1.4 vs 45.4 ± 1.4 cm, $p < 0.01$), but there was no more difference at 24 months.

There were no significant differences regarding early psychomotor assessment at 24 months considering walking age, superimposing objects, saying two linked words and playing pretend.

Table 3 : neurodevelopmental outcomes of children, from health book

	No congenital heart disease N = 132	Congenital heart disease N = 123	<i>p</i>
Head circumference at 9 months, cm (SD)	45.4 (1.4)	44.8 (1.4)	<0.01
Head circumference at 24 months, cm (SD)	48.8 (1.7)	48.5 (1.3)	0.20
Growing of head circumference, at 9 months, cm (SD)	10.8 (1.6)	11.2 (2.3)	0.18
Growing of head circumference, at 24 months, cm (SD)	14.3 (1.7)	14.8 (2.0)	0.16
Development at 24 months of age			
Motor: Walking age (months)	13.5 (2.8)	14.1 (3.4)	0.10
Hand-eye coordination: unable to superimpose objects	4 (3.0%)	1 (0.8%)	0.51
Language: unable to say 2 linked- words	7 (5.3%)	11 (8.9%)	0.22
Socialization: unable to play pretend	5 (3.8%)	6 (4.9%)	0.66

c. Special care and schooling (*Table 4*)

There was no difference concerning the referral for physiotherapist (3.3 vs 2.3 %, $p=0.70$), speech therapist (13.0 vs 8.3 %, $p=0.10$), CAMSP (3.3 vs 0.8 %, $p=0.22$) and school life assistant (5.8 vs 1.1 %, $p=0.10$).

Considering the 59 children born to CHD mothers and the 52 control children over 6 years-old, there was no difference for school repetition (9.1 vs 5.8 %, $p=0.72$) and schooling in specialized class (1.9 vs 0 %, $p=1$).

Table 4 : neurodevelopmental outcomes of children, special cares and schooling

	No congenital heart disease N = 132	Congenital heart disease N = 123	<i>p</i>
Physiotherapist	3 (2.3%)	4 (3.3%)	0.70
Speech therapist	11 (8.3%)	16 (13.0%)	0.10
CAMSP	1 (0.8%)	4 (3.3%)	0.22
School life assistant	1 (1.1%)	5 (5.8%)	0.10
School repetition *	3 (5.8%)	5 (8.4%)	0.72
ULIS *	0 (0%)	1 (1.7%)	1

* School repetition and ULIS concerns children older than 6 years old

d. HAS neurodevelopmental test (*Table 5*)

Eighty-two children born to CHD mothers and 96 control children under 7 years-old prospectively took the test. An abnormal neurodevelopment was suspected in 7.1 % of children born to CHD mothers and 10.6 % of control children (NS).

Table 5 : neurodevelopmental outcomes of children, unusual development (HAS)

	No congenital heart disease N = 96	Congenital heart disease N = 82	<i>p</i>
Number of alert signs	0.50 (0.96)	0.46 (1.05)	0.79
Abnormal neurodevelopment	10 (10.6%)	5 (7.1%)	0.49

3) Neurodevelopmental outcome of children by maternal congenital heart disease

In order to evaluate whether the type of maternal heart defect could impair the neurodevelopmental outcome, children were rather divided into 7 mains groups, regarding the pathophysiology of the CHD of their mother: right ventricular outflow tract obstruction (n=41), left ventricular outflow tract obstruction (n=16), shunts (n=38), systemic right ventricle (n=8), univentricular heart (n=9), and transposition of the great arteries (TGA) (n=7). Children born to mothers with an Ebstein anomaly (n=1), mitral regurgitation (n=1), and Einsenmenger physiology (n=1) did not reached a group.

Each group of children thus obtained was compared to the control children. No significant differences were found regardless of the pathophysiology of the mother's CHD with respect to our primary endpoint, the HAS questionnaire for detecting abnormal neurodevelopment. Concerning the secondary endpoints assessing neurodevelopment, we found a significant difference only for the group of children born to mothers with TGA in terms of later language acquisition (57.1% vs 5.3%, $p<0.001$) and more frequent referral for a speech therapist (42.9% vs 8.3%, $p<0.01$) and CAMSP (28.6% vs 0.8%, $p<0.01$)

DISCUSSION

The results of this study suggest that children born to mothers with congenital heart defects, despite an increased rate of prematurity and poorer adaptation at birth, do not show delays in the acquisition of the main stages of neurodevelopment, and continue to attend school in the same way as children in the general population. This study, which is the first to focus on this subject, provides important information to families who are planning a pregnancy and may be concerned about the neurological outcome of their children due to the mother's heart defect.

The obstetrical risk to both mother and fetus is enhanced in case of mothers CHD, and increases with the severity of the mother's congenital heart disease as classified by the mWHO (8). Cardiac decompensation counts for 11% of pregnancies in CHD women (3), with an increased risk of obstetrical complications, including preterm delivery or preeclampsia. Cyanosis is mainly one of the major fetal risk, responsible of less than 12% of live births if saturation is < 85 % (21). Nevertheless, no score are currently available to evaluate fetal or neonatal complications in case of CHD mother (22). Our study was not designed to assess maternal and fetal complications during pregnancy. Nevertheless, we noted a higher rate of miscarriage in mothers with CHD (33% vs 18%, $p=0.02$).

Regarding the neonatal period, the complications identified in our population of children born to CHD mothers are comparable to previous studies, including a higher proportion of prematurity and a worse adaptation at birth (3). Contrary to other studies, there were no extreme premature children (i.e. term <32 WA) in our cohort. The incidence of neonatal hospitalizations was 27% in our cohort, comparable to results reported in other studies (21). The main reason for hospitalization was prematurity, but it should be noted that some hospitalizations can be secondary to mother resuscitation at birth or to follow-up some adverse events of mother's treatment (e.g. hypoglycemia due to beta-blockers treatment). Neonatal mortality in our cohort was similar to literature data, normally ranging from 1-4% (16), as was prevalence of congenital heart disease in children (1,2).

