

Université de Montréal

**Trajectoire développementale et fonctionnement cérébral
des enfants présentant une cardiopathie congénitale complexe**

par Solène Fourdain

Département de Psychologie

Faculté des Arts et Sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de
Philosophæ Doctor (Ph.D.) en Psychologie – Recherche et Intervention,
option Neuropsychologie Clinique

Décembre 2021

© Solène Fourdain, 2021

Université de Montréal

Département de Psychologie, Faculté des Arts et Sciences

Cette thèse intitulée

**Trajectoire développementale et fonctionnement cérébral
des enfants présentant une cardiopathie congénitale complexe**

Présentée par

Solène Fourdain

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Hugo Théoret

Président-rapporteur

Anne Gallagher

Directeur de recherche

Miriam Beauchamp

Membre du jury

Marie Brossard-Racine

Examinatrice externe

Résumé

Les cardiopathies congénitales, c'est-à-dire les anomalies de la structure du cœur ou des vaisseaux sanguins, constituent les malformations les plus fréquentes à la naissance. Considérant la prévalence des altérations cérébrales, des retards de développement et des déficits cognitifs qui leur sont associés, les cardiopathies congénitales sont reconnues comme une problématique de santé publique. Plusieurs questions méritent d'être étudiées pour mieux comprendre les conséquences neurodéveloppementales de ces malformations et identifier les mécanismes d'action qui en sont à l'origine. Dans ce contexte, la présente thèse vise à documenter le fonctionnement cérébral et le développement moteur et langagier des enfants présentant une cardiopathie congénitale complexe, ainsi qu'à identifier des facteurs de prévention et des pistes d'intervention pour améliorer leur pronostic neurodéveloppemental.

Cette thèse est composée d'une revue de littérature et de quatre études empiriques. Le premier article avait pour objectif de recenser les principales données scientifiques disponibles dans la littérature, afin d'obtenir une vision intégrée des fonctions cognitives potentiellement affectées dans cette population et des facteurs qui en augmentent le risque. Le deuxième article visait à documenter les patrons de connectivité fonctionnelle des nourrissons de quatre mois ayant subi une chirurgie cardiaque correctrice, à l'aide de la spectroscopie proche infrarouge. Nos données de neuroimagerie révèlent une connectivité inférieure chez les participants avec malformation cardiaque comparativement aux contrôles, ce qui suggère la présence d'altérations du fonctionnement cérébral après la chirurgie cardiaque. Par ailleurs, nos résultats nous amènent à supposer que les régions frontales présenteraient un risque accru de dysfonctionnement, tandis que la connectivité fonctionnelle entre les régions temporales pourrait être préservée. L'objectif du troisième article était de décrire le développement de la motricité globale entre 4 et 24 mois dans cette population. Nos

données révèlent une augmentation significative des performances motrices avec l'âge, et ce, particulièrement pour le groupe d'enfants ayant bénéficié d'interventions régulières en physiothérapie. Ceci suggère que l'intervention motrice pourrait améliorer le développement de la motricité globale chez les enfants à risque de retard moteur. Le quatrième article visait à décrire le développement du langage, entre 12 et 24 mois, chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale complexe et à explorer les associations entre les habiletés de communication précoces et les capacités langagières futures. Les résultats de cette étude suggèrent une vulnérabilité spécifique des habiletés langagières expressives, comparativement aux compétences réceptives, et indiquent que les habiletés de communication gestuelle à 12 mois constituent un fort prédicteur du développement langagier futur. Enfin, le cinquième article avait pour objectif d'évaluer l'impact d'un programme développemental sur le fonctionnement moteur, cognitif et comportemental des enfants avec malformation cardiaque âgés de trois ans. Les résultats de cette étude suggèrent, pour la première fois, les potentiels bénéfiques d'un tel programme sur le développement du vocabulaire réceptif et des compétences visuoconstructives.

Ensemble, les résultats de cette thèse contribuent aux connaissances scientifiques sur le neurodéveloppement des enfants présentant une cardiopathie congénitale. Nos travaux permettent, en effet, de mieux comprendre le développement cognitif, moteur et langagier de ces enfants et fournissent des pistes concrètes pour une meilleure prévention des difficultés langagières et motrices dans cette population. Par ailleurs, ils soulignent la pertinence des études de neuroimagerie fonctionnelle pour comprendre les mécanismes d'action à l'origine de ces conséquences neurodéveloppementales, et ainsi, favoriser le développement de ces enfants.

Mots clés : cardiopathie congénitale ; neurodéveloppement ; trajectoire développementale ; connectivité fonctionnelle ; neuroimagerie ; spectroscopie proche infrarouge ; intervention précoce.

Abstract

Congenital heart disease, defined as a problem that affects the structure of the heart, constitutes the world's most common birth defect. Given the prevalence of brain abnormalities, developmental delays and cognitive impairments associated with these defects, congenital heart diseases are recognized as a public health issue. Several questions remain to be investigated for a better understanding of the resulting neurodevelopmental complications, and to identify its specific mechanisms of action. This thesis aims to document the brain function and the development of motor and language skills of young children with complex congenital heart disease, and to identify preventive factors and avenues of intervention to improve their neurodevelopmental issue.

This thesis includes a literature review and four empirical studies. The first article aimed to review the current knowledge, to get an overall view of cognitive disabilities that result from a congenital heart disease and the clinical factors that increase this risk. The goal of the second article was to investigate brain functional connectivity in 4-month-old infants with repaired congenital heart disease, using near-infrared spectroscopy. This neuroimaging study reveals reduced connectivity strength in infants with congenital heart disease compared to healthy controls, which suggests that alterations of brain functional connectivity persist after corrective cardiac surgery. Furthermore, our data lead us to hypothesize that functional connectivity in homologous temporal regions might be preserved in patients with congenital heart defect, while connectivity involving frontal regions might be at increased risk for dysfunction. The third study aimed to document the gross motor development in children with complex congenital heart disease aged 4 to 24 months. Our data revealed an increase in gross motor scores with age, and this, particularly for children who received regular motor intervention sessions. These results suggest that physical therapy may help to improve gross motor skills in children at risk of motor delay. The aim of the fourth article was to describe the language

development, from 12 to 24 months of age, in children born with a heart disease, and to explore the relationship between early language performances and future language skills. The results of this study suggest that language impairments prominently affect expressive skills, rather than receptive skills, and indicate that early communicative gestures constitute a strong predictor of later language skills. Finally, the goal of the fifth article was to assess the impacts of a neurocardiac developmental follow-up program on motor, cognitive and behavioral functioning of 3-year-old children with congenital heart defect. This study suggests, for the first time, the potential benefits of such program on language receptive and visuospatial skills.

This thesis significantly contributes to the scientific knowledge on neurodevelopment of children born with a congenital heart disease. The results of our studies allow a better description of the cognitive, motor and language development in this population, and provide interesting avenues for a better prevention of language and motor impairments. Furthermore, these results underline the relevance of functional neuroimaging studies for the understanding of mechanisms that result in neurodevelopmental disabilities and, therefore, the improvement of these children's development.

Keywords: congenital heart disease; neurodevelopment; developmental trajectory; brain functional connectivity; neuroimaging; near-infrared spectroscopy; early intervention.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	xi
Liste des sigles	xii
Liste des abréviations	xv
Remerciements	xvi
Introduction générale	1
Chapitre I – Contexte théorique.....	4
1. Informations générales sur les cardiopathies congénitales	5
1.1. Définition et classification.....	5
1.2. Données épidémiologiques.....	8
1.3. Facteurs étiologiques	9
2. Complications cérébrales associées à la cardiopathie congénitale	13
2.1. Mécanismes neuropathologiques.....	13
2.1.1. <i>Facteurs hémodynamiques et génétiques</i>	13
2.1.2. <i>Encéphalopathie de la cardiopathie congénitale</i>	15
2.3. Anomalies cérébrales en période périnatale et périopératoire.....	17
2.3.1. <i>Lésions neurologiques acquises</i>	17
2.3.2. <i>Altération du développement cérébral</i>	18

2.4. Microstructure et organisation topologique de matière blanche	20
2.4.1. <i>Maturation de la microstructure de la matière blanche</i>	20
2.4.2. <i>Organisation topologique des réseaux de matière blanche</i>	23
2.5. Organisation fonctionnelle des réseaux cérébraux	24
2.6. Anomalies cérébrales à long terme et association avec le fonctionnement cognitif	26
3. Comorbidités neurodéveloppementales et conséquences socioaffectives	29
3.1. Retards développementaux et atteintes cognitives	29
3.2. Impacts fonctionnels et socioaffectifs de la cardiopathie congénitale	33
3.2.1. <i>Portrait comportemental et socioaffectif</i>	33
3.2.2. <i>Conséquences à long terme et utilisation de services spécialisés</i>	34
4. Prise en charge clinique préconisée	36
4.1. Lignes directrices et recommandations	36
4.2. Instauration de programmes de suivi développemental	39
Chapitre II – Position du problème et objectifs de recherche	43
1. Position du problème et objectif général de la thèse	44
2. Objectifs spécifiques des articles	44
Chapitre III – Recension de la littérature	48
Article 1 – Cardiopathies congénitales : physiopathologie, facteurs de risque et profils neuropsychologiques	49
Chapitre IV – Connectivité fonctionnelle après la chirurgie cardiaque réparatrice	79
Article 2 - Functional brain connectivity after corrective cardiac surgery for critical congenital heart disease: a near-infrared spectroscopy (NIRS) study	80
Chapitre V – Trajectoire développementale de la motricité et du langage	117

Article 3 - Gross motor development of children with congenital heart disease receiving early systematic surveillance and individualized intervention: brief report.....	118
Article 4 - Language development in children with congenital heart disease aged 12-24 months	139
Chapitre VI – Impacts d’un suivi clinique standardisé sur le développement	166
Article 5 - Impacts of an interdisciplinary developmental follow-up program on neurodevelopment in congenital heart disease: the CINC study.....	167
Chapitre VII - Discussion.....	204
1. Résumé des objectifs et principaux résultats.....	205
1.1. Revue des connaissances sur le neurodéveloppement.....	205
1.2. Altération de l’organisation cérébrale fonctionnelle après la chirurgie cardiaque.....	206
1.3. Trajectoire développementale des habiletés de motricité globale.....	206
1.4. Trajectoire développementale des compétences langagières	207
1.5. Impacts d’un suivi clinique standardisé sur le neurodéveloppement	209
2. Intégration théorique et clinique des résultats.....	209
2.1. Réseaux frontaux et difficultés exécutives	209
2.2. Réseaux neuronaux présentant une connectivité augmentée.....	212
2.3. Lésions neurologiques et anomalies du développement cérébral.....	215
2.4. Trajectoire développementale	218
2.5. Identification de facteurs de risque.....	220
2.6. Recommandations quant à la prise en charge.....	222
3. Considérations méthodologiques.....	224
3.1. Hétérogénéité de la population clinique étudiée	224

3.2. Bénéfices du suivi développemental	227
3.3. Apport de l'imagerie cérébrale fonctionnelle.....	225
4. Forces et limites de la thèse	229
4.1. Retombées cliniques concrètes.....	229
4.2. Devis longitudinaux rétrospectifs.....	231
4.3. Étude transversale.....	233
4.4. Étude de spectroscopie proche infrarouge.....	233
5. Directions futures.....	234
Conclusion générale	237
Bibliographie	238
Annexes	i
Chapter 17: Neuropsychologic assessment	ii

Liste des tableaux

Article 2

Table 1. Clinical and demographic characteristics of participants.....	113
---	-----

Article 3

Table 1. Clinical and demographical characteristics of infants with congenital heart disease	136
---	-----

Table 2. Gross motor outcomes of infants with congenital heart disease	137
---	-----

Article 4

Table 1. Participants characteristics	162
--	-----

Table 2. Mean standard scores, mean and median percentile ranks, number and percentage of participants performing 1 and 2 SD below average at each time-point	163
--	-----

Table 3. Pearson bivariate correlation matrix between language scores.....	164
---	-----

Table 4. Results of multiple regression analyses between 12- and 24-months language scores	165
--	-----

Article 5

Table 1. Clinical and demographical characteristics of infants with CHD	201
--	-----

Table 2. Participants' characteristics relating to the use of remedial services	202
--	-----

Table 3. Neurodevelopmental outcome of children with CHD	203
---	-----

Annexe 1

Table 1. Main indications for a pediatric neuropsychological assessment	xxxii
Table 2. Information that contributes to the planning of the neuropsychological assessment.....	xxxiii
Table 3. Sources of information for the case history	xxxiv
Table 4. Cognitive functions commonly evaluated in a neuropsychological assessment.....	xxxv

Liste des figures

Contexte théorique

Figure 1. Anatomie de trois types de cardiopathies congénitales. 7

Article 2

Figure 1. fNIRS cap and optode settings 112

Figure 2. Patterns of functional connectivity in infants with CHD and healthy controls 115

Figure 3. Circular graphs showing nominally significant differences ($p < 0.05$, uncorrected) in functional connectivity between groups 116

Article 3

Figure 1. Developmental gross motor trajectory and timeline of standardized motor assessments and physical therapy. 138

Article 5

Figure 1. Timeline of developmental screening and evaluations from 4 to 42 months of age at the CHU Sainte-Justine *Clinique d'Investigation Neurocardiaque* (CINC) 199

Figure 2. Timeline of participants' births (plain lines) and assessments (dotted lines) for the *Historical Control Group* and the *Surveillance Group* 200

Liste des sigles

22q11 : *22q11 deletion spectrum, DiGeorges syndrome*

AAP : *American Academy of Pediatrics*

AHA : *American Heart Association*

AIMS : *Alberta Infant Motor Scales*

ANOVA : *Analyse de variance / Analysis of variance*

APOE : *gène codant l'apolipoprotéine E*

APOE2 : *allèle 2 du gène codant l'apolipoprotéine E*

BASC-2 : *Behavior Assessment System for Children, Second Edition*

Bayley-III : *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition*

Bayley-III/GM : *Gross Motor section of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third edition*

CC : *cardiopathie congénitale*

CC : *Cross-clamp*

CHD : *congenital heart disease*

CHU : *Centre Hospitalier Universitaire*

CINC : *Clinique d'investigation Neurocardiaque*

CNOC : *Cardiac neurodevelopmental outcome collaborative*

CPB : *Cardiopulmonary bypass*

DHCA : *Deep hypothermic circulatory arrest*

FDR : *False discovery rate*

fNIRS : *Functional near-infrared spectroscopy*

HbO : *Oxyhemoglobin*

HbR : *Deoxyhemoglobin*

IQR : *Interquartile range*

IRM : *Imagerie par résonance magnétique*

M-ABC-2 : *Movement ABC, Second Edition*

MANOVA : *Multivariate analysis of variance*

MBCDI : *MacArthur-Bates Communicative Development Inventories*

MSC : *Magnitude square coherence*

NEPSY : *NeuroPSYchological Assessment*

NIRS : *Near infrared spectroscopy*

PDMS-2 : *Peabody Developmental Motor Scale, Second Edition*

PICU : *Pediatric intensive care unit*

QI : *Quotient intellectuel*

RACHS-1 : *Risk adjustment in congenital heart surgery method*

SD : *Standard deviation*

SES : *Socioeconomic status*

SPSS : *Statistical Package for the Social Sciences*

SPM : *Statistical Parametric Mapping*

TDAH : *Trouble du déficit de l'attention/hyperactivité*

TGA : *Transposition of the great arteries*

TGV : *Transposition des gros vaisseaux*

TSA : *Trouble du spectre de l'autisme*

WPPSI-R : *Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Revised*

WPPSI-III : *Weschler Intelligence Scale for Children, Third Edition*

WPPSI-IV : *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition*

WISC-III : *Wechsler Intelligence Scale for Children, Third Edition*

WISC-IV : *Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition*

Liste des abréviations

et al. : et alii (et collègues / *and colleagues*)

e.g. : exempli gratia (*for example*)

i.e. : id est (*namely*)

Mdn: *Median*

n.s. : non-significatif / *not significant*

Remerciements

Me voici donc arrivée à l'aboutissement de ce long projet ! Au moment d'écrire les dernières lignes de cette thèse, mes pensées se tournent vers toutes les personnes exceptionnelles que j'ai côtoyées et avec qui j'ai eu l'immense chance de collaborer durant ces années.

En premier lieu, je tiens à remercier chaleureusement ma directrice de recherche, Anne Gallagher. Anne, merci pour la confiance que tu m'as accordée dès les premières minutes de notre relation. Merci d'avoir cru en moi lorsque je doutais, de m'avoir encouragée lorsque tu me savais capable de me dépasser. Merci de m'avoir accueillie dans ton laboratoire et de m'avoir offert une place pour grandir à tes côtés. Ces années de recherche n'auraient pas été aussi belles sans ta bienveillance et ton enthousiasme. Je remercie également Catherine-Marie Vanasse qui m'a co-supervisée pendant les premières années de mon doctorat. Catherine, merci pour tes encouragements constants. Par tes commentaires et tes réflexions, tu m'as enseigné à exprimer, dans mes projets de recherche, la clinicienne que je suis.

J'aimerais remercier du fond du cœur tous les membres de la Clinique d'investigation neurocardiaque du CHU Sainte-Justine. Je suis extrêmement reconnaissante d'avoir pu faire partie de cette équipe et d'avoir contribué aux projets de recherche qui y sont développés. Je garderai pour toujours une profonde admiration pour la collaboration interdisciplinaire que vous avez réussi à mettre en place et le dévouement dont vous faites tous preuve pour vos patients. Merci plus particulièrement à Amélie Doussau, Karine Gagnon, Lynn Dagenais, Julien Harvey, Marie-Claude Vinay, Émilie Presutto, Joëlle Prud'homme, Lionel Carmant, Nancy Poirier, Laurence Beaulieu-Genest et Béatrice Desnous, j'ai énormément appris à vos côtés. Un immense merci à toi, Amélie. Tu es d'une bienveillance et d'une curiosité exceptionnelles, c'était un plaisir de travailler avec toi. Je remercie également mes collaborateurs de recherche, Marie-Noëlle Simard, Mathieu Dehaes,

Eduardo Martínez-Montes et Natacha Trudeau, pour leurs commentaires constructifs qui m'ont aidée à avancer. Enfin, j'ai une pensée pour Ala Birca qui, je crois, aurait été intéressée par les idées discutées dans cette thèse.

Bien évidemment, je remercie toutes les familles qui ont accepté de participer à mes projets de recherche. La résilience dont font preuve les enfants avec cardiopathie congénitale et leur famille est une source constante de motivation et d'admiration. Par mes projets de recherche, j'espère sincèrement avoir pu apporter une contribution, aussi petite soit-elle, aux connaissances scientifiques et cliniques qui amélioreront le développement de ces enfants.