Risk factors associated with neurodevelopmental disorders are well known (Appendix 3), and did not differ between the two groups in our study, mainly concerning microcephaly and growth retardation. Smaller head circumference is associated with 2-year cognition and predictively with 5-year cognition only if there is microcephaly, defined as head circumference < - 3 SD (23). This association is independent on socio economic status or maternal cognition. Another predictor factor of cognitive deficiency is being small for gestational age (24,25).

We designed our study to provide families with clear and very concrete answers, such as the age of walking, brain growth, schooling or the use of developmental care. But a more accurate assessment was done prospectively by the test developed by the French HAS to detect signs of an unusual development in children. This questionnaire is commonly used by physicians, thanks to its simplicity, its relevance and its application for every age between six months and six years old.

This test failed to detect difference in neurodevelopment between the two groups. However, it must be emphasized that the HAS questionnaire is applicable only before the age of 7, that the evaluation is only based on the main acquisitions and that these acquisitions are only validated on the statements of parents, but not by testing directly the child. Further analysis would be thus necessary to confirm our first results. It would be interesting to study populations of older children and to focus on behavior, fine motor skills, and high executive function.

Neurodevelopmental assessment requires another relevant dimension with instinctual, sensory and emotional behaviors (12). Those behaviors are not age-specific, they are markers associated with neurodevelopmental disorders, and alert in case of severity or duration. None of these signs alone has predictive value. Instinctual physiological functions concern sleep disturbances, feeding (for example selectivity unusual for age). Specific sensory and sensorimotor profile may be an avoidance of tactile contact, abnormal reactivity to sensory stimuli, repetitive movements, stereotypies, abnormally calm or passive behavior. Unusual emotional regulation for the age and whatever the environment is an intolerance to changes in the environment, repeated violent and inconsolable tantrums, uncontrollable motor hyperactivity.

On the basis of ASQ reference values, 12% to 17% of children from the general population are considered to need further evaluation in at least one developmental domain at 2 years (27). Nevertheless, those tests are not free of charge, they are longer to pass (30 items) and the rating is complex (27,28), which makes the design of the studies more difficult.

Our study has some limitations. The retrospective design is responsible of missing data, in particular regarding the results of early psychomotor evaluation at 24 months-old noticed in the health book by the physician, which was sometimes not completed even though it is mandatory. It is also important to notice that the item “play pretend” wasn’t notify in health book prior to 2017.

Number of children included was limited by the choice to range inclusion to ten years old, in order to limit the declarative bias of our population. However, ten years old corresponds to the end of elementary school, and it seems essential to screen for unusual development before entering secondary school. The association between early developmental difficulties in the general pre-school population and later educational outcomes is an evidence (29). It would be interesting to ensure a clinical follow-up for children, at various stages in the developmental pathway, rather than just once, in order to identify meaningful and reliable results.

Many CHD mothers refused to answer the questionnaire, given during consultation or answering a phone call, and it is possible that the mothers who refused to participate had the most affected children. Some studies suggest an excess of poorly performing children among those not evaluated (30). Non-responders parents are most often more disadvantaged families, and may have neurodevelopmental disorders themselves.

Maternal level of education, a well-known factor related to school outcome or behavior (31) was not different between the two groups. However, the rate of bachelor’s degree, less than 60% in mother without CHD, which is significantly inferior than the rate of 81% in general population (32), may suggest a selection bias of the control population, which is not representative of the French one for this point.

Finally, due to the small number of children included in the subgroups of mothers with CHD according to their pathophysiology, the results must be interpreted with the greatest caution, in particular concerning a possible more frequent impairment of certain neurodevelopmental elements in children from mothers with TGA. Neurodevelopmental disorders are well known in patients with TGA (33,34), but the results concerning their children is potentially due to a statistical alea in our study, and has to be confirmed in a larger scale study.

CONCLUSION

Despite increased prematurity and worse APGAR score, children from mothers with CHD appear not to show symptoms of neurodevelopment impairment in our study. Further investigations, including the use of more sophisticated tools for the assessment of children's neuromotor development such as the ASQ, are needed to confirm the results of this preliminary study.

REFERENCES

1. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241-7.
2. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1149-57.
3. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European Heart Journal*. 2020;ehaa554.
4. Marelli Ariane J., Ionescu-Ittu Raluca, Mackie Andrew S., Guo Liming, Dendukuri Nandini, Kaouache Mohammed. Lifetime Prevalence of Congenital Heart Disease in the General Population From 2000 to 2010. *Circulation*. 2014;130(9):749-56.
5. Marelli A, Miller SP, Marino BS, Jefferson AL, Newburger JW. Brain in Congenital Heart Disease Across the Lifespan: The Cumulative Burden of Injury. *Circulation*. 2016;133(20):1951-62.
6. Warnes CA. Pregnancy and Delivery in Women With Congenital Heart Disease. *Circ J*. 2015;79(7):1416-21.
7. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003-8.
8. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2018;39(34):3165-241.
9. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation*. 1994;89(6):2673-6.
10. Kratimenos P, Penn AA. Placental programming of neuropsychiatric disease. *Pediatr Res*. 2019;86(2):157-64.
11. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1509-65.
12. Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque [Internet]. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque
13. Marino Bradley S., Lipkin Paul H., Newburger Jane W., Peacock Georgina, Gerdes Marsha, Gaynor J. William, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management. *Circulation*. 2012;126(9):1143-72.
14. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2006;16 Suppl 1:92-104.

15. Leon RL, Mir IN, Herrera CL, Sharma K, Spong CY, Twickler DM, et al. Neuroplacentology in congenital heart disease: placental connections to neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Res*. 2021;1-8.
16. von Rhein M, Buchmann A, Hagmann C, Huber R, Klaver P, Knirsch W, et al. Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease. *Brain*. 2014;137(Pt 1):268-76.
17. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(3):692-704.
18. Long SH, Harris SR, Eldridge BJ, Galea MP. Gross motor development is delayed following early cardiac surgery. *Cardiol Young*. 2012;22(5):574-82.
19. Impaired Motor Competence in School-aged Children With Complex Congenital Heart Disease | Congenital Defects | JAMA Pediatrics
20. Lane DA, Lip GYH, Millane TA. Quality of life in adults with congenital heart disease. *Heart*. 2002;88(1):71-5.
21. Siu Samuel C., Sermer Mathew, Colman Jack M., Alvarez A. Nanette, Mercier Lise-Andree, Morton Brian C., et al. Prospective Multicenter Study of Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease. *Circulation*. 2001;104(5):515-21.
22. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Donvito V, Liptai C, Morissens M, Murphy DJ, et al. Incidence and predictors of obstetric and fetal complications in women with structural heart disease. *Heart*. 2017;103(20):1610-8.
23. Koshy B, Srinivasan M, Murugan TP, Bose A, Christudoss P, Mohan VR, et al. Association between head circumference at two years and second and fifth year cognition. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1):74.
24. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Marret S, Pierrat V, Vieux R, et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatr*. 2011;100(3):370-8.
25. Leonard H, Nassar N, Bourke J, Blair E, Mulroy S, de Klerk N, et al. Relation between Intrauterine Growth and Subsequent Intellectual Disability in a Ten-year Population Cohort of Children in Western Australia. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167(1):103-11.
26. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*
27. ASQ 3, Technical report
28. Velikonja T, Edbrooke-Childs J, Calderon A, Slead M, Brown A, Deighton J. The psychometric properties of the Ages & Stages Questionnaires for ages 2-2.5: a systematic review. *Child: Care, Health and Development*. 2017;43(1):1-17.

29. Cairney DG, Kazmi A, Delahunty L, Marryat L, Wood R. The predictive value of universal preschool developmental assessment in identifying children with later educational difficulties: A systematic review. *PLOS ONE*. 2021;16(3):e0247299.
30. Wolke D, Söhne B, Ohrt B, Riegel K. Follow-up of preterm children: important to document dropouts. *The Lancet*. 1995;345(8947):447.
31. Larroque B, Ancel P-Y, Marchand-Martin L, Cambonie G, Fresson J, Pierrat V, et al. Special Care and School Difficulties in 8-Year-Old Very Preterm Children: The Epipage Cohort Study. *PLoS One*
32. Insee : statistiques. France, portrait social, édition 2019.
33. Howell HB, Zaccario M, Kazmi SH, Desai P, Sklamberg FE, Mally P. Neurodevelopmental outcomes of children with congenital heart disease: A review. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2019;49(10):100685.
34. Holm I, Fredriksen PM, Fosdahl MA, Olstad M, Vøllestad N. Impaired motor competence in school-aged children with complex congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(10):945-50.
35. Newborn AA of PC on FA, Practice AC of O and GC on O. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015;136(4):819-22.
36. HAS, Recommandations. Grossesses à risque

APPENDIX

Appendix 1 : questionnaire

Lettre d'information destinée aux parents

Objet : thèse de pédiatrie, dédiée à l'étude du développement psychomoteur des enfants dont la mère a une malformation cardiaque congénitale.

Madame, Monsieur,

Dans le cadre d'une thèse de pédiatrie, nous nous intéressons au développement psychomoteur des enfants dont la mère a une malformation cardiaque congénitale.

L'objectif est de décrire leur devenir neurodéveloppemental, en comparaison des enfants nés de maman sans malformation cardiaque congénitale.

Seuls les enfants ayant 10 ans ou moins au moment de remplir le questionnaire sont inclus.

Cette étude a lieu dans les hôpitaux universitaires d'Angers, Nantes, Rennes, Paris et Tours durant la période de janvier 2020 à avril 2021.

Elle ne modifiera pas votre prise en charge, ni celle de vos enfants.

Elle ne vous engage à rien, vous pouvez vous opposer sans justification à ce recueil. Un refus sera sans conséquence sur votre prise en charge et sur votre relation avec votre médecin. A cet égard, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données vous concernant, auprès du médecin qui vous a délivré cette information.

Les résultats de l'étude seront communiqués lors de la soutenance de cette thèse de pédiatrie. Nous vous tiendrons informés des résultats si vous le souhaitez.

Le recueil des informations est réalisé par le biais du questionnaire suivant pour chacun de vos enfants, à l'aide des données disponibles dans leur carnet de santé.

Il vous faudra remplir à la fin du questionnaire une grille correspondant à l'âge actuel de votre (vos) enfant(s) permettant une évaluation plus précise de leur développement à ces âges-clés.

Toutes les données seront recueillies avec votre consentement, et seront anonymes.

Nous vous remercions pour votre participation,

Orianne REYNIER, Interne en pédiatrie, CHU de TOURS

Sous la direction du Dr Bruno LEFORT, CHU de TOURS

Consentement :

Je soussigné(e) Madame / Monsieur.....
autorise(nt) l'utilisation des données relatives à mes enfants pour la thèse de pédiatrie consacrée au développement psychomoteur des enfants dont la mère a une malformation cardiaque congénitale.

Fait à, le
Signature

Questionnaire (enfants de 10 ans ou moins)

Durée estimée < 5 minutes

Toutes les données seront anonymisées pour l'étude.

Informations concernant la maman

NOM (3 premières lettres) : |_|_|_| Date de naissance : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
PRENOM (3 premières lettres) : |_|_|_|

A propos de votre parcours professionnel :

Dernier diplôme obtenu

Profession actuelle.....

Nombre de grossesses : Nombre d'accouchements :

Les pages suivantes concernent votre/vos enfant(s).

Merci de remplir un questionnaire pour chacun des enfants.

Pour les questions marquées d'une * , vous trouverez les réponses dans le carnet de santé de votre enfant.