Je tiens à remercier tous les superviseurs cliniques avec qui j'ai eu la chance de travailler durant mes stages et mes internats. Merci d'avoir partagé avec moi une partie de votre savoir-faire et de votre savoir-être, et de m'avoir guidée pour me permettre de me développer en tant que clinicienne. J'adresse un remerciement spécial à Nadia Lessard. Nadia, merci pour la confiance que tu m'accordes et pour les connaissances et les compétences que j'ai acquises à tes côtés. Tu as frayé le chemin pour que je devienne la clinicienne que j'ai toujours rêvé d'être.

Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler au Laboratoire d'imagerie optique en neurodéveloppement. Merci à Julie et Phetsamone pour leur aide avec les analyses, mais également pour leur patience et leur amitié. Merci à Alejandra, Emmanuelle, Isabelle, Kassandra, Kathya, Laura, Natacha et Sarah, pour les bons moments que nous avons partagés et le soutien que nous nous sommes apporté. Sarah, merci d'avoir travaillé avec moi sur ce beau projet de recherche. Laura, merci pour ta spontanéité, ton authenticité et ta générosité, tu as été d'un grand support tout au long de mon parcours. Isabelle, j'ai une pensée particulière pour toi et pour le chemin que nous avons parcouru ensemble dans cette épreuve qu'est la rédaction de la thèse. Merci pour ton

soutien, ton écoute et ta sensibilité, j'espère que nous conserverons l'amitié qui s'est développée entre nous ces derniers temps.

J'aimerais remercier chaleureusement les membres de ma cohorte, ainsi que toutes les personnes que j'ai rencontrées durant ces années d'université. Merci à vous, Kathya et Emmanuelle, pour les fous rires et les confidences. Merci à toi, Catherine, pour nos discussions cliniques passionnantes et pour ta bonne humeur à toute épreuve. Merci tout particulièrement pour ton soutien et tes encouragements ces derniers mois.

Merci infiniment à mes amies de toujours, Léa, Clotilde et Zoé, qui m'ont épaulée pendant toutes ces années. Merci d'avoir toujours accueilli mes doutes et mes insécurités avec bienveillance, de m'avoir remotivée lorsque j'en avais besoin et d'être toujours à mes côtés malgré la distance. Les souvenirs de nos voyages ensemble me rappellent à quel point vous êtes importantes dans ma vie. Je vous aime d'amour les filles, je suis chanceuse d'avoir des amies comme vous et je donnerai tout pour vous avoir au quotidien auprès de moi. À ma filleule, Madeleine, sache que tu me combles de bonheur par le simple fait d'être dans ma vie et que c'est un immense bonheur de te voir grandir. Enfin, merci à Diane, Vincent et maintenant Noé pour leur présence et leur amitié depuis des années.

Mes derniers remerciements vont à deux personnes sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Ma petite maman, merci pour ton amour inconditionnel et pour ton support. Tu es une femme forte et courageuse, et je te remercie de m'avoir appris à me dépasser pour atteindre mes objectifs. Enfin, je voudrais remercier mon amoureux, Etienne. Merci infiniment pour ta patience et ton soutien inconditionnel, particulièrement durant ces derniers mois qui n'ont pas été faciles. Merci de m'encourager, de me guider et de me faire rire chaque jour. Merci de toujours croire en moi, tu as été le repère qui m'a permis d'avancer et d'arriver au bout de cette thèse. Je t'aime infiniment, à tes côtés je suis la meilleure version de moi-même.

Introduction générale

Les cardiopathies congénitales, définies comme les malformations du cœur ou des vaisseaux sanguins survenant au cours du développement fœtal, constituent les anomalies congénitales les plus fréquentes à la naissance (Irvine, Luo, & León, 2015; Liu et al., 2019; Van Der Linde et al., 2011) Irvine, Luo, & León, 2015 ; Liu et al., 2019 ; Van Der Linde et al., 2011). Grâce aux avancées médicales et technologiques en matière de dépistage et de traitement, le taux de survie des enfants présentant une lésion cardiaque isolée a considérablement augmenté durant les dernières décennies (Mandalenakis et al., 2020; Wu, He, & Shao, 2020). Néanmoins, ces malformations demeurent l'une des plus importantes causes de morbidité infantile, ainsi qu'un facteur majeur d'invalidité durant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte (Agence de la santé publique du Canada, 2013). Chez les nouveau-nés avec malformation cardiaque, la littérature documente de fréquentes lésions cérébrales acquises, ainsi que des anomalies dans le développement des structures cérébrales (Miller et al., 2007; Peyvandi, Latal, Miller, & Mcquillen, 2019). À long terme, il est estimé que près de la moitié des patients avec malformation cardiaque présenterait des comorbidités non cardiaques, et ce, affectant potentiellement tous les domaines développementaux et toutes les sphères cognitives (Hövels-Gürich, Seghaye, et al., 2002; Khalil et al., 2014; Latal, 2016; Marino et al., 2012). Par ailleurs, des difficultés comportementales et socioaffectives sont fréquemment relevées, depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte (Abda et al., 2019; Demaso et al., 2017). Ensemble, ces comorbidités sont susceptibles d'altérer le fonctionnement de ces patients dans plusieurs domaines de la vie quotidienne, notamment les apprentissages, les relations sociales et l'employabilité, et, à terme, nuisent à la qualité de vie des individus et de leur famille (Hövels-Gürich, Konrad, et al., 2002; Limperopoulos et al., 2001; Mellion et al., 2014).

La littérature des dernières décennies a mené à l'obtention d'un portrait global du pronostic neurodéveloppemental et psychologique dans cette population très hétérogène, et a permis de faire ressortir plusieurs lacunes qui méritent d'être comblées. Il apparaît, par exemple, essentiel de mieux comprendre la trajectoire neurodéveloppementale de ces patients, et ce, dans le but de favoriser la prévention des complications non cardiaques et d'identifier des cibles d'intervention spécifiques pour améliorer ce pronostic neurodéveloppemental. Par ailleurs, il convient de poursuivre les travaux visant à mieux saisir la cascade de mécanismes à l'origine des retards développementaux et des atteintes cognitives dans cette population, notamment à travers la recherche utilisant des données de neuroimagerie fonctionnelle. De manière générale, la présente thèse s'inscrit dans cette voie et vise à documenter le développement cérébral et la trajectoire du développement moteur et langagier des enfants présentant une cardiopathie congénitale complexe, ainsi qu'à identifier des facteurs de prévention et des pistes d'intervention pour améliorer leur pronostic neurodéveloppemental.

Cette thèse est composée de sept chapitres. Dans un premier temps, nous présenterons le contexte théorique dans lequel s'inscrivent nos travaux. Nous fournirons ainsi des informations générales pour mieux comprendre les cardiopathies congénitales et leurs effets sur le développement cérébral, cognitif et socioaffectif de l'enfant. Nous aborderons également les récentes recommandations quant à la prise en charge clinique de ces patients. Par la suite, nous présenterons l'objectif général de la thèse, ainsi que les objectifs spécifiques de chacune des études qui la composent. Le troisième chapitre présente une revue de littérature portant sur les retards développementaux et les difficultés cognitives documentées dans cette population, ainsi que sur les facteurs qui en augmentent les risques. Les chapitres suivants regroupent les quatre études empiriques conduites dans le cadre de cette thèse, lesquelles visaient à documenter les patrons de connectivité fonctionnelle des nourrissons ayant subi une chirurgie cardiaque, à décrire la trajectoire

développementale de la motricité globale et du langage et à évaluer les potentiels bénéfiques d'un suivi développemental systématique. Dans le septième chapitre de cette thèse, nous discuterons plus en détail des implications théoriques et cliniques de nos résultats. Ce chapitre abordera également les forces et les limites de nos travaux et présentera certaines avenues qui nous semblent pertinentes et intéressantes pour de futures recherches. Finalement, un chapitre de livre portant sur l'évaluation neuropsychologique figurera en annexe de cette thèse.

Chapitre I – Contexte théorique

1. Informations générales sur les cardiopathies congénitales

1.1. Définition et classification

Les cardiopathies congénitales sont définies comme les malformations de la structure du cœur ou des vaisseaux sanguins présentes dès la naissance (Liu et al., 2019). Elles prennent leur origine durant la période intra-utérine, au moment de la formation des structures cardiaques (Heart & Stroke Foundation of Canada, 2020; About Kids Health, 2009). Il existe plusieurs types de malformations cardiaques, de lésions bénignes sans incidence sur le développement, aux malformations sévères qui requièrent une voire plusieurs chirurgies pour assurer la survie de l'individu, et ce, parfois dès les premiers jours suivant la naissance. Environ 35 lésions cardiaques différentes ont été dénombrées (About Kids Health, 2009), elles peuvent être catégorisées en fonction de leurs conséquences hémodynamiques, de leur sévérité ou de leurs caractéristiques anatomiques. La Figure 1 (page 7) illustre l'anatomie de trois types de cardiopathie congénitale, comparativement à l'anatomie cardiaque normale.

Sur le plan hémodynamique, on distingue les cardiopathies cyanotiques et acyanotiques. Les malformations cyanotiques se caractérisent par un mélange intracardiaque de sang oxygéné et désoxygéné. Il en résulte un phénomène d'hypoxie, c'est-à-dire une réduction de l'apport en oxygène aux différents tissus du corps, ce qui engendre des symptômes de cyanose, soit une coloration bleutée de la peau. Les cardiopathies acyanotiques sont, quant à elles, des lésions cardiaques qui n'altèrent pas la concentration d'oxygène dans le sang, de sorte que les symptômes de cyanose sont peu fréquents.

Les cardiopathies congénitales peuvent également être catégorisées selon leur niveau de sévérité (Hoffman & Kaplan, 2002). Les malformations sévères ou complexes regroupent les lésions cardiaques cyanotiques, telles les hypoplasies du cœur gauche, soit lorsque la partie gauche du cœur

est atrophiée, ou les transpositions des gros vaisseaux, lorsque l'aorte et l'artère pulmonaire sont interverties (voir la Figure 1, page 7 pour une représentation de l'anatomie de ces lésions cardiaques). Certaines malformations acyanotiques figurent également parmi les lésions cardiaques sévères. C'est le cas des coarctations de l'aorte critiques, qui consistent en un rétrécissement de l'aorte susceptible de réduire voire bloquer l'afflux sanguin vers la partie inférieure du corps (voir la Figure 1, page 7), et des communications atrioventriculaires étendues, large ouverture dans la paroi qui sépare les ventricules ou les oreillettes cardiaques (Hoffman & Kaplan, 2002). Ces anomalies cardiaques engendrent une telle altération de la circulation sanguine qu'elles entravent la survie du nouveau-né et nécessitent rapidement une chirurgie correctrice, c'est-à-dire qui permet de rétablir la fonction cardiaque normale, ou palliative, c'est-à-dire qui en atténue les conséquences en attendant de pouvoir procéder à une réparation cardiaque (About Kids Health, 2009). Les cardiopathies dites modérées réfèrent aux malformations qui requièrent des soins spécialisés, incluant des procédures chirurgicales, mais pour lesquels la survie de l'individu n'est pas remise en question à très court-terme. Ce sont notamment les formes complexes de communications interventriculaires et interauriculaires et les anomalies modérées des valves cardiaques (Hoffman & Kaplan, 2002). Enfin, les malformations cardiaques légères sont, la plupart du temps, asymptomatiques en ce sens que le souffle cardiaque engendré n'est généralement pas significatif et que certaines lésions peuvent se résorber naturellement au cours du développement (Hoffman & Kaplan, 2002).

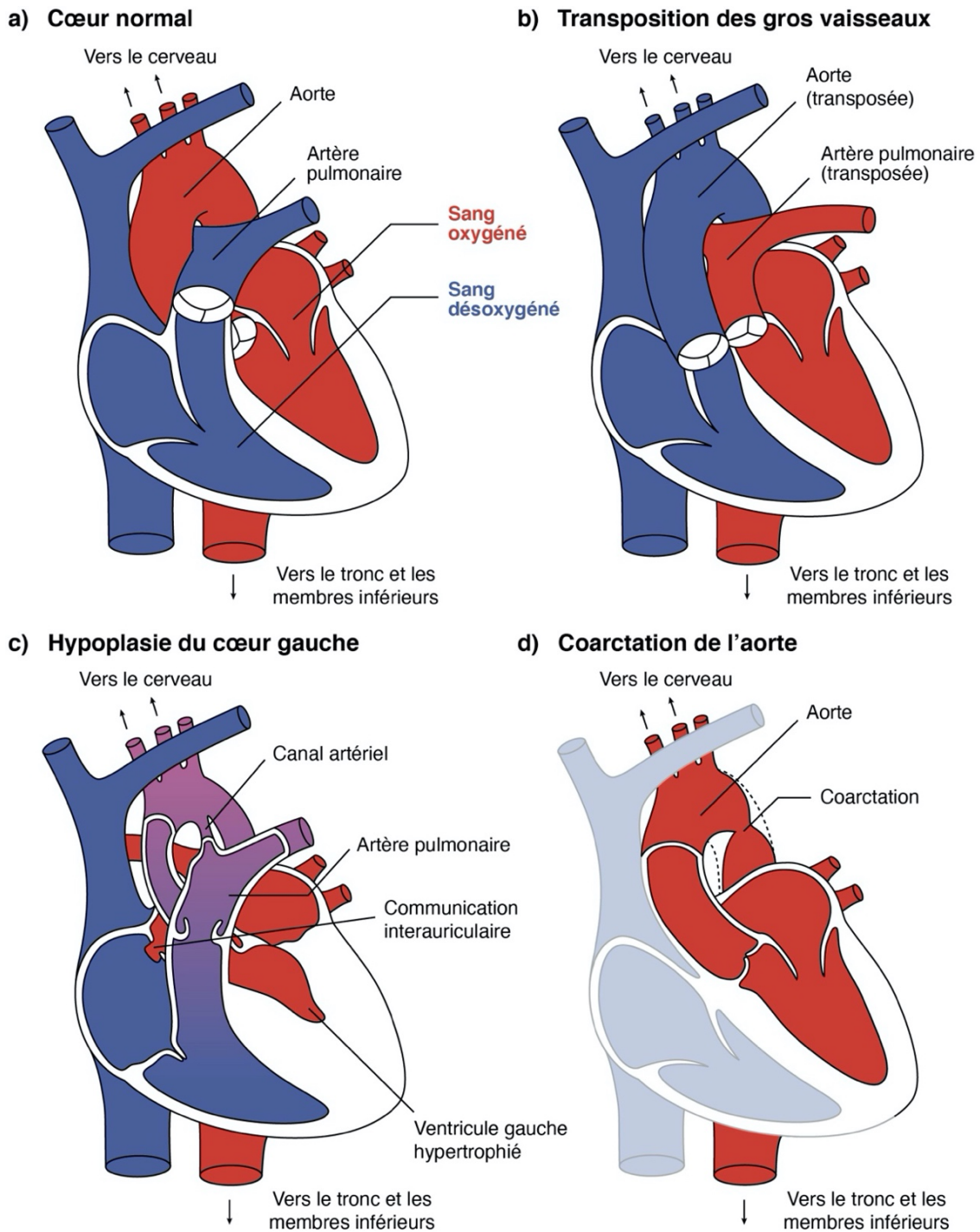


Figure 1. Anatomie de trois types de cardiopathies congénitales.

a) Cœur normal ; b) Transposition des gros vaisseaux : aorte et artère pulmonaires interverties, le cerveau est irrigué par du sang désoxygéné ; c) Hypoplasie du cœur gauche : hypertrophie du cœur gauche qui ne peut pomper le sang oxygéné correctement, présence d'une communication entre les oreillettes et persistance du canal artériel qui permettent au sang oxygéné d'être éjecté vers les circulations systémique et pulmonaire en contournant la circulation gauche, une réduction du débit sanguin persiste ; d) Coarctation de l'aorte : rétrécissement de l'aorte à l'origine d'une réduction voire d'un blocage de l'afflux sanguin descendant et d'une possible diminution du débit cardiaque cérébral. Illustrations originales inspirées du site de la Fondation Mayo.

Finalement, il est possible de catégoriser les cardiopathies congénitales selon leurs caractéristiques anatomiques. Clancy et al. (2000) ont démontré que l'anatomie cardiaque constituait un important prédicteur de la mortalité préopératoire et, ainsi, ont divisé les malformations cardiaques en quatre catégories : classe I, les lésions cardiaques biventriculaires sans obstruction de l'arche aortique ; classe II, les lésions cardiaques biventriculaires avec obstruction de l'arche aortique ; classe III, les lésions cardiaques univentriculaires sans obstruction de l'arche aortique ; classe IV, les lésions cardiaques univentriculaires avec obstruction de l'arche aortique (Clancy et al., 2000). Il sera discuté plus tard dans cette thèse que les caractéristiques anatomiques des cardiopathies congénitales, plus particulièrement la présence ou l'absence d'une obstruction de l'arche aortique, peuvent avoir différentes implications pour le développement cérébral des patients.

1.2. Données épidémiologiques

Actuellement, la prévalence mondiale des cardiopathies congénitales est estimée à 8 naissances sur 1000 (Liu et al., 2019). Elles sont ainsi les malformations les plus fréquentes chez le nouveau-né (Irvine, Luo, & León, 2015 ; Liu et al., 2019 ; Van Der Linde et al., 2011), représentant environ le tiers de l'ensemble des anomalies présentes à la naissance (EUROCAT, 2020). Au Québec et au Canada, respectivement 8,12 et 8,51 nouveau-nés sur 1000 présentent une cardiopathie congénitale (Irvine et al., 2015 ; Marelli et al., 2014). Plus d'un quart de ces malformations cardiaques sont dites critiques ou complexes, c'est-à-dire qu'elles requièrent une ou plusieurs interventions par cathéter ou par chirurgie pour assurer la survie du nourrisson (Oster et al., 2013).