Informations concernant votre grossesse

Votre grossesse était-elle : ☐ SPONTANEE ☐ OBTENUE PAR PMA
(procréation médicalement assistée)

Avez-vous fumé pendant votre grossesse ? ☐ OUI ☐ NON
Avez-vous consommé de l'alcool pendant votre grossesse ? ☐ OUI ☐ NON

Quels médicaments avez-vous pris durant votre grossesse ?

.....

Informations concernant votre enfant

NOM (3 premières lettres) : |_|_|_| Date de naissance |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
PRENOM (3 premières lettres) : |_|_|_| Sexe |_|

Hôpital de naissance :

Naissance par : ☐ VOIE BASSE ☐ CESARIENNE

Pour la suite, voir **page 8 du carnet de santé** : NAISSANCE – Examen clinique à la naissance

Age gestationnel (= *Terme*) de naissance :

Poids de naissance : grammes

Taille de naissance : cm

Périmètre crânien de naissance : cm

Score d'APGAR à 1 minute * (*évalue l'adaptation du bébé*) :

Votre enfant a-t'il été hospitalisé à la naissance : ☐ OUI ☐ NON
(Si oui, lieu :)

Antécédents médicaux

Nom du pédiatre et ville d'exercice :

Malformation cardiaque : ☐ OUI ☐ NON
(Si oui, laquelle :)

Votre enfant a-t'il un suivi médical particulier ? Pour quelle(s) pathologie(s) ? :
.....
.....

Mesure du périmètre crânien (PC) à * :

- 9 mois : cm

- 24 mois : cm

Développement psychomoteur de votre enfant

Age de la marche (mois) :

A 2 ans, votre enfant sait / savait il : voir page * « examen au cours du 24^{ème} mois »

Superposer 3 objets : ☐ OUI ☐ NON

Prononcer 2 mots : ☐ OUI ☐ NON

Jouer à faire semblant : ☐ OUI ☐ NON

Si votre enfant a plus de 6 ans :

A-t-il redoublé une classe : ☐ OUI ☐ NON
(classe redoublée :)

Est-il scolarisé en classe ULIS : ☐ OUI ☐ NON
(= unité localisée pour l'inclusion scolaire)

Votre enfant a-t'il une prise en charge par les professionnels suivants :

Kinésithérapeute (motrice) : ☐ OUI ☐ NON

Orthophoniste : ☐ OUI ☐ NON

CAMSP : ☐ OUI ☐ NON
(= centre d'action médico psychosociale précoce)

Auxiliaire de vie scolaire : ☐ OUI ☐ NON

Remplir les questionnaires ci-joints selon l'âge actuel de votre enfant

NB : prendre le questionnaire de l'âge inférieur à celui de votre enfant (ex: questionnaire « 4 ans » si votre enfant a 4 ans et 9 mois)

Merci pour votre participation

Appendix 2: health book

1) Exam at birth



NAISSANCE



Accouchement

Date de naissance : jour mois année

Heure de naissance : h min

Lieu de naissance (nom de l'établissement et adresse) :

.....

.....

Âge gestationnel (en semaines d'aménorrhée révolues) :

Présentation : sommet ☐ siège ☐ autre ☐

Début de travail : spontané ☐ déclenché ☐ césarienne avant travail ☐

Rupture membranaire plus de 12 heures avant l'accouchement : non ☐ oui ☐

Analgesie : aucune ☐ générale ☐

péridurale ☐ rachianesthésie ☐ autre ☐

Naissance par : voie basse non instrumentale ☐ césarienne programmée ☐

extraction voie basse instrumentale ☐ césarienne en urgence ☐

En cas de césarienne, quelle est l'indication ?

Cause maternelle ☐ Cause fœtale ☐

Couleur du liquide amniotique : clair ☐ teinté ☐

méconial ☐ autre ☐

Fièvre maternelle : non ☐ oui ☐



Examen de l'enfant à la naissance

Poids : g Taille : cm PC : cm

Apgar à 1 minute : Apgar à 5 minutes :

L'état de l'enfant a-t-il nécessité des gestes techniques spécialisés ?

non ☐ oui ☐

Préciser :

.....

Transfert : non ☐ oui ☐

Si oui, lieu du transfert (service et adresse) :

.....

Soins et gestes pratiqués : vitamine K ☐ collyre ☐

Perméabilité : des choanes ☐ de l'œsophage si hydramnios ☐ de l'anus ☐

Autres renseignements :

.....

Nom : Cachet et signature :

Qualification :

2) APGAR score

	0	1	2
Heart rate (bpm)	Absent	Below 100	Over 100
Respiratory effort	Absent	Slow, Irregular	Crying
Muscle tone	Limp	Some flexion	Active motion
Reflex	No response	Grimace	Cough or Sneeze
Color	Blue, Pale	Body pink, Extremities blue	Completely pink

Adaptation to extra uterine life: according to the APGAR score. The APGAR score less or equal to 7 at 1 minute of life defines poor adaptation to birth (35).

3) Exam at nine months-old



EXAMEN DU NEUVIÈME MOIS

À neuf mois, votre bébé :

- tient bien assis,
- aime jeter ses jouets pour que vous les ramassiez,
- commence à faire les marionnettes, « au revoir » avec la main ou le bras.

Préparer la consultation

Le médecin va examiner votre enfant et contrôler les vaccinations.
 Vous pouvez noter quelques informations et préparer vos questions.

Qui s'occupe de votre enfant dans la journée ?

Y a-t-il eu un changement récent dans la vie de votre enfant ou un changement est-il prévu ?

Y a-t-il des animaux dans la maison ?

Dans la chaise haute, votre bébé doit toujours être attaché, ne le laissez jamais seul.



Examen médical

Date : jour mois année
 Poids : kg
 Taille : cm
 PC : cm

Risque de saturnisme non ☐ oui ☐

	Cornées transparentes	non ☐	oui ☐	Strabisme	non ☐	oui ☐
	Pupilles normales	non ☐	oui ☐	Si oui, pris en charge	non ☐	oui ☐
	Lueurs pupillaires présentes	non ☐	oui ☐	Poursuite oculaire normale	non ☐	oui ☐

	Se retourne sur un bruit produit hors de sa vue	non ☐	oui ☐	Un test d'audiologie quantitative a-t-il été pratiqué ?	non ☐	oui ☐
	Tympons normaux			Si oui, test utilisé :		
	à gauche	non ☐	oui ☐	Résultat :	normal ☐	à refaire ☐
	à droite	non ☐	oui ☐		avis spécialisé demandé ☐	

Développement

Tient assis sans appui	non ☐	oui ☐	Imite un geste simple (au revoir/bravo)	non ☐	oui ☐
Motricité symétrique des quatre membres	non ☐	oui ☐	Réagit à son prénom	non ☐	oui ☐
Se déplace	non ☐	oui ☐	Répète une syllabe	non ☐	oui ☐
Saisit un objet avec la participation du pouce	non ☐	oui ☐	Bonne qualité du sommeil	non ☐	oui ☐

4) Exam at twenty-four months-old


EXAMEN AU COURS DU VINGT-QUATRIÈME MOIS

À 24 mois, votre enfant :

- utilise son index pour désigner quelqu'un ou quelque chose ;
- joue à faire semblant ;
- vous imite dans la vie quotidienne ;
- vous sollicite pour jouer.

Préparer la consultation

Qui s'occupe de votre enfant dans la journée ?

Y a-t-il eu un changement récent dans la vie de votre enfant ou un changement est-il prévu ?

Y a-t-il des animaux dans la maison ?


Examen médical

Date : jour mois année Poids : kg Taille : cm PC : cm

Risque de saturnisme non ☐ oui ☐ IMC :

 Cornées transparentes non ☐ oui ☐ Pupilles normales non ☐ oui ☐ Poursuite oculaire normale non ☐ oui ☐	Strabisme non ☐ oui ☐ Si oui, pris en charge non ☐ oui ☐
--	--

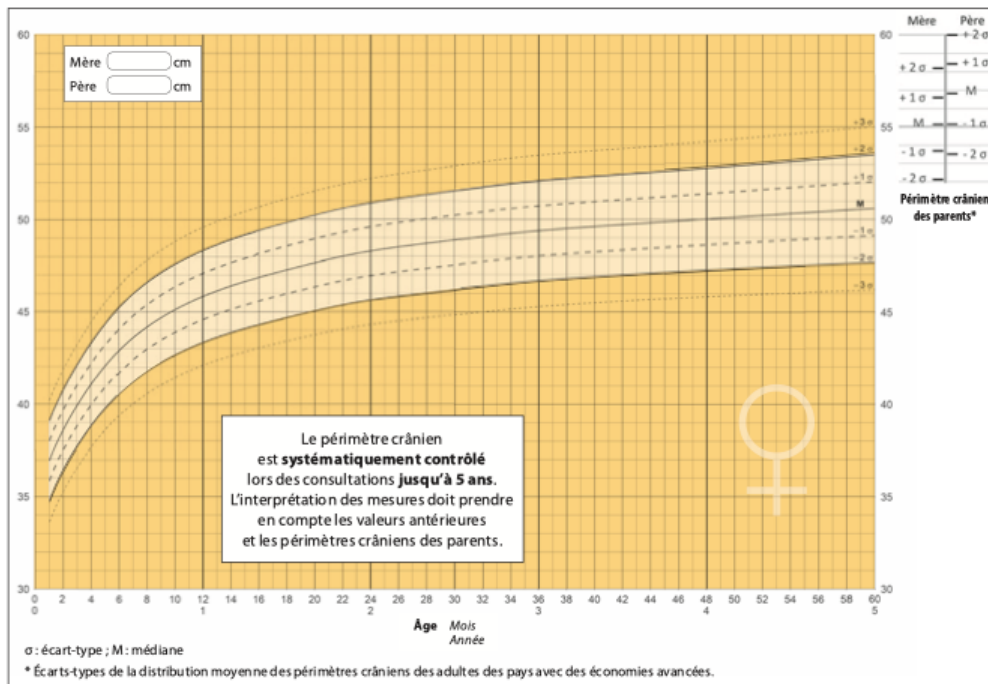
 Tympan normaux à gauche non ☐ oui ☐ à droite non ☐ oui ☐ Test à voix normale non fait ☐ fait ☐ Résultat : normal ☐ à refaire ☐ avis spécialisé demandé ☐	Un test d'audiologie quantitative a-t-il été pratiqué ? non ☐ oui ☐ Si oui, test utilisé : Résultat : normal ☐ à refaire ☐ avis spécialisé demandé ☐
---	--