La littérature fait état d'une augmentation graduelle de cette prévalence durant les dernières décennies (Van Der Linde et al., 2011). Une importante hétérogénéité est néanmoins observée entre les différents pays, probablement sous-tendue par une variabilité dans l'accès aux ressources de santé et dans l'exposition à des facteurs de risque génétiques ou environnementaux (Agence de la santé

publique du Canada, 2013 ; Liu et al., 2019). Une récente méta-analyse rapporte par exemple que, depuis 1970, le continent asiatique accuse une augmentation de la prévalence des malformations cardiaques supérieure à celle des autres pays, possiblement en lien avec l'amélioration rapide du statut socioéconomique dans cette partie du monde, permettant un meilleur accès aux technologies de dépistage et aux soins de santé (Liu et al., 2019). Par ailleurs, la prévalence des cardiopathies congénitales dans les pays du continent africain demeure inférieure comparativement aux autres pays, et ce, quel que soit le niveau de sévérité de la malformation. Ceci serait principalement attribué à un accès limité aux technologies médicales, conduisant à un faible taux de détection des lésions cardiaques, mais également à une fréquence possiblement plus élevée de fausses-couches pour les grossesses affectées et une moins bonne probabilité de survie en période néonatale (Liu et al., 2019). Il n'est toutefois pas à exclure qu'une vraie différence de prévalence *in utero* puisse exister entre les différents pays, en lien avec divers facteurs génétiques et environnementaux, qu'il s'agisse de facteurs de risque ou de facteurs de protection. De plus, certaines politiques de santé publique sont susceptibles d'influencer la prévalence des cardiopathies congénitales (Agence de la santé publique du Canada, 2013). Une étude réalisée au Québec en 2009 a permis de mettre en évidence l'effet de la fortification à l'acide folique des produits à base de céréales, rendue obligatoire en décembre 1998, sur la prévalence des malformations cardiaques sévères (Ionescu-Ittu, Marelli, Mackie, & Pilote, 2009). Dans les sept années suivant la mise en place de cette politique, une diminution annuelle de 6 % de la prévalence de ces malformations a été rapportée, soulignant l'importance de l'environnement fœtal dans l'étiologie et la prévention des lésions cardiaques.

1.3. Facteurs étiologiques

La littérature propose que l'étiologie des cardiopathies congénitales serait multifactorielle, avec une influence significative de facteurs tant génétiques qu'environnementaux (Hoffman, 2019).

Sur le plan génétique, les malformations cardiaques peuvent résulter d'une aberration chromosomique, comme la Trisomie 21 ou le syndrome de Turner, ou d'une anomalie monogénique que celle-ci soit ou non syndromique, c'est-à-dire associée à un ensemble de caractéristiques phénotypiques. Les malformations cardiaques peuvent également être d'origine polygénique lorsqu'elles sont le résultat de l'action combinée de plusieurs gènes, dont l'interaction est modifiée par des mutations génétiques qui seraient anodines si elles se présentaient de manière unique (Hoffman, 2019). Puisqu'une cascade de gènes est impliquée dans la formation du système cardiovasculaire, toute anomalie affectant l'expression d'un ou plusieurs gènes de cette cascade peut être à l'origine d'une malformation cardiaque. Ainsi, la prévalence des cardiopathies congénitales est plus importante chez les enfants présentant une anomalie chromosomique ou génétique identifiée. Par exemple, 50 à 60 % des individus avec une Trisomie 21 présenteraient une communication interventriculaire ou interauriculaire, et 80 % des individus ayant obtenu un diagnostic de syndrome de Noonan présenteraient également une sténose pulmonaire ou une hypertrophie cardiaque (Hoffman, 2019). Inversement, il est estimé que les aberrations chromosomiques et les anomalies monogéniques expliqueraient respectivement 6 % et 3 % des diagnostics de cardiopathie à la naissance (Hoffman, 2019).

Plusieurs facteurs environnementaux potentiellement modifiables ont également été mis en évidence dans l'étiologie des cardiopathies congénitales. Néanmoins, la littérature n'est pas consensuelle quant à la causalité de ces facteurs de risque et la proportion des malformations potentiellement évitables par une modification de l'environnement fœtal n'est pas précisément connue (Agence de la santé publique du Canada, 2013). Parmi ces déterminants, nous discuterons particulièrement de l'infection maternelle par des agents viraux, de la présence de diabète prégestationnel et des caractéristiques sociodémographiques familiales dont la contribution

étiologique a été largement documentée. Néanmoins, de nombreux autres facteurs ont été identifiés comme de potentiels contributeurs dans l'étiologie des malformations cardiaques, notamment la présence d'une phénylcétonurie maternelle non contrôlée, la prise de certains médicaments antibiotiques, anticonvulsivants ou psychotropes, ainsi que l'obésité et la consommation de drogues non thérapeutiques (Jenkins et al., 2007).

L'association potentielle entre les infections maternelles et les malformations cardiaques chez le nouveau-né a d'abord été suggérée par l'observation du syndrome de la rubéole congénitale, résultant de l'infection maternelle par le virus de la rubéole durant la grossesse (Jenkins et al., 2007; Robertson, Featherstone, Gacic-Dobo, & Hersh, 2003). Plus récemment, d'autres agents viraux ont démontré leur contribution dans l'étiologie des cardiopathies congénitales. De manière générale, la présence d'une maladie infectieuse, et plus particulièrement de symptômes de fièvre, pendant le premier trimestre de grossesse serait associée à un risque deux fois plus élevé d'anomalies cardiaques chez le fœtus (Botto, Lynberg, & Erickson, 2001). L'infection maternelle pourrait être à l'origine d'une perturbation de certains mécanismes physiologiques impliqués dans la cardiogenèse. Néanmoins, la littérature ne permet pas de préciser si c'est l'action indépendante de la fièvre, des médicaments utilisés pour la contrôler ou de l'agent infectieux lui-même, ou bien la combinaison de ces trois facteurs qui serait à l'origine du risque accru de malformation congénitale (Jenkins et al., 2007).

La présence de diabète prégestationnel a également été associée à une augmentation de la probabilité de malformations cardiaques (Jenkins et al., 2007). De récentes études ont documenté un risque quatre fois plus important de cardiopathie congénitale chez le fœtus, lorsque la mère présentait un diabète prégestationnel, quel qu'en soit le type (Dolk et al., 2020; Øyen et al., 2016). Les mécanismes pathogènes qui en sont à l'origine ne sont pas précisément connus, toutefois il est

supposé que, parmi l'ensemble de ses conséquences métaboliques, c'est l'hyperglycémie maternelle inhérente au diabète qui constituerait le principal facteur tératogène (Kalisch-Smith, Ved, & Sparrow, 2020). La présence de cette hyperglycémie dans les premières semaines de gestation engendrerait une perturbation de l'apport métabolique au fœtus et altérerait l'expression de gènes impliqués dans l'embryogenèse et, de ce fait, dans la cardiogenèse (Kumar, Dheen, & Tay, 2007).

Enfin, bien qu'aucun lien de cause à effet ne soit clairement établi, une association significative existe entre facteurs sociodémographiques et cardiopathies congénitales, dans la mesure où l'incidence de ces dernières est plus importante chez les groupes appartenant à des catégories socioéconomiques plus faibles (Yu et al., 2014). Par exemple, le risque de malformation cardiaque chez le nouveau-né serait augmenté de 11 % pour les mères qui possèdent un plus faible niveau de scolarité et de 51 % pour celles qui exercent des professions de moindre reconnaissance sociale (Yu et al., 2014). Plus récemment, il a été documenté en Ontario une augmentation du risque de malformation cardiaque de 18 % à 34 % pour les populations vivant dans des quartiers à plus faibles revenus et présentant de plus faibles taux d'emploi et de diplômes universitaires (Miao et al., 2021). Ces indicateurs socioéconomiques pourraient être reliés à certains facteurs comportementaux et environnementaux eux-mêmes directement impliqués dans l'étiologie des cardiopathies congénitales, tels le tabagisme, la consommation de drogue et d'alcool, un environnement de vie défavorisé ou une mauvaise santé maternelle (Jenkins et al., 2007 ; Miao et al., 2021). Par ailleurs, les mères appartenant à des catégories socioéconomiques plus faibles pourraient faire face à davantage de stressors psychologiques au moment de la conception, augmentant ainsi le risque de malformations congénitales (Carmichael, Shaw, Yang, Abrams, & Lammer, 2007).

2. Complications cérébrales associées à la cardiopathie congénitale

2.1. Mécanismes neuropathologiques

2.1.1. Facteurs hémodynamiques et génétiques

En l'absence d'anomalie congénitale, la circulation fœtale dirige le sang chargé en oxygène et en nutriments du placenta vers le cerveau qui, dans le développement sain, reçoit 25 % du débit sanguin éjecté du ventricule gauche et est responsable de 50 % de la consommation fœtale d'oxygène (Prsa et al., 2014 ; Rudolph, 2010). La présence d'une anomalie cardiaque congénitale engendre une altération de cette circulation sanguine qui, en fonction de la physiologie de la malformation, peut affecter soit le volume sanguin éjecté à chaque battement cardiaque comme pour l'hypoplasie de l'arche aortique, soit la concentration d'oxygène sanguin délivré aux organes comme pour la transposition des gros vaisseaux ou l'hypoplasie du cœur gauche (Donofrio & Massaro, 2010 ; Rudolph, 2010). Une perturbation de la circulation sanguine fœtale engendre donc d'importantes conséquences pour l'oxygénation et la perfusion du cerveau, dont le développement prénatal risque d'être sous-optimal dans ces conditions d'ischémie chronique. La réduction du débit sanguin fœtal due à la malformation cardiaque entraîne également une diminution de l'apport en nutriments, notamment le glucose, ce qui constituerait un facteur particulièrement préjudiciable pour le développement cérébral (Rudolph, 2016). De plus, le passage de la vie *in utero* à la vie *ex utero* est une période de transition critique susceptible d'entraîner une importante instabilité hémodynamique lorsque le nouveau-né présente une cardiopathie congénitale (Peyvandi & Donofrio, 2018). Une récente étude utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en contraste de phase a mis en évidence chez les nouveau-nés avec malformation cardiaque un afflux sanguin cérébral normal, témoignant de potentiels mécanismes de vasodilatation compensatoires (Lim et al., 2016).

Néanmoins, une diminution de l'apport en oxygène cérébral était observée dans la transposition des gros vaisseaux et la cardiopathie univentriculaire, ce qui indique pour ces deux types de lésions cardiaques la présence d'une réduction de la saturation artérielle en oxygène (Lim et al., 2016). Les altérations physiologiques inhérentes à la malformation cardiaque persistent donc après la naissance et, malgré les soins apportés aux nouveau-nés, le maintien d'une perfusion et d'une oxygénation cérébrale adéquates peut être difficile. À long terme, l'insuffisance de l'apport en nutriments et en oxygène peut engendrer des conséquences durables considérant la vulnérabilité du cerveau alors en développement (Peyvandi et al., 2019).

Les anomalies génétiques, qu'il s'agisse de syndromes génétiques ou de mutations isolées, ont été identifiées à la fois comme une étiologie potentielle aux malformations cardiaques et comme un facteur susceptible d'augmenter la vulnérabilité cérébrale (Donofrio & Massaro, 2010). Plusieurs syndromes génétiques illustrent ce phénomène, notamment les syndromes de Down, de Williams, de Turner et de DiGeorge, dont le phénotype inclut des malformations cardiaques parfois de même nature et des retards de développement de sévérité variable (Richards & Garg, 2010). Par ailleurs, les mutations génétiques *de novo* apparaissent plus fréquentes chez les patients avec cardiopathie congénitale qui présentent des comorbidités neurodéveloppementales, et plusieurs de ces mutations ont également été associées à un risque plus élevé de retards développementaux dans la population générale (Homsy et al., 2015). Ces résultats suggèrent que ces gènes, dont l'expression est connue pour participer au développement du cœur, contribueraient également au développement du cerveau et que, de ce fait, malformations cardiaques et anomalies cérébrales pourraient partager une étiologie commune.

Hormis le fait que les mutations génétiques puissent être directement impliquées dans les anomalies du développement cérébral, certains polymorphismes génétiques semblent indirectement

associés à une augmentation du risque de complications neurologiques. C'est notamment le cas du gène APOE, responsable de la production de l'apolipoprotéine E, laquelle par son rôle de transporteur lipidique du système nerveux central, est impliquée dans l'entretien et la réparation des tissus neuronaux (Laskowitz, Horsburgh, & Roses, 1998). L'apolipoprotéine E exerce un rôle protecteur contre les atteintes au système nerveux central en assurant l'intégrité des structures internes et du squelette cellulaire et en dirigeant les mécanismes neurotrophiques sur les neurones endommagés (Laskowitz et al., 1998). Les travaux de Gaynor et collaborateurs (2003, 2014) ont démontré que la présence de l'allèle APOE2 chez 11 % des enfants présentant une cardiopathie congénitale univentriculaire est associée à une diminution significative du fonctionnement intellectuel et des compétences motrices après la chirurgie cardiaque (Gaynor et al., 2003, 2014). Il est suggéré que la présence d'une variation allélique du gène APOE est susceptible de réduire la résilience neuronale et d'entraver la réparation des tissus neuronaux après une atteinte du système nerveux central, constituant ainsi un facteur de risque à l'apparition de complications neurodéveloppementales secondaires (Gaynor et al., 2014).

2.1.2. Encéphalopathie de la cardiopathie congénitale

Les études histologiques et les données obtenues en IRM ont révélé la présence concomitante de lésions cérébrales acquises et d'anomalies du développement cérébral chez les nouveau-nés avec cardiopathie congénitale (pour une revue, voir Peyvandi et al., 2019). Certaines de ces anomalies sont similaires à celles que l'on rencontre chez les nouveau-nés prématurés, notamment les atteintes focales de la substance blanche, telles les leucomalacies périventriculaires qui constituent la signature neurologique de la prématurité (Miller & Ferrero, 2009). Cette ressemblance suggère ainsi la présence d'une pathogenèse commune à ces deux conditions (Guo et al., 2019 ; McQuillen et al., 2007 ; Miller et al., 2007 ; Volpe, 2014). Il a été décrit que la nature des anomalies cérébrales résultant

de la présence de processus ischémiques et hypoxiques pendant la grossesse reflète la vulnérabilité spécifique de certaines populations cellulaires (Miller & Ferrero, 2009). C'est notamment le cas des préoligodendrocytes, cellules précurseurs des oligodendrocytes, prédominantes dans les régions périventriculaires de la matière blanche et responsables de la future myélinisation des axones (Miller & Ferrero, 2009). Le développement de ces cellules est particulièrement rapide durant le troisième trimestre de grossesse, soit entre la 24^e et la 40^e de gestation, ce qui les rend particulièrement vulnérables aux attaques cérébrales d'origine ischémique ou hypoxique qui pourraient survenir dans cet intervalle (Volpe, 2009). Ces attaques engendreraient deux types de phénomènes sur ces lignées cellulaires : 1) une nécrose cellulaire entraînant des lésions focales de la matière blanche, typiquement les leucomalacies périventriculaires, qui peuvent être macroscopiques (sous forme de kystes) ou microscopiques ; 2) une cascade physiologique freinant la maturation des préoligodendrocytes, de sorte qu'elles ne parviennent pas à se différencier en cellules myélinisantes matures, ce qui entraîne des anomalies du développement neuronal et axonal (Volpe, 2009, 2014). Tel que décrit chez les nourrissons prématurés, deux mécanismes distincts semblent ainsi expliquer la nature des anomalies cérébrales chez les nouveau-nés avec cardiopathie congénitale : un phénomène primaire de type destructif caractérisé par des lésions cérébrales, et un phénomène secondaire plus diffus caractérisé par des anomalies dans la maturation et le développement des structures cérébrales. En référence aux termes « encéphalopathie de la prématurité » (Volpe, 2009), la mise en lumière de ces similarités sur le plan de la neuropathogénèse a mené à l'appellation « encéphalopathie de la cardiopathie congénitale » pour décrire l'ensemble des anomalies cérébrales, d'origine lésionnelle et développementale, observées chez les nourrissons avec malformation cardiaque (Volpe, 2014).

2.3. Anomalies cérébrales en période périnatale et périopératoire

2.3.1. Lésions neurologiques acquises

La présence de lésions cérébrales et neurologiques figure parmi les complications les plus fréquemment observées chez les patients présentant une cardiopathie congénitale. Les procédures de soutien utilisées pour réduire les dommages cérébraux causés par l'arrêt de la circulation sanguine pendant la chirurgie cardiaque, notamment la circulation extracorporelle et l'hypothermie profonde avec arrêt circulatoire, ont été initialement considérées comme la cause principale de ces perturbations cérébrales (Bellinger et al., 1995; Ferry, 1990; Limperopoulos et al., 2002; Newburger et al., 1993). Une plus récente littérature en neuroimagerie a néanmoins mis en évidence la présence d'anomalies neurologiques fréquentes en période préopératoire et démontre que certaines de ces anomalies prennent leur origine durant la gestation (pour une revue, voir Owen, Shevell, Majnemer, & Limperopoulos, 2011; Peyvandi et al., 2019). En effet, le cerveau, dont le développement s'accélère graduellement au cours de la grossesse, se montre particulièrement sensible aux processus ischémiques et hypoxiques inhérents à la cardiopathie congénitale, comparativement aux autres organes plus matures (Clouchoux et al., 2013; Sun et al., 2015). Il est relevé que 23 à 39 % des fœtus avec cardiopathie congénitale manifestent des anomalies neurologiques autour des 28^e et 30^e semaines de gestation, telles que mesurées par des techniques d'IRM fœtale (Brossard-Racine et al., 2014; Mlczoch et al., 2013). Parmi les anomalies acquises les plus fréquemment relevées, notons une asymétrie ventriculaire et une augmentation du liquide cébrospinal dans l'espace extra-axial. Après la naissance, de fréquentes lésions de la matière blanche sont notées chez les nouveau-nés avec malformation cardiaque, notamment dans les régions périventriculaires, dans le centre semi-ovale et dans les régions frontales, ainsi que des infarctus de la matière grise profonde et des lésions d'origine hémorragique (Brossard-Racine et al., 2016; Licht et al., 2004). La plupart du temps, les anomalies

neurologiques précédemment décrites sont cliniquement silencieuses, si bien qu'elles sont susceptibles de ne pas être détectées lors des échographies transfontanellaires de routine et que leur dépistage requière des techniques de neuroimagerie plus précises (Peyvandi et al., 2019).

Après la chirurgie, la littérature relève à la fois la persistance des anomalies cérébrales cliniquement significatives déjà existantes et l'apparition de nouvelles lésions, dont l'incidence varie de 35 % à 67 % en fonction des études et dont environ la moitié concerne des lésions de la substance blanche (Andropoulos et al., 2010; Mahle et al., 2002). La sévérité de la cardiopathie congénitale, ainsi que certains paramètres chirurgicaux semblent influencer cette incidence, de sorte que les patients présentant une malformation cardiaque univentriculaire, telle l'hypoplasie du cœur gauche, ou ceux dont le débit sanguin était plus faible lors de la circulation extracorporelle, présentent un risque accru de subir de nouvelles lésions cérébrales (Andropoulos et al., 2010; McQuillen et al., 2007). Plusieurs facteurs périopératoires sont également associés à une probabilité accrue de convulsions, que celles-ci soient électriques ou cliniques (Gaynor et al., 2006; Gunn, Beca, Hunt, Olischar, & Shekerdemian, 2012). Il est ainsi noté que le risque de crises convulsives augmente en fonction de la complexité de la chirurgie, de la durée de la circulation extracorporelle, de l'hypothermie profonde avec arrêt circulatoire et du clampage aortique, et de l'utilisation de l'oxygénation par membrane extracorporelle (Desnous et al., 2019). Par ailleurs, les lésions cérébrales cliniquement silencieuses détectées en période préopératoire, bien qu'elles demeurent présentes, ne semblent pas progresser ou s'aggraver au cours de la chirurgie (Block et al., 2010).