Développement

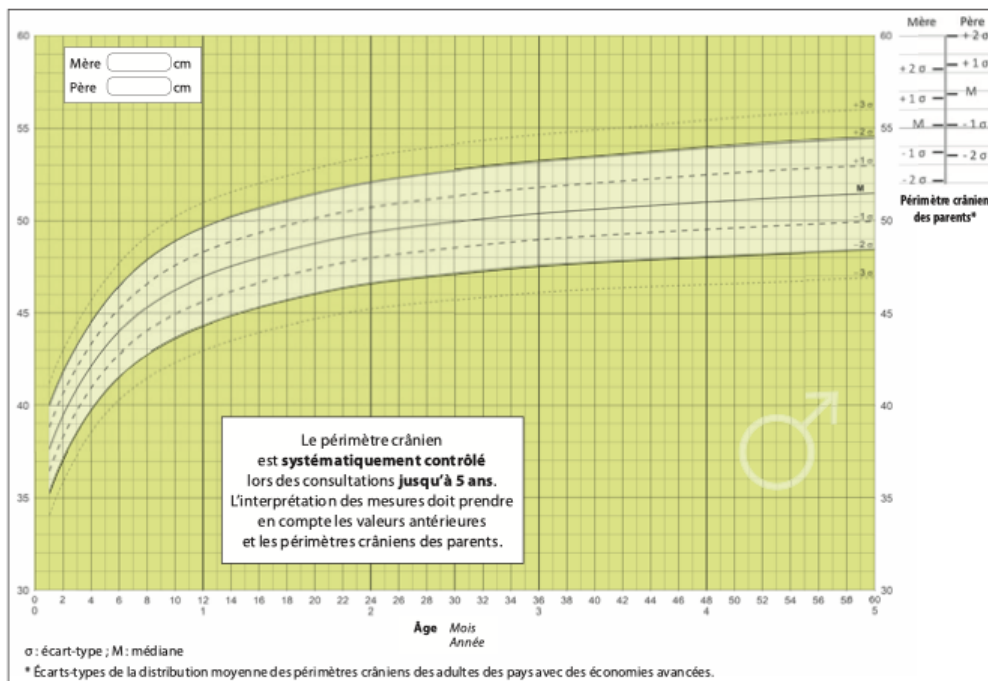
Marche acquise non ☐ oui ☐ À quel âge mois Associe deux mots non ☐ oui ☐ Comprend une consigne simple non ☐ oui ☐ Pointe du doigt non ☐ oui ☐	Nomme au moins une image non ☐ oui ☐ Sollicite un adulte/ une autre personne non ☐ oui ☐ Superpose des objets non ☐ oui ☐ Joue à faire semblant non ☐ oui ☐
--	---

5) Head circumference until 5 years-old

80



81



Appendix 3 : questionnaire developed by the French Health Authority (HAS) to detect an unusual development in infants aged less than 7 years-old (12)

1) Factors associated with neurodevelopmental disorders

Identified high-risk factors for neurodevelopmental disorders

In the antenatal period, symptomatic congenital infections and other infectious fetopathies, prenatal exposure to a major toxic should be considered.

In the perinatal period, the importance of very premature birth (< 32 WA) and prematurity associated with intrauterine growth restriction or being small for age should be emphasized, as well as cerebral growth anomalies such as microcephaly.

In the immediate neonatal period, the diagnosis of presumed hypoxo-ischaemic encephalopathy with an indication for therapeutic hypothermia, as well as meningoencephalitis and severe neonatal jaundice. Operated complex congenital heart disease (VSD, left heart hypoplasia syndrome) is considered to be at high risk of neurodevelopmental trouble, as is any major, prolonged and repeated surgery (cardiac, cerebral, abdominal, thoracic). Family history of severe neurodevelopmental disorder in the first degree is another factor.

Factors considered to be at more moderate risk of neurodevelopmental disorders

Moderate and late prematurity (32-36 + 6 WA), isolated low birth weight, presence of cerebral or cerebellar malformations of undetermined prognosis, presumed anoxic-ischaemic encephalopathies, enterovirus meningoencephalitis, septic shock with positive blood culture, and antenatal exposure to toxic substances (alcohol without signs of fetopathy, psychotropic drugs and illicit substances) should be considered.

2) Questionnaire : développement à l'âge de 6 mois

Motricité globale, contrôle postural et locomotion

- Tient sa tête stable sans osciller (attendu à 4 mois)
- Tient assis en tripode, avec appui sur ses mains

☐ oui ☐ non
☐ oui ☐ non

Motricité fine (cognition)

- Saisit l'objet tenu à distance
- Utilise une main ou l'autre, sans préférence

☐ oui ☐ non
☐ oui ☐ non

Langage oral

- Tourne la tête pour regarder la personne qui parle
- Vocalise des monosyllabes

☐ oui ☐ non
☐ oui ☐ non

Socialisation

- Sourit en réponse au sourire de l'adulte (attendu à 3 mois)
- Sollicite le regard de l'autre⁽²⁾

☐ oui ☐ non
☐ oui ☐ non

3) Questionnaire : développement à l'âge de 12 mois

Motricité globale, contrôle postural et locomotion

- Passe tout seul de la position couchée à la position assise ☐ oui ☐ non
- Tient assis seul sans appui et sans aide, dos bien droit ☐ oui ☐ non
- Se déplace seul au sol ☐ oui ☐ non

Motricité fine (cognition)

- Cherche l'objet que l'on vient de cacher (attendu à 9 mois) ☐ oui ☐ non
- Prend les petits objets entre le pouce et l'index (pince pulpaire) ☐ oui ☐ non

Langage oral

- Réagit à son prénom (attendu à 9 mois) ☐ oui ☐ non
- Comprend le « non » (un interdit)⁽³⁾ ☐ oui ☐ non
- Prononce des syllabes redoublées (ba ba, ta ta, pa pa, etc.) ☐ oui ☐ non

Socialisation

- Regarde ce que l'adulte lui montre avec le doigt (attention conjointe) ☐ oui ☐ non
- Fait des gestes sociaux (au revoir, bravo) ☐ oui ☐ non

4) Questionnaire : développement à l'âge de 18 mois

Motricité globale, contrôle postural et locomotion

- Se lève seul à partir du sol (transfert assis-debout sans aide) ☐ oui ☐ non
- Marche sans aide (plus de cinq pas) ☐ oui ☐ non

Motricité fine (cognition)

- Empile deux cubes (sur modèle) ☐ oui ☐ non
- Introduit un petit objet dans un petit récipient (attendu à 14 mois) ☐ oui ☐ non

Langage oral

- Désigne un objet ou une image sur consigne orale (chat, ballon, voiture, etc.) ☐ oui ☐ non
- Comprend les consignes simples (chercher un objet connu, etc.) ☐ oui ☐ non
- Dit spontanément cinq mots (maman, dodo, papa, tiens, encore, etc.) ☐ oui ☐ non

Socialisation

- Est capable d'exprimer un refus (dit « non », secoue la tête, repousse de la main) ☐ oui ☐ non
- Montre avec le doigt ce qui l'intéresse pour attirer l'attention de l'adulte ☐ oui ☐ non

5) Questionnaire : développement à l'âge de 24 mois

Motricité globale, contrôle postural et locomotion

- Court avec des mouvements coordonnés des bras ☐ oui ☐ non
- Monte les escaliers marche par marche (seul ou avec aide) ☐ oui ☐ non
- Shote dans un ballon (après démonstration) ☐ oui ☐ non

Motricité fine (cognition)

- Empile cinq cubes (sur modèle) ☐ oui ☐ non
- Utilise seul la cuillère (même si peu efficace) ☐ oui ☐ non
- Encastre des formes géométriques simples ☐ oui ☐ non

Langage oral

- Dit spontanément plus de dix mots usuels ☐ oui ☐ non
- Associe deux mots (bébé dodo, maman partie) ☐ oui ☐ non

Socialisation

- Participe à des jeux de faire semblant, d'imitation (dînette, garage) ☐ oui ☐ non
- S'intéresse aux autres enfants (crèche, fratrie, etc.) ☐ oui ☐ non

6) Questionnaire : développement à l'âge de 3 ans

Motricité globale, contrôle postural et locomotion

- Monte l'escalier seul en alternant les pieds (avec la rampe) ☐ oui ☐ non
- Saute d'une marche ☐ oui ☐ non

Motricité fine (cognition)

- Empile huit cubes (sur modèle) ☐ oui ☐ non
- Copie un cercle sur modèle visuel (non dessiné devant lui) ☐ oui ☐ non
- Enfile seul un vêtement (bonnet, pantalon, tee-shirt) ☐ oui ☐ non

Langage oral

- Dit des phrases de trois mots (avec sujet et verbe, objet) ☐ oui ☐ non
- Utilise son prénom ou le « je » quand il parle de lui ☐ oui ☐ non
- Comprend une consigne orale simple (sans geste de l'adulte) ☐ oui ☐ non

Socialisation

- Prend plaisir à jouer avec des enfants de son âge ☐ oui ☐ non
- Sait prendre son tour dans un jeu à deux ou à plusieurs ☐ oui ☐ non

7) Questionnaire : développement à l'âge de 4 ans

Motricité globale, contrôle postural et locomotion

- Saute à pieds joints (au minimum sur place) ☐ oui ☐ non
- Monte les marches non tenu et en alternant ☐ oui ☐ non
- Lance un ballon de façon dirigée ☐ oui ☐ non
- Sait pédaler (tricycle ou vélo avec stabilisateur) ☐ oui ☐ non

Motricité fine et praxies

- Dessine un bonhomme têtard  ☐ oui ☐ non
- Copie une croix orientée selon le modèle   (non dessiné devant lui) ☐ oui ☐ non
- Fait un pont avec trois cubes (sur démonstration) ☐ oui ☐ non
- Enfile son manteau tout seul ☐ oui ☐ non

Langage oral

- Utilise le « je » pour se désigner (ou équivalent dans sa langue natale) ☐ oui ☐ non
- A un langage intelligible par une personne étrangère à la famille ☐ oui ☐ non
- Conjugue des verbes au présent ☐ oui ☐ non
- Pose la question « Pourquoi ? » ☐ oui ☐ non
- Peut répondre à des consignes avec deux variables pour retrouver des objets absents (va chercher ton manteau dans ta chambre) ☐ oui ☐ non

Cognition

- A des jeux imaginatifs avec des scénarios ☐ oui ☐ non
- Compte (dénombre) quatre objets ☐ oui ☐ non
- Sait trier des objets par catégories (couleurs, formes, etc.) ☐ oui ☐ non

Socialisation

- Accepte de participer à une activité en groupe ☐ oui ☐ non
- Cherche à jouer ou interagir avec des enfants de son âge ☐ oui ☐ non

8) Questionnaire : développement à l'âge de 5 ans

Motricité globale, contrôle postural et locomotion

- Tient en équilibre sur un pied au moins cinq secondes sans appui ☐ oui ☐ non
- Marche sur une ligne (en mettant un pied devant l'autre) ☐ oui ☐ non
- Attrape un ballon avec les mains ☐ oui ☐ non

Motricité fine et praxies

- Dessine un bonhomme en deux à quatre parties (au moins deux ovoïdes) ☐ oui ☐ non
- Copie son prénom en lettres majuscules (sur modèle) ☐ oui ☐ non
- Copie un carré (avec quatre coins distincts) ☐ oui ☐ non

Langage oral

- Fait des phrases de six mots avec une grammaire correcte ☐ oui ☐ non
- Comprend des éléments de topologie (dans/sur/derrière) ☐ oui ☐ non
- Nomme au moins trois couleurs ☐ oui ☐ non

Cognition

- Décrit une scène sur une image (personnages, objets, actions) ☐ oui ☐ non
- Compte jusqu'à dix (comptine numérique) ☐ oui ☐ non

Socialisation

- Connaît les prénoms de plusieurs de ses camarades ☐ oui ☐ non
- Participe à des jeux collectifs en respectant les règles ☐ oui ☐ non

9) Questionnaire : développement à l'âge de 6 ans

Motricité globale, contrôle postural et locomotion

- Saute à cloche pied trois à cinq fois (sur place ou en avançant) ☐ oui ☐ non
- Court de manière fluide et sait s'arrêter net ☐ oui ☐ non
- Marche sur les pointes et les talons ☐ oui ☐ non

Motricité fine et praxies

- Ferme seul son vêtement (boutons ou fermeture éclair) ☐ oui ☐ non
- Touche avec son pouce chacun des doigts de la même main après démonstration ☐ oui ☐ non
- Copie un triangle ☐ oui ☐ non
- Se lave et/ou s'essuie les mains sans assistance ☐ oui ☐ non