2.3.2. Altération du développement cérébral

En plus des lésions cérébrales précédemment décrites, l'altération de la circulation fœtale engendre une perturbation du développement structurel et microstructurel du cerveau des patients avec cardiopathie. À la naissance, une réduction significative de la circonférence crânienne et du

volume cérébral total est notée chez les nouveau-nés avec malformation cardiaque (Matthiesen et al., 2016; von Rhein et al., 2015). Cette réduction volumique semble affecter l'ensemble des structures cérébrales, notamment les ganglions de la base, le thalamus, le corps calleux, ainsi que les cortex occipitaux, temporaux, pariétaux et frontaux, sans effet de localisation ou de latéralisation (Ng et al., 2020). Tout comme les lésions neurologiques acquises, les retards ou anomalies du développement cérébral sont observés dès la période intra-utérine. En utilisant l'IRM et la spectroscopie par résonance magnétique fœtale, Limperopoulos et collaborateurs (2010) ont documenté pour la première fois un retard de la croissance cérébrale chez les fœtus avec cardiopathie congénitale, et ce, dès la 25^e semaine de grossesse. Alors que le volume cérébral total ajusté pour l'âge et le poids gestationnel augmente graduellement au cours du troisième trimestre de grossesse chez les fœtus en santé, il accuse une augmentation moins rapide chez les fœtus présentant une malformation cardiaque (Limperopoulos et al., 2010). Une trajectoire similaire est observée pour le ratio N-acétyl-aspartate/Choline, métabolites liés au développement neuroaxonal, qui s'avère progressivement plus faible chez les fœtus avec cardiopathie congénitale à mesure que la grossesse progresse (Limperopoulos et al., 2010). D'ailleurs, la sévérité de la cardiopathie et le volume sanguin éjecté des ventricules cardiaques apparaissent significativement corrélés aux deux précédents résultats, confirmant l'hypothèse précédemment citée selon laquelle la nature et la sévérité de l'altération de la circulation fœtale expliqueraient, du moins en partie, le développement cérébral anormal chez les patients avec cardiopathie congénitale (Limperopoulos et al., 2010).

Des anomalies dans la maturation corticale, exprimée par la formation de gyri et sillons corticaux, sont également relevées chez les fœtus avec malformation cardiaque (Clouchoux et al., 2013; Ortinau et al., 2019). Plus particulièrement, le cortex des fœtus avec hypoplasie du cœur gauche présente une diminution de la profondeur des gyri et sillons dans les régions frontales inférieures et

supérieures, temporales, cingulaires, postcentrales, calcarines, occipitales et pariéto-occipitales (Clouchoux et al., 2013). L'utilisation de mesures plus précises pour documenter les patrons de sulcation démontre que les altérations du développement cortical sont observées dès la 22^e semaine de gestation, et ce, chez l'ensemble des fœtus présentant une malformation cardiaque cyanotique (Ortinou et al., 2019). Des anomalies similaires sont observées à la naissance, avec une réduction de la surface corticale et de la magnitude de la gyrification touchant les hémisphères droit et gauche (Ortinou et al., 2013). Une diminution de la profondeur des sillons est également relevée dans les régions orbito-frontales, dans les portions supérieures du sillon central et du sillon latéral et dans le gyrus cingulaire (Ortinou et al., 2013). De manière générale, le développement structurel du cerveau des nouveau-nés avec cardiopathie congénitale complexe présenterait un retard estimé à un mois comparativement à l'âge gestationnel (Licht et al., 2009). Ces retards de maturation deviennent d'autant plus apparents après la chirurgie cardiaque et le développement de la gyrification semble particulièrement altéré chez les nourrissons avec cardiopathie univentriculaire ou présentant des lésions de la matière blanche avant la chirurgie cardiaque (Claessens et al., 2016). Collectivement, ces observations témoignent de l'effet cumulatif de l'altération circulatoire et de la chirurgie cardiaque sur le développement cérébral (Claessens et al., 2016).

2.4. Microstructure et organisation topologique de matière blanche

2.4.1. Maturation de la microstructure de la matière blanche

De récentes études utilisant des techniques d'IRM plus avancées ont permis d'apporter de nouvelles connaissances sur la nature des anomalies du développement cérébral associées aux malformations cardiaques. Parmi ces techniques, l'imagerie par tenseur de diffusion permet notamment de caractériser l'organisation microstructurale des axones du système nerveux central,

grâce à l'estimation de la direction de la diffusion des molécules d'eau dans les fibres de matière blanche. Dans le développement typique, la trajectoire développementale de la microstructure cérébrale implique notamment une augmentation progressive des mesures d'anisotropie fractionnelle et une diminution des mesures de diffusion moyenne, témoignant, entre autres, d'une réduction de la dispersion des molécules d'eau en lien avec la densification et la myélinisation des fibres de matière blanche (Karmacharya et al., 2018; Neil et al., 1998). Cette trajectoire s'opère selon une organisation prédéterminée, progressant des structures postérieures à antérieures et centrales à périphériques (Deoni et al., 2011). Les études conduites chez les nouveau-nés prématurés à différents âges équivalents au dernier trimestre de grossesse ont documenté une trajectoire similaire de maturation des structures de matière blanche, avec une maturation plus avancée des structures postérieures et centrales comparativement aux structures antérieures et périphériques (Kersbergen et al., 2014; Rose et al., 2014).

De manière similaire, les résultats d'une récente étude en IRM de diffusion ont révélé, chez les nouveau-nés avec cardiopathie congénitale, une microstructure plus mature dans les régions postérieures comparativement aux régions antérieures, et dans les régions centrales comparativement aux régions périphériques. Cette organisation spatiale, des structures les plus matures aux structures les moins matures, ne différait pas selon la nature de la malformation cardiaque (Claessens et al., 2019). Cette observation révèle ainsi que la maturation de la microstructure cérébrale des nourrissons avec malformation cardiaque suivrait le même patron d'organisation que celui documenté dans le développement typique et chez les nourrissons prématurés, et ce, quel que soit le type de cardiopathie congénitale (Claessens et al., 2019). Malgré cela, les mesures d'anisotropie fractionnelle et de diffusion moyenne obtenues chez les nourrissons avec malformation cardiaque témoignent d'une immaturité microstructurelle dans plusieurs régions cérébrales comparativement aux nourrissons en

santé (Miller et al., 2007; Mulkey et al., 2014). Notamment, une réduction de la cohérence et de la densité axonale a été documentée dans le corps calleux, ainsi que dans les réseaux associatifs impliqués dans le développement langagier, soit les faisceaux unciné, longitudinal supérieur et fronto-occipital inférieur gauche (Karmacharya et al., 2018), et dans la régulation visuelle et les habiletés socioémotionnelles, soit les faisceaux longitudinal inférieur et fronto-occipital (Schmithorst et al., 2018). Ces résultats suggèrent principalement un retard dans la maturation et la myélinisation des structures de matière blanche, mais ils pourraient également refléter un émondage neuronal anormal, une augmentation des espaces extra-axiaux, une anomalie dans la formation des squelettes cellulaires, ou une combinaison de ces mécanismes (C. Hagmann, Singer, Latal, Knirsch, & Makki, 2016). Cette immaturité de l'organisation des fibres de matière blanche apparaît plus importante chez les nourrissons présentant des lésions cérébrales identifiées à l'IRM (Mulkey et al., 2014; Paquette et al., 2013). Néanmoins, il semble que la localisation des régions démontrant une telle immaturité microstructurale ne corresponde pas exactement au patron spatial de lésions cérébrales observées, elle apparaît au contraire généralisée à l'ensemble des structures de matière blanche (Miller et al., 2007). Ceci permet ainsi de suggérer une hypothèse intéressante pour la compréhension du développement cérébral des patients avec cardiopathie congénitale, selon laquelle l'altération de la circulation sanguine fœtale affecterait la maturation microstructurale globale du cerveau plutôt que certaines structures spécifiques (Claessens et al., 2019). Bien que tous les nouveau-nés avec malformation cardiaque suivent l'ordre anatomique typique de maturation microstructurale, différents niveaux de maturité cérébrale sont observés en fonction des lésions cardiaques. En période préopératoire, les nouveau-nés avec transposition des gros vaisseaux, une lésion cardiaque engendrant une réduction de la concentration sanguine en oxygène, présentent une organisation microstructurale plus mature comparativement aux nouveau-nés dont la malformation cardiaque implique une obstruction de

l'arche aortique, soit lorsqu'elle engendre une diminution du volume sanguin cérébral (Claessens et al., 2019). De ce fait, il est possible de supposer que l'altération de la concentration sanguine en oxygène aurait un impact moins important sur le développement cérébral que l'altération du débit sanguin cérébral (Claessens et al., 2019).

2.4.2. Organisation topologique des réseaux de matière blanche

À la lumière des résultats précédemment décrits, il apparaît que les approches de connectivité structurelle et fonctionnelle présentent un intérêt particulier pour documenter le caractère global de l'altération du développement cérébral observé chez les patients avec cardiopathie congénitale (Patric Hagmann, Grant, & Fair, 2012; Hoff, Van Den Heuvel, Benders, Kersbergen, & de Vries, 2013; Hottinger et al., 2020; Pandit et al., 2014). En utilisant les analyses basées sur la théorie des graphes, une récente étude en IRM de diffusion a notamment suggéré que, tout comme le développement microstructurel, la maturation de la topologie des réseaux de matière blanche chez les nouveau-nés avec lésion cardiaque suivrait la même trajectoire que celle documentée dans le développement typique (Feldmann et al., 2020). En effet, une transition des réseaux neuronaux s'opère durant les périodes foetale et néonatale, passant d'une configuration plutôt aléatoire à une configuration structurée facilitant la communication entre les régions cérébrales éloignées, tout en réduisant les dépenses énergétiques liées à cette communication (Cao, Huang, & He, 2017). Plus concrètement, ce phénomène est illustré par une diminution progressive de la présence de connexions denses entre les régions cérébrales adjacentes (ségrégation) et une augmentation des connexions qui accélèrent la communication entre les régions éloignées (intégration) (Cao et al., 2017). Bien qu'ils adhèrent à cette trajectoire, les nouveau-nés avec malformation cardiaque démontrent une organisation topologique des réseaux de matière blanche moins mature, caractérisée par une plus faible intégration et une plus forte ségrégation (Feldmann et al., 2020). À nouveau, différents niveaux de maturation

des réseaux structurels sont documentés en fonction du type de cardiopathie congénitale. En effet, les nouveau-nés présentant des lésions cardiaques de classe I, soit les cœurs biventriculaires sans obstruction de l'arche aortique telles les transpositions des gros vaisseaux, démontrent une organisation topologique plus mature, ainsi qu'une évolution plus rapide de cette organisation entre les périodes pré- et postopératoires, comparativement aux lésions cardiaques plus complexes (Feldmann et al., 2020).

2.5. Organisation fonctionnelle des réseaux cérébraux

Bien que la relation entre connectivité structurelle et fonctionnelle demeure à être précisée, il semble que la maturation des réseaux structurels de matière blanche précède l'établissement des réseaux fonctionnels (van den Heuvel et al., 2015). Autour de la 30^e semaine de gestation, l'organisation des réseaux cérébraux structurels apparaît ainsi plus mature que celle des réseaux fonctionnels chez les nouveau-nés prématurés (van den Heuvel et al., 2015). La relation entre organisation structurelle et fonctionnelle se renforce graduellement au cours du développement (P. Hagmann et al., 2010; van den Heuvel et al., 2015), de sorte qu'il est postulé que la maturation précoce des réseaux structurels servirait de fondation au développement des réseaux fonctionnels (Cao et al., 2017). Par ailleurs, la littérature émet l'hypothèse que la connectivité fonctionnelle constituerait un médiateur du développement cognitif et que les altérations de l'organisation cérébrale fonctionnelle seraient associées à des déficits neurodéveloppementaux, tel que rapporté chez les enfants prématurés (pour une revue, voir Rogers, Lean, Wheelock, & Smyser, 2018). Considérant ces résultats et les anomalies documentées sur le plan de la microstructure et de la topologie des réseaux de matière blanche, les mesures de connectivité fonctionnelle semblent ainsi présenter un intérêt clinique particulier pour la compréhension des conséquences cérébrales associées aux cardiopathies congénitales. Cependant, à notre connaissance, seulement une étude a utilisé des mesures de

connectivité dans le but de documenter l'altération potentielle de l'organisation cérébrale fonctionnelle associée aux cardiopathies congénitales.

En utilisant une combinaison de mesures appliquées à des données de connectivité fonctionnelle au repos en IRM, De Asis-Cruz et collaborateurs (2018) ont investigué l'organisation cérébrale fonctionnelle de nouveau-nés avec cardiopathie congénitale complexe, avant la chirurgie cardiaque et en l'absence de lésions cérébrales, comparativement à des nouveau-nés en santé. Les résultats de cette étude indiquent tout d'abord que les nouveau-nés avec malformation cardiaque démontrent une organisation globale des réseaux fonctionnels comparable à celle du groupe contrôle (De Asis-Cruz, Donofrio, Vezina, & Limperopoulos, 2018). Ceci suggère que la capacité du cerveau des nouveau-nés avec lésion cardiaque à transférer l'information à travers différentes régions cérébrales à moindre coût serait maintenue. Ces observations contrastent avec l'immaturation des réseaux structurels de matière blanche décrite dans la précédente section (Feldmann et al., 2020). Néanmoins, les réseaux fonctionnels de ces nourrissons semblent comporter un nombre inférieur de pôles occupant une place centrale dans l'organisation fonctionnelle, ainsi que de moins denses connexions entre ces différents pôles (De Asis-Cruz et al., 2018). Enfin, certaines connexions démontrent une connectivité fonctionnelle réduite chez les nouveau-nés avec cardiopathie comparativement aux nourrissons en santé. Les connexions cérébrales présentant une réduction de la connectivité fonctionnelle impliquent majoritairement les régions sous-corticales, tels le putamen, le globus pallidus et le thalamus, et leurs connexions avec les cortex frontaux, temporaux et pariétaux (De Asis-Cruz et al., 2018). Ensemble, ces résultats suggèrent que certains aspects de l'organisation des réseaux cérébraux fonctionnels des nouveau-nés avec cardiopathie congénitale présenteraient des altérations observables avant la chirurgie cardiaque. L'évolution de ces altérations fonctionnelles après la chirurgie demeure néanmoins inexplorée. Considérant le potentiel rôle médiateur de

l'organisation cérébrale fonctionnelle sur le fonctionnement cognitif, davantage de recherches apparaissent nécessaires dans ce domaine pour mieux saisir la trajectoire développementale des dysfonctions cérébrales associées aux cardiopathies congénitales.

Puisque la population clinique étudiée par De Asis-Cruz et collaborateurs (2018) ne présentait pas de lésions cérébrales détectées à l'examen neuroradiologique, ces altérations fonctionnelles ne peuvent en être interprétées comme le résultat direct. Néanmoins, considérant les similarités spatiales entre les atteintes structurelles documentées en périodes fœtale et périnatale et les connexions cérébrales démontrant une connectivité fonctionnelle réduite, les auteurs suggèrent que ces dernières constitueraient les conséquences de l'ensemble des anomalies cérébrales associées aux cardiopathies congénitales, incluant les lésions acquises et les anomalies développementales (De Asis-Cruz et al., 2018). À ce titre, une étude de Birca et collaborateurs (2016) suggère que les anomalies cérébrales peuvent avoir des conséquences sur la mise en place des réseaux neuronaux. Plus spécifiquement, leurs résultats suggèrent que la présence de lésions cérébrales acquises ou d'une immaturité structurelle ou microstructurelle serait associée à une augmentation de la connectivité de haute fréquence et une diminution de la connectivité de basse fréquence, telle que mesurée en électroencéphalographie (Birca et al., 2016). Ces perturbations, similaires à celles documentées chez les nouveau-nés extrêmement prématurés à l'âge équivalent au terme (Grieve et al., 2008), refléteraient un retard de maturation des réseaux neuronaux fonctionnels (Birca et al., 2016).

2.6. Anomalies cérébrales à long terme et association avec le fonctionnement cognitif

Dans l'ensemble, les anomalies cérébrales précédemment mentionnées semblent persister au cours du développement. Récemment, une revue de littérature systématique regroupant les résultats de 14 études a permis de mettre en évidence une probabilité d'anomalies cérébrales approximativement 16 fois plus élevée chez les adolescents et les jeunes adultes avec cardiopathie

congénitale comparativement à la population générale (Bolduc, Lambert, Ganeshamoorthy, & Brossard-Racine, 2019). Parmi ces anomalies structurelles, les lésions cérébrales acquises, tels les infarctus focaux, les atrophies localisées et les dépôts de minéraux, s'avéraient incontestablement plus fréquentes (4 % à 60 %) que les anomalies du développement cérébral (1 % à 9 %), incluant les kystes, les agénésies du corps calleux et la malformation de Chiari (Bolduc et al., 2019). Par ailleurs, les réductions du volume cérébral observées en période périnatale demeurent également présentes chez ces adolescents, notamment une réduction des volumes de l'hippocampe et de la matière grise et blanche, ainsi qu'une diminution de la surface corticale (Latal et al., 2016; Von Rhein et al., 2014).