Langage oral

- Peut raconter une petite histoire de manière structurée (avec début, milieu et fin)(exemple : histoire qu'on lui a lu, dessin animé qu'il a vu, événement qui lui est arrivé ... éventuellement suggéré par les parents) ☐ oui ☐ non
- Peut dialoguer en respectant le tour de parole (par exemple sur un sujet qui l'intéresse) ☐ oui ☐ non
- S'exprime avec des phrases construites (grammaticalement correctes) ☐ oui ☐ non

Cognition

- Dénombre dix objets présentés (crayons, jetons, etc.) ☐ oui ☐ non
- Peut répéter dans l'ordre trois chiffres non sériés (5, 2, 9) ☐ oui ☐ non
- Reconnaît tous les chiffres (de 0 à 9) ☐ oui ☐ non
- Maintient son attention environ dix minutes sur une activité qui l'intéresse, sans recadrage ☐ oui ☐ non

Socialisation

- Reconnaît l'état émotionnel d'autrui et réagit de manière ajustée (sait consoler son/sa camarade) ☐ oui ☐ non

Appendix 4: Maternity level

Maternity level is defined according to pediatric hospitalization facilities (36).

Type I maternity units have only an obstetric unit. They ensure the care, with their mothers, of newborns suffering from non-serious conditions and not requiring hospitalization in a neonatology unit.

Type II maternity units also have a specialized care unit for at-risk newborns and those whose condition has deteriorated after birth. They take care of newborns from 32 WA and weighing more than 1500 grams, in the absence of fetal diseases.

Type III maternity hospitals also have an intensive care unit and a neonatal resuscitation unit for the monitoring and specialized care of newborns in serious distress or at vital risk.

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat

D.E.S. de pédiatrie

Présentée et Soutenue le 19 octobre 2021

Dépôt de sujet de thèse, proposition de jury,

NOM : REYNIER

Prénoms : Orianne, Sandrine

Directeur de Thèse : Dr LEFORT Bruno

Titre de la Thèse : *ETUDE DEMAM : DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DES ENFANTS AGES DE 10 ANS ET MOINS, NES D'UNE MERE AYANT UNE CARDIOPATHIE CONGENITALE*

JURY¹

Président : Professeur émérite Alain CHANTEPIE, Pédiatrie, Faculté de Médecine - Tours

Membres : Docteur Bruno LEFORT, Pédiatrie, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Fanny DION, Cardiologie, PH, CHU - Tours

Docteur Géraldine FAVRAIS, Pédiatrie, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Magalie LADOUCEUR, Cardiologie, PH, CHU - Paris

Avis du Directeur de Thèse
À Tours, le 6/3/2021
Signature



Avis du Directeur de l'U.F.R. Tours
à Tours, le 9.9.20
Signature



PAGE DE SIGNATURES

Vu, le Directeur de Thèse

4/10/2021 .

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'P' shape with a long horizontal stroke extending to the left and a loop at the bottom.

Vu, le Doyen De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

RESUME

Orianne REYNIER

50 pages – 5 tableaux

Contexte. Les cardiopathies congénitales sont susceptibles d'entraîner un défaut de vascularisation placentaire, et peuvent ainsi affecter le développement psychomoteur dès la vie fœtale. Il n'existe actuellement aucune donnée concernant le développement neurologique des enfants nés d'une mère ayant une cardiopathie congénitale (CC).

Méthodes. Les caractéristiques de chaque grossesse, naissance et période néonatale ont été collectées. Les éléments du développement psychomoteur précoce, le recours à des professionnels de rééducation (orthophoniste, kinésithérapeute), et ceux de la scolarité ont été recueillis rétrospectivement chez des enfants âgés de 10 ans et moins, nés de mères ayant une cardiopathie congénitale et suivies dans 5 centres français de référence. Ces données ont été comparées à celles d'une population témoin, d'enfant de même âge consultant dans 2 services d'urgence de traumatologie pédiatrique. Les enfants de moins de 7 ans ont été évalués prospectivement par la réalisation d'un test de dépistage, proposé par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour repérer un développement inhabituel.

Résultats. Cent vingt-trois enfants nés de 87 mères CC et 132 enfants contrôles nés de 126 mères sans CC ont été inclus. Les enfants de mères CC étaient nés plus tôt ($37,9 \pm 2,6$ vs $39,3 \pm 1,6$ SA, $p < 0.001$) et avaient un taux de prématurité plus élevé ($18,7$ vs $6,1$ %, $p < 0.01$). Leur poids de naissance était plus faible (2910 ± 646 vs 3350 ± 513 g, $p < 0.001$), de même que la taille de naissance ($47,9 \pm 3,6$ vs $49,8 \pm 2,3$ cm, $p < 0.001$), et le périmètre crânien ($33,5 \pm 2,4$ vs $34,4 \pm 1,5$ cm, $p < 0.001$). Le score APGAR à 1 minute était inférieur ($8,6 \pm 2,3$ vs $9,3 \pm 1,5$, $p < 0.01$), ainsi que le périmètre crânien à 9 mois ($44,8 \pm 1,4$ vs $45,4 \pm 1,4$ cm, $p < 0.01$). Il n'y avait pas de différence pour l'âge de la marche, le développement psychomoteur précoce et le périmètre crânien à 24 mois, ainsi que la scolarité, la prise en charge orthophonique ou par kinésithérapeute. Le questionnaire HAS a suspecté un développement inhabituel chez 7,1 % des enfants nés de mères CC et 10,6 % des enfants témoins (NS).

Conclusion. En dépit d'une prématurité accrue, de biométries de naissance et d'un score APGAR plus faibles, les enfants nés de mères CC ne semblent pas présenter de développement psychomoteur inhabituel dans notre étude.

Mots clés : *développement psychomoteur, troubles du neurodéveloppement, cardiopathie congénitale, enfant*

Jury

Président du Jury : Professeur Alain CHANTEPIE

Directeur de thèse : Docteur Bruno LEFORT

Membres du Jury : Docteurs Fanny DION, Géraldine FAVRAIS, Magalie LADOUCEUR

Date de soutenance : 19 octobre 2021