Certaines de ces anomalies structurelles semblent contribuer aux complications neurodéveloppementales documentées chez les adolescentes avec cardiopathie congénitale complexe. Par exemple, plusieurs études ont démontré que l'altération des patrons de sulcation chez les adolescents présentant une tétralogie de Fallot ou une malformation cardiaque univentriculaire était associée à de plus faibles performances cognitives (Morton et al., 2020, 2021). À ce titre, les résultats des études portant sur des mesures d'imagerie par tenseur de diffusion offrent, à nouveau, un regard intéressant sur les anomalies cérébrales et apportent de nouvelles données soutenant l'hypothèse selon laquelle les anomalies structurelles de la matière blanche s'inscriraient dans le lien de cause à effet unissant les cardiopathies congénitales aux comorbidités cognitives. Dans un échantillon d'adolescents avec une transposition des gros vaisseaux corrigée en période néonatale, une corrélation significative a notamment été mise en évidence entre les anomalies microstructurelles observées dans certaines régions cérébrales et les scores obtenus aux épreuves neuropsychologiques standardisées et aux questionnaires parentaux (Rollins et al., 2014). Par exemple, les observations parentales de symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) et de difficultés exécutives étaient associées à des anomalies de l'anisotropie fractionnelle comparativement aux

adolescents en santé (Rollins et al., 2014). Deux études plus récentes ont apporté un appui à ces révélations. Tout d'abord, il a été démontré qu'une réduction de l'anisotropie fractionnelle dans les régions frontales, principalement dans le forceps mineur reliant les lobes frontaux droit et gauche, était associée à de moins bonnes performances en mémoire de travail (Ehrler, Latal, Kretschmar, von Rhein, & O'Gorman Tuura, 2020). Des données d'IRM fonctionnelle ont également révélé que, comparativement aux participants contrôles, les adolescents avec cardiopathie congénitale présentaient des altérations de l'activité cérébrale dans le précuneus gauche et dans le gyrus frontal inférieur droit durant une tâche de mémoire de travail (King et al., 2017). Ensemble, ces résultats indiquent que, chez les adolescents présentant une lésion cardiaque, les altérations structurelles et fonctionnelles observées dans les régions frontales et pariétales, typiquement associées au contrôle attentionnel et exécutif (McKenna, Rushe, & Woodcock, 2017), seraient associées à des difficultés sur le plan des fonctions exécutives, ainsi qu'à davantage de symptômes de TDAH (Ehrler et al., 2020; King et al., 2017; Rollins et al., 2014).

En appliquant des analyses de graphes à des données d'imagerie par tenseur de diffusion, Panigrahy et al. (2015) et Schmithorst et al. (2016) ont poursuivi les travaux visant à caractériser le lien unissant l'organisation structurelle des réseaux de matière blanche d'une part et, d'autre part, les performances cognitives mesurées par des épreuves standardisées et la symptomatologie de TDAH documentée par des questionnaires comportementaux. Leurs résultats suggèrent que la perturbation de l'organisation topologique des réseaux de matière blanche contribuerait aux déficits cognitifs et aux manifestations d'inattention et d'hyperactivité chez les adolescents avec une transposition des gros vaisseaux corrigée en période néonatale (Panigrahy et al., 2015; Schmithorst et al., 2016). Par ailleurs, il semblerait que cette organisation constituerait un facteur modérateur qui permettrait

d'expliquer les effets de diverses variables cliniques sur le fonctionnement cognitif (Panigrahy et al., 2015; Schmithorst et al., 2016).

3. Comorbidités neurodéveloppementales et conséquences socioaffectives

3.1. Retards développementaux et atteintes cognitives

Il existe une vaste littérature documentant les comorbidités neurodéveloppementales associées aux cardiopathies congénitales. À ce titre, la généralisation et l'intégration des résultats constituent un véritable défi étant donné l'hétérogénéité des échantillons étudiés, notamment sur le plan des lésions cardiaques, des trajectoires de soins et des outils d'évaluation utilisés. Il est suggéré que la nature, la prévalence et la sévérité des difficultés cognitives observées dans cette population dépendraient de la malformation cardiaque elle-même (de ses caractéristiques anatomiques, de sa sévérité et des soins et procédures chirurgicales associés), mais également de divers facteurs individuels, que ceux-ci soient génétiques, environnementaux, psychologiques ou sociodémographiques. Les facteurs susceptibles d'influencer le développement moteur, cognitif et langagier des patients avec cardiopathie congénitale ne seront pas abordés plus en détail dans cette section dans la mesure où ils seront présentés et discutés dans l'**article 1** de la présente thèse. Soulignons néanmoins que la complexité de la malformation cardiaque semble grandement influencer le risque de comorbidités, de sorte que les enfants présentant une hypoplasie du cœur gauche, ou toute autre cardiopathie affiliée, apparaissent à risque accru de déficits neurodéveloppementaux comparativement aux enfants présentant des lésions cardiaques moins sévères (Brosig, Mussatto, Kuhn, & Tweddell, 2007; Sananes, Manlhiot, Kelly, Hornberger, Williams, Macgregor, et al., 2012).

De manière générale, il est estimé que près de la moitié des enfants avec cardiopathie congénitale présenterait des comorbidités non cardiaques, et ce, affectant potentiellement tous les

domaines développementaux (Hövels-Gürich, Seghaye, et al., 2002; Khalil et al., 2014; Latal, 2016; Marino et al., 2012). La nature de ces retards de développement et de ces atteintes cognitives sera présentée davantage dans l'**article 1**, de sorte que la section suivante ne constituera qu'un survol des principales comorbidités développementales documentées chez les patients avec malformation cardiaque. Parmi les difficultés relevées dans la littérature, notons par exemple un fonctionnement intellectuel généralement inférieur à celui des enfants en santé, bien qu'il demeure dans la moyenne attendue (Acton, Biggs, Creighton, Penner, Switzer, Petrie Thomas, et al., 2011; Majnemer, Limperopoulos, et al., 2008; Miatton, De Wolf, François, Thiery, & Vingerhoets, 2007), des retards de motricité fine et globale (Acton, Biggs, Creighton, Penner, Switzer, Petrie Thomas, et al., 2011; Limperopoulos et al., 2002; Long, Galea, Eldridge, & Harris, 2012; Mueller et al., 2013; Mussatto et al., 2014) et des difficultés langagières et communicatives (Bellinger & Newburger, 2010; Bellinger et al., 2009; Gaynor, Stopp, Wypij, Andropoulos, & Atallah, 2015; Hövels-Gürich et al., 2008; Majnemer, Limperopoulos, et al., 2008; Miatton et al., 2007). Sur le plan moteur, il est notamment rapporté que plus de 60 % des enfants avec cardiopathie présentent un développement moteur atypique dans la première année suivant la naissance (Long, Harris, Eldridge, & Galea, 2012). Bien qu'une amélioration graduelle des compétences motrices soit observée (Long, Harris, et al., 2012; Sananes, Manliot, Kelly, Hornberger, Williams, MacGregor, et al., 2012), ces difficultés tendent à persister à l'âge scolaire (Holm, Fredriksen, Fosdahl, & Olstad, 2007; Majnemer et al., 2006). Sur le plan langagier, les enfants avec malformation cardiaque semblent présenter un risque plus élevé de retard d'apparition des premiers mots, de difficultés de prononciation, ainsi qu'un moins bon vocabulaire expressif (Calderon, Bonnet, Pinabiaux, Jambaqué, & Angeard, 2013; Hövels-Gürich et al., 2008; Miatton et al., 2007). Contrairement aux compétences motrices, il semblerait que la proportion d'enfants avec malformation cardiaque présentant des difficultés langagières augmente

graduellement avec l'âge, particulièrement sur le plan des compétences expressives (Acton, Biggs, Creighton, Penner, Switzer, Thomas, et al., 2011; Sananes, Manlhiot, Kelly, Hornberger, Williams, MacGregor, et al., 2012). Cependant, l'ensemble de ces observations repose majoritairement sur des études transversales, de sorte que peu d'informations sont disponibles pour comprendre l'évolution des compétences langagières réceptives et expressives. Ceci sera davantage abordé dans l'**article 4** de la présente thèse qui vise, entre autres, à décrire la trajectoire développementale du langage chez les enfants présentant une malformation cardiaque.

Parmi les difficultés précédemment citées, certaines peuvent être manifestes dès les premiers mois suivant la naissance, notamment les difficultés de motricité globale, rapportées dès l'âge de deux mois dans la littérature (Cheatham, Carey, Chisolm, & Heathcock, 2015). Néanmoins, puisque certaines habiletés cognitives plus complexes se développent plus tard dans l'enfance, d'autres difficultés sont susceptibles de ne devenir apparentes qu'à un âge plus avancé, lorsque les demandes environnementales deviennent plus exigeantes. Ainsi, chez les enfants d'âge préscolaire et scolaire et chez les adolescents avec malformation cardiaque, sont rapportées des faiblesses visuospatiales (Bellinger, Bernstein, Kirkwood, Rappaport, & Newburger, 2003; Bellinger, Wypij, et al., 2003; Miatton et al., 2007), de fréquents déficits attentionnels et exécutifs (Calderon, Bellinger, Hartigan, et al., 2019; Calderon, Jambaqué, Bonnet, & Angeard, 2014; Cassidy, White, DeMaso, Newburger, & Bellinger, 2015; Gaudet, Paquette, Bernard, et al., 2021; Jackson et al., 2021; Sanz et al., 2017, 2018), ainsi que des difficultés dans le domaine de la cognition sociale (Bellinger, 2008; Calderon et al., 2014; Sarrechia et al., 2016) et des habiletés de lecture, écriture et mathématiques (Gaudet, Paquette, Bernard, et al., 2021; Hövels-Gürich, Konrad, et al., 2002).

Outre les retards et déficits documentés sur le plan de certaines habiletés spécifiques, il est reconnu que la malformation cardiaque constitue un facteur de risque susceptible d'accroître la

prévalence des troubles neurodéveloppementaux. Une récente étude conduite à Taiwan a notamment révélé des probabilités de symptômes d'inattention et de TDAH de présentation inattentive plus importantes chez les patients avec malformation cardiaque comparativement à la population générale (Wang et al., 2021). La prévalence de ces problématiques, qui semble dépendre de la sévérité de la lésion cardiaque, pourrait atteindre 14 % à 21 % pour les cardiopathies les plus sévères, telles les lésions cardiaques univentriculaires (Wang et al., 2021). D'autres auteurs documentent que 34 % à 70 % des patients avec malformation cardiaque se seraient vu attribuer un diagnostic clinique de TDAH (DeMaso et al., 2017; Mahle et al., 2000), de sorte que le nombre de ces diagnostics serait trois à quatre fois plus important comparativement à la population générale (Shillingford et al., 2008; Tsao et al., 2017). Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que la nature des difficultés mises en évidence chez les patients avec cardiopathie dans le domaine de la cognition et de la communication sociale présenterait des similarités avec celles observées dans le trouble du spectre de l'autisme (TSA). Par exemple, une probabilité deux à cinq fois plus importante de diagnostic de TSA est documentée dans cette population (Razzaghi, Oster, & Reefhuis, 2015; Tsao et al., 2017) et la fréquence de cardiopathie congénitale est significativement plus élevée chez les individus ayant reçu un diagnostic de TSA (Wier, Yoshida, Odouli, Grether, & Croen, 2006). Alors que l'ensemble de ces études établit un lien statistique entre cardiopathie congénitale et symptomatologie inattentive ou hyperactive et diagnostic de TSA, il convient de noter que l'étiologie de ces troubles demeure multifactorielle et, en ce sens, qu'elle ne peut être réduite à la seule présence d'une lésion cardiaque (Cabral, Liu, & Soares, 2020; Calderon, Bellinger, & Newburger, 2019; Sigmon, Kelleman, Susi, Nylund, & Oster, 2019).

3.2. Impacts fonctionnels et socioaffectifs de la cardiopathie congénitale

3.2.1. Portrait comportemental et socioaffectif

Les difficultés comportementales et socioaffectives sont fréquemment documentées chez les patients avec malformation cardiaque, et ce, depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte. Une récente méta-analyse, regroupant les résultats de neuf études utilisant des questionnaires remplis par les parents, révèle, dans l'ensemble, une prévalence de 25 % de problèmes comportementaux (Abda et al., 2019). Parmi ceux-ci, 25 % des enfants et adolescents présenteraient des symptômes internalisés, c'est-à-dire des indices d'anxiété, des problèmes d'humeur, un retrait social ou des plaintes somatiques, et 15 % manifesteraient des problématiques de comportements externalisés, soit de l'opposition ou de l'agressivité, une défiance de l'autorité ou une transgression des règles (Abda et al., 2019). De plus, les adolescents avec cardiopathie congénitale apparaissent cinq fois plus à risque que leurs pairs de recevoir un diagnostic de trouble anxieux et trois fois plus à risque de recevoir un diagnostic psychiatrique (DeMaso et al., 2017). À nouveau, l'origine des difficultés socioaffectives et comportementales est vraisemblablement multifactorielle, il convient donc de tenter d'en identifier les potentiels facteurs médiateurs ou contributeurs. À ce titre, il apparaît important de souligner que la présence de symptômes de stress chez les parents d'enfants avec malformation cardiaque semble constituer un important prédicteur des difficultés comportementales et socioaffectives (Chang, Chiu, Wang, Weng, & Chang, 2020). Il s'agit d'un facteur non négligeable dans la mesure où 30 % à 88 % des parents d'enfants avec cardiopathie ayant subi une chirurgie cardiaque présenteraient, par exemple, des symptômes de stress post-traumatique ou rencontreraient les critères diagnostiques d'un trouble de stress post-traumatique (Bevilacqua et al., 2021; Cantwell-Bartl & Tibballs, 2013; Helfricht, Latal, Fischer, Tomaske, & Landolt, 2008).

3.2.2. Conséquences à long terme et utilisation de services spécialisés

Dans l'ensemble, il est reconnu que les retards développementaux, les déficits cognitifs et les difficultés comportementales et socioaffectives précédemment abordées constituent les comorbidités les plus fréquentes et les plus invalidantes à long terme pour les patients avec cardiopathie congénitale (Marino et al., 2012; Mussatto et al., 2014; Wernovsky & Licht, 2016). Ces complications non cardiaques sont notamment susceptibles d'influencer significativement leur réussite scolaire. Par exemple, les enfants avec malformation cardiaque présenteraient un risque plus élevé d'obtenir un rendement scolaire inférieur aux normes attendues en lecture et en mathématiques (Oster, Watkins, Hill, Knight, & Meyer, 2017). Il est également rapporté que la fréquence de redoublement, d'attribution de codes de difficulté ou d'utilisation de services de réadaptation, d'éducation spécialisée ou de tutorat serait significativement plus élevée chez les enfants d'âge scolaire présentant une malformation cardiaque comparativement à la population générale (Bellinger et al., 2011; Calderon et al., 2013; Gerstle, Beebe, Drotar, Cassidy, & Marino, 2016; Mulkey et al., 2013). À ce titre, les difficultés sur le plan des fonctions exécutives, plus particulièrement sur le plan de la métacognition et de la mémoire de travail, semblent constituer le principal prédicteur d'une moins bonne réussite scolaire, tant au primaire qu'au secondaire, et ce, au-delà du fonctionnement intellectuel et des facteurs sociodémographiques (Cassidy, White, DeMaso, Newburger, & Bellinger, 2016; Gerstle et al., 2016).

Outre l'utilisation de services de soutien au fonctionnement scolaire, les patients avec cardiopathie congénitale nécessitent inévitablement davantage de services de réadaptation que leurs pairs. De manière générale, il est rapporté que 53 % à 74 % de ces enfants recevrait des services d'intervention spécialisée, soit dans le cadre de programmes publics d'intervention précoce ou dans un contexte privé (Calderon et al., 2013; Mussatto et al., 2014). Parmi les services qui leur sont

pertinents, notons par exemple les interventions en physiothérapie pour une proportion de 2 % à 33 % des enfants, en orthophonie pour 15 % à 42 %, en ergothérapie pour 5 % à 17 % ou en psychologie pour 10 % à 37 % (Calderon et al., 2013; Majnemer, Mazer, et al., 2008; van Egmond-van Dam, Vliet Vlieland, Kuipers, Blom, & ten Harkel, 2021). Par ailleurs, il existe une grande variabilité dans l'accès aux soins, de sorte qu'une proportion significative de ces enfants pourraient ne pas recevoir les services nécessaires à leurs besoins particuliers. Mussatto et collaborateurs (2014) estiment notamment que 95 % de leur échantillon composé d'enfants de 8 ans aurait eu besoin d'interventions précoces en physiothérapie et n'auraient pas eu accès aux services qui leur étaient pertinents. L'utilisation de services d'intervention, que ceux-ci soient systématiques ou individualisés, ainsi que leurs potentiels bénéfiques seront davantage abordés dans les **articles 3, 4 et 5** de la présente thèse.

Dans l'ensemble, les cardiopathies congénitales sont souvent associées à une diminution de la qualité de vie liée à la santé, tant psychosociale que physique (Akbar Ladak, Sultan Hasan, Gullick, & Gallagher, 2019; Laraja et al., 2017). La sévérité de la lésion cardiaque semble d'ailleurs significativement corrélée aux aspects physiques de la qualité de vie, soit le fonctionnement physique rapporté, l'état de santé général et la fréquence des symptômes, mais pas aux aspects psychosociaux (Fteropoulli, Stygall, Cullen, Deanfield, & Newman, 2013). Les auteurs de cette étude émettent l'hypothèse que les réponses fournies aux questionnaires de qualité de vie pourraient refléter une insécurité en lien avec la condition cardiaque et son pronostic, suggérant l'importance de l'éducation offerte aux patients pour que ceux-ci puissent se forger des attentes réalistes quant à leur santé physique (Fteropoulli et al., 2013).

4. Prise en charge clinique préconisée

4.1. Lignes directrices et recommandations

Compte tenu des fréquentes comorbidités neurodéveloppementales et de leurs conséquences multiples sur le fonctionnement des patients avec cardiopathie congénitale, l’AHA (*American Heart Association*), en collaboration avec l’AAP (*American Academy of Pediatrics*), a convoqué en 2012 un collectif de chercheurs et praticiens afin d’établir des recommandations spécifiques quant à la prise en charge clinique de ces patients (Marino et al., 2012). L’article qui résulte de cette collaboration préconise l’instauration de programmes spécifiquement dédiés au développement des patients avec malformation cardiaque. L’algorithme de suivi élaboré par les auteurs s’articule autour de trois concepts clés : la *surveillance*, le *dépistage* et l’*évaluation* (American Academy of Pediatrics, 2006; Marino et al., 2012).

1) La *surveillance* est le processus par lequel un enfant pourrait être reconnu comme présentant un risque accru de retard développemental. Dans cette optique, il est recommandé, pour tous les patients avec cardiopathie congénitale et à chaque visite de routine, qu’une observation éclairée des comportements de l’enfant soit faite, et que certaines questions soient posées aux parents afin de recueillir leurs inquiétudes, de maintenir à jour l’histoire développementale de l’enfant et d’identifier la présence de potentiels facteurs de risque (Marino et al., 2012). À ce titre, la revue de littérature effectuée par les auteurs a permis de faire ressortir une classification des patients avec malformation cardiaque en quatre catégories présentant un risque croissant de comorbidités neurodéveloppementales : a) les patients requérant une chirurgie à cœur ouvert durant la période néonatale ; b) les patients présentant une cardiopathie congénitale cyanotique ne nécessitant pas de chirurgie à cœur ouvert en période néonatale ; c) les patients présentant une cardiopathie congénitale, quel qu’en soit le type, ainsi qu’une autre comorbidité, telles la prématurité, une anomalie génétique

suspectée ou avérée, des convulsions périopératoires, une microcéphalie, des anomalies cérébrales, etc. ; d) toute autre condition identifiée, à la discrétion de l'équipe soignante (Marino et al., 2012). À cette étape-ci du suivi clinique de l'enfant, il est préconisé de compiler les résultats obtenus dans un rapport développemental, qui permettra à la famille, aux éducateurs et aux autres intervenants impliqués auprès de lui de connaître les retards identifiés ou suspectés et d'adapter les stratégies de soins en conséquence.

2) Le *dépistage* consiste en l'utilisation d'outils standardisés, majoritairement des questionnaires destinés à être remplis par les parents, les tuteurs, les éducateurs ou les intervenants scolaires, pour confirmer et préciser le risque de retard développemental précédemment identifié. Les lignes directrices de l'AHA recommandent l'administration systématique d'outils de dépistage standardisés aux âges de 9, 18, 30 et 48 mois (American Academy of Pediatrics, 2006; Marino et al., 2012), afin d'identifier de potentielles problématiques comportementales et psychosociales, ou d'éventuels retards de développement global ou spécifique. Les auteurs précisent également qu'un dépistage spécifique du TSA devrait minimalement être effectué à 18 et 24 mois (Marino et al., 2012).

3) L'*évaluation* est une procédure quantitative et qualitative complexe ayant pour objectif de décrire la nature et la sévérité des retards ou des troubles développementaux que présente l'enfant, et d'en identifier l'origine lorsque possible. Puisque les enfants avec malformation cardiaque complexe sont susceptibles de manifester des difficultés dans plusieurs domaines développementaux, ces évaluations requièrent une équipe multidisciplinaire dont la composition des spécialistes devrait être adaptée aux résultats des précédentes étapes de suivi (Marino et al., 2012). À ce titre, la littérature suggère qu'une approche multidisciplinaire de la prise en charge de plusieurs conditions médicales chroniques faciliterait la communication de l'information, augmenterait l'adhérence aux traitements et diminuerait le nombre de nouvelles hospitalisations (Kasper et al., 2002; Ofman et al., 2004). Chez

les enfants avec cardiopathie congénitale, ces évaluations plus spécifiques peuvent notamment inclure un test génétique, un examen neuroradiologique, ainsi que l'administration d'échelles développementales standardisées. Lorsqu'un retard développemental est avéré ou qu'un diagnostic de trouble neurodéveloppemental est posé, il est recommandé qu'un plan de soin soit établi. Celui-ci pourrait impliquer des réévaluations périodiques, des références vers des interventions spécifiques ou des recommandations de mesures d'accommodation à mettre en place dans les différents milieux de vie de l'enfant (Marino et al., 2012). À cet égard, plusieurs publications soulèvent l'importance du rôle du psychologue/neuropsychologue à cette étape de l'évaluation, mais également dans l'ensemble de la prise en charge clinique des patients avec cardiopathie (Brosig, Butcher, Ilardi, et al., 2014; Brosig, Yang, Hoffmann, Dasgupta, & Mussatto, 2014; Cassidy et al., 2018). En effet, le psychologue/neuropsychologue, en tant qu'expert à la fois du fonctionnement psychologique et du développemental cérébral, apporte un regard éclairé pour comprendre les difficultés rencontrées par l'enfant, en offrant un portrait intégré de son fonctionnement psychologique et de ses forces et faiblesses cognitives. Son expertise permet également de contribuer à la mise en place d'un plan d'intervention permettant d'adresser les difficultés cognitives, comportementales et émotionnelles de l'enfant, d'offrir d'éventuelles consultations pour faciliter la communication de l'information avec les intervenants scolaires, de soutenir l'équipe traitante dans la mise en place des meilleures interventions pour favoriser le développement de l'enfant, et d'offrir du soutien psychoéducatif ou psychologique pour favoriser l'adaptation familiale (Brosig, Butcher, Butler, et al., 2014).

Après la publication des lignes directrices de l'AHA et de l'AAP, des experts cliniciens et chercheurs se sont regroupés pour fonder le CNOC (*Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative*), une organisation sans but lucratif visant à identifier et mettre en place les meilleures pratiques de suivi développemental et psychosocial pour les patients avec cardiopathie congénitale et

leur famille (Marino et al., 2020). Plusieurs collaborateurs du CNOC ont récemment souligné la nécessité de poursuivre le suivi neurodéveloppemental des enfants à l'âge préscolaire (Ware et al., 2020) et scolaire (Ilardi et al., 2020). Selon les auteurs, le choix du calendrier d'évaluation et des domaines de compétences à mesurer devrait reposer sur trois principes généraux concernant le développement : 1) la trajectoire développementale des fonctions cognitives est non-linéaire et présente des phases de développement accéléré ; 2) il en découle des périodes critiques, tant pour le développement de certaines fonctions que pour l'intervention en cas de difficultés ; 3) certaines habiletés se développent de manière imbriquée, de sorte que des déficits dans une sphère sont susceptibles d'influencer le développement d'autres sphères (Ilardi et al., 2020). C'est notamment le cas des fonctions exécutives dont le développement des différentes sous-compétences (par exemple, la mémoire de travail, l'inhibition, la planification) ne s'effectue pas de façon linéaire (Moret & Mazeau, 2019) et dont les atteintes peuvent notamment avoir des conséquences significatives sur les apprentissages scolaires (Cassidy et al., 2016; Gerstle et al., 2016). Un dépistage développemental régulier est donc recommandé pour identifier rapidement les difficultés les plus fréquemment associées aux malformations cardiaques, offrir des services d'intervention adaptés aux besoins et, ainsi, en réduire l'impact fonctionnel.

4.2. Instauration de programmes de suivi développemental

À la suite des recommandations publiées par l'AHA, de nombreux programmes de suivi développemental pour les patients avec cardiopathie congénitale se sont établis dans différentes institutions de santé. Plusieurs établissements ont ainsi pu documenter la faisabilité, mais également les limitations et les défis à relever lors de l'implantation de tels suivis (Brosig et al., 2011; Chorna et al., 2016). Ces études ont également permis d'en relever certains bénéfiques, notamment sur le plan de l'efficacité du dépistage des retards de développement. Par exemple, les évaluations

développementales systématiques offertes dans le cadre du programme de Brosig et collaborateurs (2011) ont permis d'identifier une proportion significative de patients satisfaisant aux critères d'éligibilité pour des services d'intervention précoce, mais ne recevant aucun des services qui leur étaient nécessaires. Une proportion de 47 % des participants a ainsi pu obtenir une première référence vers des services d'intervention adaptés à leurs besoins (Brosig et al., 2011). De la même manière, 27 % des enfants participant au suivi multidisciplinaire décrit par Chorna et collaborateurs (2016) a pu recevoir une première requête vers des services d'intervention précoce et 14 % s'est vu obtenir de nouvelles références, en plus des services vers lesquels ils avaient été déjà dirigés dans le cadre du suivi de santé standard. Par ailleurs, les résultats de l'étude de Brosig Soto et collaborateurs (2011) révèlent que l'identification de facteurs de risque démographiques ou médicaux n'expliquerait, à elle seule, que 50 % de la variabilité des résultats aux échelles développementales (Brosig Soto et al., 2011). D'une part, ceci suggère que le pronostic neurodéveloppemental des patients avec cardiopathie congénitale demeure difficile à prédire, d'autre part, cela souligne l'importance des dépistages et évaluations systématiques, pour identifier précocement les risques d'éventuelles difficultés et diriger vers les services adéquats (Brosig Soto et al., 2011).

À la suite des lignes directrices de l'AHA, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine a mis en place, en 2013, la *Clinique d'investigation neurocardiaque* (CINC). Le programme de suivi développemental de la CINC s'adresse à tous les patients du CHU Sainte-Justine présentant une cardiopathie congénitale modérée à sévère et vise à dépister précocement les difficultés et retards développementaux afin de coordonner et faciliter l'accès aux traitements. Il comporte des dépistages et évaluations systématiques débutant dès l'âge de quatre mois et respectant un calendrier de rendez-vous préétablis (voir la Figure 1 de l'article 5, page 199), un soutien éducatif aux familles, ainsi que des interventions précoces offertes à l'enfant de manière individualisée, c'est-à-dire adaptée à ses

difficultés et ses besoins. L'équipe multidisciplinaire de la CINC est composée d'une infirmière clinicienne coordonnatrice, de neurologues, de pédiatres du développement, d'une chirurgienne cardiaque, d'ergothérapeutes, de physiothérapeutes, d'une neuropsychologue, d'un orthophoniste et d'une nutritionniste, dont l'implication diffère en fonction de l'âge et des besoins de l'enfant. Une collaboration étroite est établie avec les médecins traitants impliqués auprès du patient, en particulier les cardiologues et médecins de famille ou pédiatres dans la communauté. Ainsi, dans l'optique de coordonner les soins, l'histoire développementale de l'enfant, les résultats des dépistages et évaluations administrés et les recommandations de traitements émises leur sont systématiquement partagés sous forme de rapport multidisciplinaire. Dans le cadre du suivi proposé par la CINC, un soutien éducatif est également offert aux parents ou tuteurs, notamment par l'entremise de partage de connaissances générales sur le développement typique, de séances de rétroaction sur les difficultés de l'enfant, ses réactions et ses comportements, ou par la remise de dépliants d'information créés selon les besoins rencontrés par les familles. Enfin, en fonction de critères quantitatifs établis sur la base des données probantes fournies par la littérature scientifique, des séances d'intervention précoce peuvent être offertes à l'enfant en physiothérapie, ergothérapie ou orthophonie. Les critères de référence pour les services d'intervention en physiothérapie et orthophonie seront détaillés dans les **articles 3 et 4** de la présente thèse.

En 2017, notre équipe de recherche a publié une étude de cas portant sur la récupération motrice d'une patiente ayant bénéficié d'un suivi développemental systématique à la CINC et d'interventions précoces en ergothérapie et physiothérapie (Gallagher et al., 2017). Diagnostiquée en période prénatale avec une cardiopathie congénitale complexe et née à 35 semaines de gestation, plusieurs complications avaient été observées chez cette enfant à la suite de la chirurgie cardiaque, notamment des convulsions cliniques et des lésions neurologiques témoignant d'un accident

vasculaire cérébral. Les évaluations motrices conduites dès l'âge de deux mois corrigés avaient révélé une hypotonie légère et un retard de développement moteur. Un programme d'intervention motrice précoce avait alors été élaboré par les professionnels de la CINC. L'enfant avait donc bénéficié de séances d'ergothérapie et de physiothérapie à la CINC dans un premier temps, puis au centre de réadaptation de son secteur, dès l'âge de huit mois. Alors que les examens neuroradiologiques démontraient la présence d'un infarctus chronique impliquant le cortex moteur droit, l'évaluation motrice systématique réalisée à l'âge de 12 mois avait révélé un fonctionnement moteur comparable aux normes attendues pour l'âge (Gallagher et al., 2017). Ces résultats suggèrent une récupération motrice significative chez cette enfant. Néanmoins, les potentiels bénéfiques de tels programmes sur le pronostic neurodéveloppemental des enfants avec cardiopathie congénitale demeurent à être précisés, ce qui constitue l'objectif de l'**article 5** de cette thèse.

Chapitre II – Position du problème et objectifs de recherche

1. Position du problème et objectif général de la thèse

Comme en témoigne le premier chapitre de cette thèse, il existe une vaste littérature ayant documenté les conséquences neurologiques, motrices et cognitives des cardiopathies congénitales. La revue de littérature effectuée dans le cadre de cette thèse a néanmoins permis de relever certaines avenues de recherche dont l'étude bénéficierait à la compréhension du neurodéveloppement des enfants avec malformation cardiaque. De manière générale, la présente thèse vise à documenter le fonctionnement cérébral et le développement moteur et langagier de jeunes enfants présentant une cardiopathie congénitale complexe, ainsi qu'à identifier des facteurs de prévention et des pistes d'intervention pour améliorer leur pronostic neurodéveloppemental

2. Objectifs spécifiques des articles

Cinq articles scientifiques composent cette thèse. Leurs objectifs spécifiques, ainsi qu'un résumé de la méthodologie utilisée pour y répondre, sont présentés dans la section suivante.

Article 1 : Compte tenu du grand nombre d'études ayant documenté les conséquences neurologiques, cognitives et socioaffectives associées aux cardiopathies congénitales, il nous a semblé important, dans un premier temps, de regrouper les principales données mises en évidence par la littérature, afin d'obtenir une vision globale et synthétique des différentes fonctions cognitives potentiellement affectées et des facteurs qui en augmentent le risque. L'article a été publié dans la *Revue Québécoise de Psychologie* (2016) et s'adresse aux étudiants, chercheurs et cliniciens souhaitant obtenir un portrait compréhensif et intégré de cette population, ainsi que des pistes pour pouvoir appliquer ces connaissances scientifiques à leur pratique.

Article 2 : Le deuxième article de cette thèse s'inscrit dans un projet de recherche longitudinal visant à décrire l'organisation cérébrale fonctionnelle des enfants avec cardiopathie congénitale, à en

documenter les changements développementaux de quatre mois à trois ans et à explorer la relation entre ces patrons de connectivité fonctionnelle et les performances neurodéveloppementales. L'objectif spécifique de ce dernier article consistait à documenter les patrons de connectivité fonctionnelle au repos des nourrissons de quatre mois présentant une cardiopathie congénitale critique réparée. Considérant la persistance des lésions cérébrales acquises et des anomalies structurelles développementales, nous émettions l'hypothèse que les anomalies cérébrales fonctionnelles persisteraient après la chirurgie cardiaque et que les patrons de connectivité fonctionnelle démontreraient des altérations diffuses. Pour répondre à cet objectif, nous avons conduit des enregistrements en spectroscopie proche infrarouge et comparé les patrons de connectivité fonctionnelle au repos de nourrissons avec cardiopathie congénitale ($n = 21$) à ceux de nourrissons en santé ($n = 31$). L'article a été soumis à la revue *Child Neuropsychology*.

Article 3 : Le premier objectif de cette étude consistait à décrire le développement des habiletés de motricité globale entre 4 et 24 mois chez des enfants avec cardiopathie congénitale. Le deuxième objectif était de quantifier les séances de physiothérapie reçues entre quatre et huit mois dans cet échantillon de patients ayant participé à programme de suivi développemental systématique et d'intervention individualisée. De manière exploratoire, nous souhaitions également documenter l'évolution des compétences de motricité globale, en fonction de la quantité de séances de physiothérapie reçues. Il s'agit d'une étude rétrospective longitudinale basée sur les résultats des évaluations développementales offertes à la CINC. Pour répondre à nos objectifs, nous avons comparé les scores obtenus par un échantillon d'enfants présentant une malformation cardiaque ($n = 29$) aux évaluations motrices standardisées à 12 et 24 mois et documenté la proportion d'enfants ayant bénéficié d'interventions individualisées en physiothérapie, ainsi que le nombre de séances reçues.

Ce projet de recherche a fait l'objet d'un article court (*brief report*) dans la revue *Developmental Neurorehabilitation* (2021).

Article 4 : L'objectif de cette étude était de décrire le développement du langage entre 12 et 24 mois chez les enfants avec cardiopathie congénitale. Il s'agit de la première étude longitudinale portant spécifiquement sur le développement langagier dans cette population. Dans un deuxième temps, nous souhaitons explorer l'association entre les habiletés de communication précoces (12 mois) et les capacités langagières futures (24 mois), dans le but d'identifier d'éventuels marqueurs développementaux et, ainsi, de potentiellement adapter les stratégies de dépistage. Il s'agit, à nouveau, d'une étude rétrospective longitudinale utilisant les données des dépistages et évaluations développementales systématiquement offerts à 12, 18 et 24 mois aux patients dans le cadre de leur suivi à la CINC du CHU Sainte-Justine. Tous les participants de cet échantillon ($n = 49$) ont donc bénéficié d'un programme de suivi développemental systématique et d'intervention individualisée en fonction de leurs besoins. Dans un premier temps, les scores obtenus à 12 et 24 mois aux sous-tests langagiers d'une échelle développementale et à 12, 18 et 24 mois à un questionnaire de communication rempli par les parents ont été comparés aux données normatives de chaque outil. Par la suite, nous avons comparé les trajectoires des performances langagières et cognitives entre 12 et 24 mois. Finalement, des corrélations et régressions multiples ont été réalisées pour mettre en évidence la relation entre les habiletés langagières à 12 et 24 mois. Ce quatrième article a été publié dans la revue *European Journal of Paediatric Neurology* (2019).

Article 5 : Cette cinquième étude prospective visait à évaluer l'impact du programme de suivi développemental systématique de la CINC sur le fonctionnement moteur, cognitif et comportemental d'enfants avec cardiopathie congénitale. Pour ce faire, nous avons conduit des évaluations multidisciplinaires, en collaboration avec les ergothérapeutes et physiothérapeutes de la CINC, chez

des enfants de trois ans présentant une cardiopathie congénitale modérée à sévère. Les participants étaient divisés en deux groupes en fonction de la trajectoire de soins dont ils avaient bénéficié : 1) les enfants du groupe *Intervention* ($n = 41$) avaient bénéficié d'un suivi à la CINC dès les premiers mois suivants leur naissance ; 2) les enfants du groupe *Contrôle* ($n = 39$), nés avant la mise en place de la CINC, avaient reçu le suivi de santé standard offert jusqu'alors (rendez-vous préétablis avec le cardiologue du CHU Sainte-Justine et suivis médicaux réguliers avec le pédiatre ou le médecin de famille). L'impact du suivi systématique de la CINC était évalué en comparant les scores obtenus par chacun des deux groupes aux échelles d'évaluation développementales administrées et aux questionnaires comportementaux remplis par les parents. Ce cinquième manuscrit a été publié dans la revue *Frontiers in Pediatrics, Pediatric Cardiology* (2020).

Chapitre III – Recension de la littérature

Article 1 – Cardiopathies congénitales : physiopathologie, facteurs de risque et profils neuropsychologiques

Solène Fourdain¹, Catherine-Marie Vanasse¹, Nancy Poirier², Lionel Carmant³ & Anne Gallagher¹

¹ Département de Psychologie, Université de Montréal ; ² Département de Chirurgie, Université de Montréal
; ³ Département de Pédiatrie, Université de Montréal

Revue québécoise de psychologie, 2016, 37 (2), 3-20.

<https://doi.org/10.7202/1040035ar>

Résumé

Les cardiopathies congénitales (CC) sont les malformations les plus fréquentes chez le nouveau-né. La littérature des dernières décennies a mis en évidence des retards développementaux fréquents dans cette population, notamment sur le plan de la motricité, du fonctionnement intellectuel global, du langage, de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives. Le présent article propose une revue de littérature concernant la physiopathologie de ces retards et les facteurs susceptibles d'en augmenter les risques. Les profils neuropsychologiques associés à la présence d'une CC, ainsi que leur impact sur les acquisitions scolaires, l'adaptation comportementale et la qualité de vie seront présentés.

Mots clé : malformation cardiaque congénitale, profils neuropsychologiques, retard développemental

Abstract

Congenital heart diseases (CHD) are the most common congenital anomalies in newborns. The literature of the last decades demonstrates that developmental delays are frequent in this population, especially in the areas of gross and fine motor skills, global intellectual functioning, language, memory, attention and executive abilities. This article offers a literature review covering the pathophysiology of these delays and their risk factors. Neuropsychological profiles associated with CHD and their impact on school achievement, behavioral adaptation and quality of life will be presented.

Key words: congenital heart disease, neuropsychological profiles, developmental delay

Les cardiopathies congénitales : définition, classification et physiopathologie

Les cardiopathies congénitales (CC) sont des malformations du cœur et/ou des vaisseaux sanguins qui surviennent au cours du développement fœtal. Leur incidence est estimée entre 5 et 14 naissances pour 1000 (Donofrio & Nassaro, 2010 ; Hoffman & Kaplan, 2002), faisant des CC les malformations les plus fréquentes chez le nouveau-né. Elles sont généralement diagnostiquées assez tôt durant le développement intra-utérin par des techniques d'échographie fœtale ou d'IRM.

Il existe une grande diversité de CC, allant de malformations bénignes, sans incidence sur le développement fœtal, à des lésions nécessitant une ou plusieurs chirurgies cardiaques réparatrices dès les premiers jours ou durant la première année suivant la naissance. Les CC sont généralement divisées en deux groupes, en fonction de leurs caractéristiques hémodynamiques : les lésions cyanotiques et acyanotiques (Marino et al., 2012). Les lésions cyanotiques se caractérisent par une circulation sanguine pulmonaire altérée, soit en raison d'un apport pulmonaire diminué ou d'un mélange intracardiaque de sang oxygéné et désoxygéné, et se manifestent par des symptômes de cyanose, soit une coloration bleutée de la peau causée par un manque d'oxygène (hypoxie) dans les organes. Quant à elles, les lésions acyanotiques résultent en une altération de la circulation sanguine systémique, et n'entraînent pas de symptômes de cyanose. On distingue également trois niveaux de sévérité des CC (Hoffman & Kaplan, 2002 ; Marino et al., 2012). Les CC complexes ou sévères incluent les lésions cyanotiques telles les transpositions des grands vaisseaux (TGV), les tétralogies de Fallot avec atrésie pulmonaire, les hypoplasies du cœur gauche, les troncs communs, les interruptions de l'arche aortique, etc. Parmi les CC complexes sont également incluses les CC acyanotiques, telles que les communications atrioventriculaires, les formes étendues de communications interventriculaires ainsi que les coarctations de l'aorte critiques. Les CC modérées incluent, entre autres, les communications interventriculaires, les tétralogies de Fallot

simples et les coarctations de l'aorte non critiques. Enfin, les CC légères sont celles que l'on rencontre le plus souvent. Elles sont, la plupart du temps, asymptomatiques et le souffle cardiaque entraîné n'est généralement pas significatif. Certaines CC légères peuvent d'ailleurs se résorber spontanément au cours de la croissance. Ce sont par exemple les petits défauts atriaux septaux ou ventriculaires septaux.

Lors d'un développement intra-utérin sain, la circulation fœtale dirige le sang non oxygéné vers le placenta qui assure une fonction d'oxygénation (Rudolph, 2009). Le sang ainsi oxygéné peut être livré aux différents organes du fœtus et permettre leur croissance. La présence d'anomalies congénitales cardiaques entraîne une altération de la circulation sanguine fœtale, tant sur le plan du débit sanguin que sur le plan de la quantité d'oxygène délivré aux organes. Ces altérations circulatoires sont de sévérité variable en fonction du type de lésions cardiaques. Par exemple, chez un fœtus atteint d'hypoplasie du cœur gauche, l'atrophie du ventricule et de l'oreillette gauches entraîne un mélange intracardiaque entre le sang pauvre en oxygène et le sang oxygéné. Le sang mélangé est expulsé de l'oreillette droite et dirigé vers les organes à irriguer. Ceux-ci reçoivent ainsi du sang relativement pauvre en oxygène qui ne peut assurer l'apport nécessaire à leur développement. Chez le fœtus atteint de transposition des grands vaisseaux, lorsque l'artère pulmonaire et l'aorte sont interverties, le sang veineux issu de la circulation cérébrale est directement redirigé vers le cerveau. Le sang qui entre ainsi dans la circulation cérébrale est non oxygéné, entraînant une condition d'hypoxémie cérébrale où le cerveau ne reçoit pas la quantité d'oxygène suffisante pour lui assurer un développement normal (Donofrio & Massaro, 2010). L'altération de la circulation cérébrale est particulièrement délétère durant le troisième trimestre de grossesse, période critique pour le développement du cerveau. Limperopoulos et al. (2010), observent d'ailleurs un retard grandissant de la croissance cérébrale lors du troisième trimestre de grossesse chez des fœtus atteints de CC

comparativement à des fœtus sains. À ce stade, le cortex cérébral du fœtus se développe et devient potentiellement plus vulnérable aux carences en oxygène comparativement aux autres organes plus développés. Clouchoux et al. (2013) rapportent des retards dans la gyrification et le développement des sillons chez les fœtus atteints d'hypoplasie du cœur gauche, notamment dans les régions frontales et temporales, incluant les aires de Broca et de Wernicke (Clouchoux et al., 2013). L'hypoperfusion et l'hypoxémie cérébrales fœtales contribuent ainsi à la survenue de lésions neurologiques prénatales probablement déterminantes dans le développement de l'enfant atteint de CC.

Depuis quelques décennies, grâce aux progrès de la médecine et des techniques de chirurgie cardiaque, la mortalité des enfants atteints de CC a nettement diminuée. On estime que 85% des enfants atteints de CC survivront à l'âge adulte (Warnes et al., 2001). Ce taux de survie varie en fonction de la sévérité des CC, fluctuant de 95% pour les CC légères, à 90% pour les CC modérées et 80% pour les CC complexes (Warnes et al., 2001). L'augmentation du taux de survie des enfants atteints de CC est toutefois associée à une augmentation de la présence de co-morbidités et des déficits neurodéveloppementaux. Bien que leur nature et leur prévalence varie en fonction du type de CC, on estime que la moitié des enfants atteints de CC et ayant subi une opération chirurgicale à cœur ouvert présentera des déficits ou retards de développement (Limperopoulos et al., 2001 ; Majnemer et al., 2006). En effet, la littérature met en évidence des retards fréquents de motricité fine et grossière, de fonctionnement intellectuel global, ainsi que des habiletés langagières, de mémoire, d'attention et du fonctionnement exécutif (Bellinger et al., 2003 ; Hövels-Gürich et al., 2007a ; Hövels-Gürich et al., 2007b ; Majnemer et al., 2008 ; Miatton, De Wolf, François, Thiery, & Vingerhoets, 2007). L'ensemble de ces retards neurodéveloppementaux a d'importantes conséquences sur la réussite scolaire et l'adaptation sociale et comportementale, de même que sur la qualité de vie (Mahle et al., 2000 ; Bellinger et al., 2003).

L'objectif du présent article est de fournir des éléments permettant une meilleure compréhension de la physiopathologie des retards neurodéveloppementaux observés chez les enfants atteints de CC, ainsi que des facteurs susceptibles d'en augmenter les risques. L'objectif est également de dresser le patron de retards neuropsychologiques généralement observés chez ces enfants, ainsi que leurs conséquences sur les acquisitions scolaire, l'adaptation comportementale et la qualité de vie. Enfin, des suggestions sont émises en vue d'ajuster certains aspects de la pratique clinique en psychologie et neuropsychologie afin d'appliquer ces connaissances au service de cette population.

Cardiopathies congénitales et neurodéveloppemental

Facteurs de risque influençant le neurodéveloppement

L'issue neurodéveloppementale des enfants atteints de CC est fortement influencée par la présence de nombreux facteurs de risque, tant biologiques qu'environnementaux, inhérents à cette population. Bien que la majorité des études portant sur le développement neurologique des enfants atteints de CC se soit intéressée aux effets de la chirurgie cardiaque, lorsque la perfusion cérébrale est altérée par la circulation extra-corporelle pendant la procédure chirurgicale (par exemple, Bellinger et al., 1999 ; Bellinger et al., 2003), de nombreux facteurs de risque susceptibles d'altérer le développement de ces enfants sont également présents avant la chirurgie (syndromes génétiques, anomalies cérébrales congénitales, lésions cérébrales acquises dues à une cyanose prolongée ou à une hypoperfusion après la naissance, etc.).

Facteurs génétiques

Sur le plan chronologique, les premiers facteurs biologiques susceptibles de modifier le développement fœtal sont les mutations génétiques. En effet, il a été démontré qu'il existe une

association entre la présence d'un syndrome génétique et d'une CC (Donofrio & Massaro, 2010). Par exemple, les syndromes de Down, de Williams, de Turner et de DiGeorges présentent des similarités sur le plan des anomalies cardiaques congénitales observées et sont associés à des retards de développement de sévérité variable. L'issue neurodéveloppementale des enfants atteints de CC est ainsi influencée par les facteurs génétiques, à la fois les syndromes génétiques affectant le développement cérébral et les anomalies génétiques non syndromiques causes de CC isolées. La présence de syndrome génétique est donc un facteur hautement confondant lorsqu'il s'agit d'évaluer le neurodéveloppement des enfants atteints de CC.

Facteurs hémodynamiques

Les caractéristiques hémodynamiques intrinsèques aux CC constituent également d'importants facteurs biologiques dont l'effet sur le neurodéveloppement des enfants atteints de CC est assez bien connu. En effet, l'hypoxie chronique causée par la CC cyanotiques apparaît particulièrement nuisible pour le développement cognitif et moteur des enfants (Wray & Sensky, 2001). Notamment, les enfants atteints de CC cyanotiques présentent un fonctionnement intellectuel plus faible lorsqu'ils sont comparés aux enfants atteints de CC acyanotiques, ainsi que de plus faibles performances au niveau des habiletés académiques, incluant l'arithmétique, la lecture et l'orthographe (Wray & Sensky, 2001).

Facteurs chirurgicaux

Certaines difficultés neurodéveloppementales observées dans la population des enfants atteints de CC semblent associées aux procédures de soutien utilisées pour protéger les organes vitaux durant la chirurgie à cœur ouvert. En effet, la plupart des reconstructions cardiaques impliquent un arrêt circulatoire momentané dans l'ensemble de l'organisme, privant la totalité des organes de la

perfusion sanguine nécessaire à leur fonctionnement. Afin de pallier à l'hypoperfusion et l'hypoxie qu'entraînerait un arrêt circulatoire complet lors de la chirurgie, les chirurgiens cardiaques utilisent une technique dite de circulation extracorporelle permettant d'assurer, de manière temporaire, les fonctions de pompe et d'oxygénation du cœur et des poumons. Mills (1995) et du Plessis (1999) affirment que l'utilisation des techniques de circulation extra-corporelle augmenterait l'incidence de lésions neurologiques périopératoires, telles que des embolies ou des processus inflammatoires (Mills, 1995 ; du Plessis, 1999).

Pour limiter les impacts d'une trop longue ischémie/hypoperfusion dans les organes vitaux, certaines procédures assurent la diminution temporaire du métabolisme des organes. C'est le cas de l'hypothermie profonde avec arrêt circulatoire (Deep hypothermic circulatory arrest, DHCA), qui consiste à refroidir progressivement la température corporelle pour atteindre 15 à 18 °C, et à maintenir cette température durant la totalité de la chirurgie. La durée et l'intensité de la DHCA dépend du temps nécessaire à la réparation cardiaque, et donc par le fait même, du degré de sévérité de la CC. Limperopoulos et al. (2002) mettent en évidence un lien significatif entre la durée de la DHCA et le développement global, mesuré avec l'Échelle Développementale de Griffiths. En effet, chez les enfants âgés de un à trois ans, il apparaît que le quotient développemental est significativement plus bas lorsque la durée de la DHCA est plus longue. De même, Majnemer et al. (2008), observent une association entre un temps de DHCA plus long et de plus faibles scores de QI, ainsi que de moins bonnes habiletés de langage réceptif chez des enfants de 5 ans. Enfin, Hövels-Gürich et al. (2007a), mettent en évidence une corrélation négative entre la durée de la circulation extra-corporelle et le développement du langage et de la parole, chez les enfants d'âge préscolaire et scolaire atteints de CC. Il est à noter que seuls ces derniers auteurs ont contrôlé pour la sévérité de la CC. Ainsi, pour les études de Limperopoulos et al. (2002) et Majnemer et al., (2008), il est difficile de conclure à un lien

direct entre le temps de DHCA et le fonctionnement cognitif global, car il se peut que les résultats reflètent davantage l'effet de la sévérité de la CC sur le développement des enfants.

De la même manière, puisqu'il s'agit d'un indicateur de la sévérité de la CC et de la survenue de complications médicales après la chirurgie, la durée du séjour aux soins intensifs pédiatriques apparaît également être un marqueur prédictif du développement cognitif et moteur des enfants atteints de CC. En effet, un plus long séjour aux soins intensifs pédiatriques est associé à des scores plus faibles sur le plan de la motricité fine et sur le plan du quotient développemental, ainsi qu'à une prévalence plus importante des anomalies neurologiques postopératoires (Limperopoulos et al., 2002).

Statut neurologique périopératoire

D'autres facteurs biologiques ont été mis en évidence dans la survenue de retards développementaux dans cette population. Par exemple, un statut neurologique périopératoire anormal apparaît être un important marqueur du développement postopératoire chez les enfants atteints de CC (Bellinger et al., 1999 ; Limperopoulos et al., 2002). À travers la littérature, plusieurs indices d'une évaluation neurologique anormale ont été identifiés. Ces indices incluent une hypotonie, une hypertonie, une asymétrie motrice, des anomalies des nerfs crâniens, une diminution de la masse et de la puissance musculaires, ainsi qu'une diminution des réflexes ostéo-tendineux et la présence de crises convulsives (Limperopoulos et al., 2002). Ces symptômes neurologiques constituent des signes d'un développement anormal du système nerveux central ou de lésions postopératoires acquises. D'ailleurs, à un très jeune âge, ils sont significativement associés à des quotients développementaux plus faibles aux échelles standardisées, notamment sur le plan de la motricité fine et grossière, et sur le plan du développement cognitif (Bellinger et al., 1999 ; Limperopoulos et al., 2002). Plus tard dans le développement de l'enfant atteint de CC, il apparaît également qu'une évaluation neurologique

préopératoire anormale soit associée à un fonctionnement intellectuel global plus faible, évalué à l'âge de 13 ans avec la *Weschler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition* (WISC-IV ; von Rhein et al., 2014). Parmi les anomalies neurologiques précédemment citées et susceptibles de nuire au neurodéveloppement, les crises convulsives sont fréquentes chez les enfants atteints de CC et leur prévalence postopératoire est estimée entre 7 % et 20 %. Il peut s'agir de périodes d'activité électrophysiologique ictale ou de crises convulsives cliniques, ces dernières étant associées à une issue neurodéveloppementale moins favorable (Bellinger et al., 1999 ; Gaynor et al., 2006). L'ensemble de ces informations laisse à penser qu'il est nécessaire de procéder à un monitoring vidéo-électroencéphalographie à la suite de la chirurgie cardiaque dans cette population, afin de détecter la survenue de telles crises, d'introduire rapidement une médication antiépileptique et de minimiser leur impact sur le fonctionnement futur.

Autres facteurs biologiques

Enfin, parmi les facteurs biologiques identifiés comme des prédictors de l'issue développementale des enfants, il est établi qu'un petit poids à la naissance est associé à un moins bon pronostic, tant dans la population saine que chez les enfants atteints de CC. Il apparaît que les nourrissons atteints de CC et nés à terme sont deux fois plus à risque de présenter un petit poids pour leur âge gestationnel (*small for gestational age*) comparativement aux nourrissons sains (respectivement 15,2 et 7,8 % ; Malik, Cleves, Zhao, Correa & Hobbs, 2007). Un plus faible poids est associé, chez ces enfants, à une augmentation de la prévalence de microcéphalie, d'anomalies neurologiques et de déficits de motricité fine (Limperopoulos et al., 2002). Il est à noter que la littérature n'est pas unanime quant à la prévalence de la prématurité chez les enfants atteints de CC. En effet, Tanner, Sabine & Wren (2005) mettent en évidence une prévalence des naissances prématurées chez les enfants atteints de CC de 16 % en moyenne tandis que Kramer, Trampisch,

Rammos & Giese (1990) observent plutôt une prévalence de la prématurité similaire à la population sans malformation cardiaque (11,1 % en moyenne ; Blencowe et al., 2013).

Facteurs sociodémographiques

En plus des facteurs biologiques inhérents à la population des enfants atteints de CC, la qualité de l'environnement dans lequel l'enfant se développe peut avoir une grande influence sur le pronostic neurodéveloppemental. Tel qu'observé dans la population saine, certains facteurs sociodémographiques constituent des marqueurs du développement de l'enfant atteint de CC. Le niveau d'éducation maternel et le niveau socioéconomique familial sont des marqueurs prédictifs de l'issue développementale et de la survenue de déficits neuropsychologiques. Plus précisément, il est rapporté qu'un niveau d'éducation maternel plus élevé et un plus haut niveau socioéconomique sont associés à un meilleur fonctionnement intellectuel à 5 et 8 ans (Bellinger et al., 2003 ; Majnemer et al., 2008). Inversement, un niveau d'éducation maternel et un niveau socioéconomique plus faibles seraient associés à un fonctionnement cognitif plus faible et à une prévalence plus importante de retards développementaux. Sur le plan langagier, Hövels-Gürich et al. (2007a) observent qu'un plus haut statut socioéconomique est corrélé avec de meilleurs résultats aux évaluations du langage et de la parole chez des enfants atteints de CC âgés de 7 ans en moyenne (Hövels-Gürich et al., 2007a). Ainsi, ces facteurs sont à considérer lorsque l'on souhaite caractériser les patrons développementaux propres à cette population.

Profil neuropsychologique des enfants atteints de cardiopathie congénitale

La littérature examinant les impacts d'une CC ayant nécessité une chirurgie cardiaque réparatrice durant la première année de vie est grandissante. La prévalence et la sévérité des déficits observés dans cette population dépendent du type de lésion cardiaque, ainsi que, tels que

précédemment cités, de nombreux facteurs de risque qui influencent l'issue neurodéveloppementale des enfants. Bien que la généralisation des résultats soit problématique étant donné l'hétérogénéité des populations étudiées (sur le plan des pathologies cardiaques, des procédures chirurgicales utilisées, des facteurs socioéconomiques et démographiques, des interventions reçues, etc.), la fréquence et la nature des déficits rencontrés dans cette population sont assez bien connues, notamment dans les domaines de la motricité, du fonctionnement intellectuel global, du langage, de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives (Donofrio & Massaro, 2010).

Développement de la motricité fine et grossière

Les conséquences d'une CC sur le développement moteur des enfants ont largement été documentées dans la littérature. En effet, les déficits moteurs ont souvent été mis en évidence dans cette population (Limperopoulos et al., 2002 ; Majnemer et al., 2006 ; Long, Harris, Eldridge & Galea, 2012). Il est estimé qu'entre 20 et 50 % des enfants atteints de CC souffrent de difficultés motrices (Limperopoulos et al., 2002). Ainsi, 62 % des enfants ayant subi une chirurgie cardiaque précoce (en moyenne 9 jours après la naissance) présentent un développement moteur atypique durant leur première année de vie (Long et al., 2012). À 12 mois, une hypotonie est observée chez 17 à 20 % et une hypertonie chez 12 à 30 % des enfants avec CC (Dittrich et al., 2002). À 5 ans, des retards de motricité grossière et fine sont observés chez, respectivement, 49 % et 39 % des enfants atteints de CC (Majnemer et al, 2006). Bien que près de la moitié de ces enfants ne présente pas de déficits moteurs, il apparaît que les performances obtenues aux évaluations motrices dans cette population sont significativement abaissées par rapport à la population normale, de sorte que seuls 13 % et 10 % des enfants atteints de CC obtiennent, respectivement, des quotients de motricité grossière et fine supérieurs à la moyenne, contrairement à 25 % dans la population saine (Majnemer et al, 2006). Ainsi, les difficultés motrices apparaissent être des caractéristiques fréquentes et persistantes dans cette

population. De tels retards de développement entraînent une réduction de l'exploration de l'environnement et sont susceptibles d'entraîner des retards de développement sur le plan cognitif et, éventuellement, des difficultés dans les performances académiques et la participation aux sports ou aux activités récréatives à l'âge scolaire (Majnemer et al., 2006).

Fonctionnement intellectuel global

De nombreuses études se sont intéressées aux conséquences cognitives d'une cardiopathie congénitale. Bien que certaines études ne montrent aucune différence significative sur le plan du fonctionnement cognitif global entre les enfants sains et les patients (Limperopoulos et al., 2002 ; Calderon et al., 2012), la majorité d'entre elles mettent en évidence des résultats néanmoins plus faibles chez les enfants atteints de CC, tant dans la petite enfance (Acton et al. 2011), qu'à l'âge préscolaire (Bellinger et al., 1999) et scolaire (Miatton et al., 2007 ; Majnemer et al., 2008). Chez 110 patients atteints de CC âgés de 21 mois, Acton et al. (2011) n'observent aucune différence en terme de prévalence de résultats déficitaires (3 %) à la composante cognitive de l'échelle développementale du Bayley-III (*Bayley Scale for Infant Development, Third Edition*), lorsque qu'ils sont comparés à l'échantillon normatif. Toutefois, à cette même échelle, ils observent en moyenne une diminution significative de 5 points de performance chez les patients ($M = 95,9$; $ET = 14,1$) comparativement à la population normale. À l'âge préscolaire (4 ans en moyenne), les enfants atteints de CC montrent un fonctionnement intellectuel global plus faible que la moyenne de la population saine ($M = 92,6$; $ET = 14,7$ au *Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised* ; WPPSI-R ; Bellinger et al., 1999). Enfin, à l'âge scolaire, Miatton et al, (2007) mettent en évidence une différence significative de 11 points de fonctionnement intellectuel global au *Weschler Intelligence Scale for Children, Third Edition* (WISC-III) entre les patients et les participants contrôles, en faveur de ces derniers. En tant que population, il semble donc que les enfants atteints de CC ayant nécessité une

chirurgie cardiaque réparatrice dans la première année suivant la naissance soient particulièrement à risque de présenter un niveau de fonctionnement cognitif global plus faible que ce qui est attendu dans la population saine.

Habilités langagières et de communication

Le langage semble être un domaine développemental particulièrement à risque chez les enfants souffrant de CC ayant nécessité une chirurgie dans la première année de vie. Ces enfants diffèrent largement des enfants sains sur de nombreuses mesures du développement langagier. En effet, la prévalence des déficits langagiers chez les enfants atteints de CC (15,5 % à 34 %) dépasse généralement celle attendue dans la population normale (7,4 % ; Tomblin et al., 1997 ; Majnemer et al., 2008 ; Limperopoulos et al., 2002 ; Acton et al., 2011). Hövels-Gürich et al. (2007 b) rapportent, à l'âge scolaire, une prévalence rétrospective de 82 % de difficultés dans le développement du langage, du discours et de la parole chez les enfants atteints de CC. Parmi ces déficits, les auteurs mentionnent des retards dans la production des premiers mots chez 31 % des enfants, ainsi que des troubles de l'articulation chez 66 % des enfants, tels que rapportés par les parents (Hövels-Gurich et al., 2007b). En l'absence de déficits marqués, les enfants atteints de CC et âgés de 8 ans présentent un niveau de développement langagier significativement inférieur aux enfants sains, notamment sur le plan du vocabulaire expressif, de la conscience phonologique, de la mise en place de stratégies d'accès lexical et de la compréhension de consignes (Miatton et al., 2007). De plus, la littérature met en évidence un développement langagier plus faible par rapport au développement cognitif global, suggérant des difficultés langagières spécifiques chez les enfants atteints de CC (Majnemer et al., 2008 ; Acton et al., 2011). Enfin, l'écart entre les performances verbales et non verbales est présent de manière très précoce puisque chez 110 enfants atteints de CC et âgés de 21 mois en moyenne, des retards spécifiques du développement langagier sont déjà rapportés et les scores aux échelles verbales

sont inférieurs à ceux des échelles non verbales, eux-mêmes inférieurs à la moyenne de la population normale (Acton et al., 2011). Plus précisément, il semble que le langage expressif soit davantage affecté chez les très jeunes enfants atteints de CC comparativement au langage réceptif. En effet, bien que les scores pondérés moyens se situent dans la moyenne, Acton et al. (2011) et Long et al. (2012) mettent en évidence des performances aux échelles de langage expressif du Bayley-III plus faibles qu'à celles de langage réceptif chez des enfants de 21 et 24 mois ayant subi une chirurgie cardiaque réparatrice (respectivement 0,9 et 1,14 point d'écart entre les scores pondérés ; M = 10 ; ET = 3). De la même manière, Bellinger et al. (1999), observent des habiletés expressives plus faibles que les habiletés réceptives chez 158 enfants âgés de 4 ans et atteints de TGV droite (Expressive One-Word Vocabulary Test et Receptive One-Word Vocabulary Test). Toutefois, il semble que cet écart se réduise au cours du développement puisque chez 43 enfants atteints de CC et âgés de 8 ans en moyenne, les performances à des épreuves de langage expressif (Processus Phonologiques et Dénomination Rapide du Developmental Neuropsychological Assessment ; NEPSY) se situent dans la moyenne, au même titre que les performances obtenues à une épreuve de langage réceptif (Compréhension de consignes de la NEPSY ; Miatton et al, 2007). De la même manière, dans l'étude de Bellinger et al. (2003), aucune différence n'est à noter entre les scores obtenus par 156 enfants atteints de TGV et âgés de 8 ans aux épreuves de langage réceptif et expressif (Bellinger et al., 2003).

Habiletés de mémoire

Peu d'études se sont intéressées aux habiletés mnésiques chez les enfants atteints de CC. Toutefois, la littérature disponible révèle que la présence d'une CC a des conséquences sur le développement des habiletés de mémoire chez ces enfants. En effet, bien que leurs performances aux épreuves neuropsychologiques mnésiques se situent dans la moyenne, les enfants atteints de CC présentent des habiletés de mémoire significativement inférieures aux enfants sains. Bellinger et al.

(2003) mettent en évidence, chez les enfants de 8 ans atteints de TGV droite ou de défauts ventriculaires septaux, des habiletés d'apprentissage inférieures à la moyenne, tant pour du matériel verbal que visuel. De la même manière, Miatton et al. (2007), observent chez 43 enfants de 8 ans atteints de CC, des difficultés dans l'apprentissage en mémoire et la reconnaissance d'informations apprises, notamment lorsque les tâches demandaient une association entre des informations visuelles et sémantiques (sous-test Mémoire des Noms de la NEPSY). Bellinger et al. (2011) observent que le patron de difficultés mnésiques observé chez les enfants atteints de CC persiste dans le temps, puisque les habiletés mnésiques de 139 enfants atteints de TGV droite et âgés de 16 ans apparaissent significativement inférieures à la moyenne. De plus, 35 % et 17 % de ces adolescents obtiennent des performances mnésiques respectivement inférieures à 1 écart-type et 2 écart-types sous la moyenne.

Fonctionnement attentionnel et exécutif

Le profil neuropsychologique des enfants atteints de CC se caractérise également par de fréquentes difficultés attentionnelles et exécutives. En effet, Hövels-Gürich et al. (2007a) rapportent davantage de problèmes attentionnels, évalués à l'aide de questionnaires parentaux, et mettent en évidence un contrôle exécutif de l'attention plus faible chez les enfants de 3,5 ans à 17 ans atteints de CC, comparativement aux enfants contrôles sains. Miatton et al. (2007) observent des difficultés à une tâche de barrage sollicitant les habiletés d'attention sélective et la vitesse de traitement de l'information (Attention Visuelle de la NEPSY). De plus, les enfants atteints de CC se montrent plus impulsifs, tel que suggéré par des pourcentages d'erreurs de détection de cibles visuelles deux fois plus élevés que les enfants contrôles sains à un test de performance continue informatisé (*Test of Variable of Attention* ; Bellinger et al., 2003). Enfin, les enfants atteints de CC semblent présenter de plus faibles habiletés de planification comparativement aux enfants contrôles, habileté mesurée à l'aide du sous-test Tour de la NEPSY (Miatton et al., 2007).

Conséquences d'une cardiopathie congénitale sur les apprentissages scolaires, l'adaptation psychosociale et la qualité de vie

Les retards neurodéveloppementaux observés dans la population des enfants atteints de CC ont d'importants impacts sur leur fonctionnement quotidien. Notamment, ils sont à l'origine de difficultés d'apprentissage scolaire, puisque de nombreux enfants nécessitent des services spécifiques d'aide à l'apprentissage. Bellinger et al. (2003) mentionnent que plus du tiers des 155 enfants atteints de TGV droite évalués à 8 ans dans le cadre de leur étude bénéficient de services de remédiation académique, et donc, présentent des difficultés d'apprentissage. De la même manière, à l'âge de 10 ans, il apparaît que les enfants atteints de CC sont deux fois plus à risque de présenter des difficultés d'apprentissage, tel que rapporté par les parents (Hövels-Gürich et al., 2002). Plus précisément, Wright & Nolan (1994) observent que les enfants atteints de TGV et de tétralogie de Fallot âgés de 7 à 12 ans présentent davantage de difficultés sur le plan de l'acquisition de la lecture, de l'orthographe et de l'arithmétique, contrairement aux enfants contrôles présentant un souffle cardiaque n'ayant pas nécessité de traitement. En tant que groupe, les enfants atteints de TGV et de tétralogie de Fallot obtiennent des performances situées dans la moyenne faible à l'ensemble de ces habiletés, alors que les enfants contrôles se situent globalement dans la moyenne. De plus, dans cette même étude, il apparaît que 28 % des enfants atteints de CC ont nécessité des services d'apprentissage supplémentaires et 6 % ont dû reprendre une classe contre, respectivement, 11 % et 2 % chez les enfants contrôles. De plus, les enfants atteints de CC apparaissent davantage à risque de développer des difficultés comportementales et d'adaptation psychosociale comparativement aux enfants sains. En effet, entre 7 et 14 ans, ces enfants présentent davantage de problèmes internalisés, tels que de l'anxiété, des affects dépressifs et des plaintes somatiques, ainsi que de problèmes externalisés, tels que de l'impulsivité, de l'agressivité ou un manque d'obéissance (Hövels-Gürich et al., 2002 ;

Bellinger et al, 2009). À ce titre, les auteurs constatent que la présence d'activité ictale dans la période postopératoire, d'anomalies neurologiques ou d'habiletés intellectuelles plus faibles sont d'importants facteurs de risque, susceptibles d'accroître les difficultés comportementales (Bellinger et al., 2009).

Enfin, il n'est pas surprenant que l'ensemble des déficits et difficultés présents chez les enfants atteints de CC soit à l'origine d'une réduction de la qualité de vie perçue, particulièrement chez les enfants atteints de CC sévères (Goldberg, Mussatto, Licht & Wernovsky, 2011). Toutefois, les données de la littérature ne sont pas unanimes et plusieurs études mettent en évidence, chez les enfants avec CC, une qualité de vie perçue similaire aux enfants sains. Long et al. (2002) et Teixeira et al. (2011) n'observent aucune différence significative entre la perception de la qualité de vie des patients atteints de CC et des participants sains entre 8 et 26 ans. D'ailleurs, les patients atteints de CC présentent une meilleure perception de leur propre état de santé comparativement aux participants sains, suggérant selon les auteurs la présence de mécanismes de déni dans cette population (Long et al., 2002). De manière générale, les résultats de ces études laissent à croire que faire face à la maladie ait favorisé l'adaptation et la résilience des enfants atteints de CC depuis leur plus jeune âge (Teixeira et al., 2011).

Suggestions d'ajustement de la pratique en psychologie et neuropsychologie clinique aux patients atteints de cardiopathie congénitale

Étant donné les nombreux facteurs de risque et les retards fréquents mis en évidence dans la littérature et susceptibles de fortement influencer le pronostic neurodéveloppemental des enfants atteints de CC, il apparaît important d'adapter notre pratique clinique, en psychologie ou en neuropsychologie, à cette population. Dans cet optique, quelques suggestions sont émises dans la

présente section. Notamment, il semble primordial d'identifier, chez l'enfant ou l'adulte pris en charge, la présence d'un ou plusieurs facteurs précédemment cités, lors du questionnaire d'anamnèse ou de développement. Par exemple, en plus des informations relatives au poids à la naissance, au statut socioéconomique familial, au niveau d'éducation parental et au développement neurologique, très souvent abordées lors de l'anamnèse, il serait important de s'informer sur le type de CC, la procédure chirurgicale utilisée, l'âge à laquelle elle a été effectuée et la durée de l'hospitalisation associée. Obtenir ces informations permettrait d'identifier le risque, pour un enfant ou un adulte atteint de CC, de présenter des difficultés psychologiques ou neuropsychologiques.

Sur le plan cognitif, il a été montré que les enfants atteints de CC présentent des profils neuropsychologiques hétérogènes, caractérisés notamment par un fonctionnement intellectuel plus faible, ainsi que des difficultés motrices, langagières, attentionnelles et exécutives. Ainsi, une évaluation exhaustive de l'ensemble du fonctionnement cognitif est requise. De la même manière, la littérature révèle que les enfants atteints de CC sont davantage à risque de développer des difficultés d'apprentissage. Bien que ces difficultés semblent légères dans l'ensemble, une revue complète des apprentissages de l'enfant évalué à l'âge scolaire semble primordiale afin de dépister le plus tôt possible d'éventuels difficultés.

Une attention particulière doit également être portée sur plusieurs aspects socio-affectifs susceptibles de perturber le développement de ces enfants. Parmi les difficultés précoces observées chez les nourrissons atteints de CC, les difficultés alimentaires sont fréquentes (Clemente, Barnes, Shinebourne & Stein, 2001 ; Jadcherla, Vijayapal & Leuthner, 2009). En effet, les nourrissons atteints de CC sont davantage à risque de présenter une réduction du volume absorbé et une dyspnée au cours des boires. Ces difficultés sont susceptibles d'affecter de manière importante la croissance des enfants atteints de CC, mais également leur développement psycho-social puisque les périodes d'alimentation

durant la petite enfance constituent un moment privilégié pour l'établissement des premières relations sociales familiales (Clemente, Barnes, Shinebourne & Stein, 2001). La présence de difficultés d'alimentation au cours des premiers 6 mois de vie apparaît être un facteur prédictif de futurs troubles alimentaires, tel que l'anorexie mentale (Nicholls & Viner, 2009). Aux vues de ces données, il apparaît important de questionner les patients ou leurs parents sur la présence de difficultés d'alimentation précoces et de surveiller la survenue de troubles alimentaires à l'adolescence et à l'âge adulte chez les patients atteints de CC. Enfin, la littérature met en évidence un niveau plus important de stress chez les parents d'enfants atteints de CC comparativement aux parents d'enfants atteints de fibrose kystique ou d'enfants sains (Goldberg, Morris, Simmons, Fowler & Levison, 1990 ; cité dans Uzark & Jones, 2003). Le niveau élevé de stress chez les mères d'enfants atteints de CC contribue à altérer les interactions mère-enfant et, ainsi, constitue un facteur de risque pour le développement de styles d'attachement moins sécurés et de difficultés psycho-sociales au cours de l'enfance. Ainsi, lors de l'évaluation d'un enfant atteint de CC, il apparaît primordial d'évaluer le niveau stress parental à l'aide de questions d'anamnèse ciblées ou de questionnaires, tel que l'Indice de Stress Parental (Lacharité, Éthier & Piché, 1992).

Conclusion

Les CC sont les malformations les plus fréquentes chez le nouveau-né. Depuis les vingt dernières années, les progrès de la médecine et des techniques chirurgicales ont permis une nette diminution de la mortalité des enfants atteints de CC nécessitant une chirurgie dans les premiers mois de vie. Toutefois, l'augmentation du taux de survie s'accompagne d'une augmentation des troubles secondaires à la pathologie. En effet, la littérature des dernières décennies a permis de mettre en évidence des retards développementaux fréquents dans cette population, notamment sur le plan du

fonctionnement intellectuel global, de la motricité fine et grossière, du langage, de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives. De plus, de nombreux facteurs de risque susceptibles de modifier l'issue neurodéveloppementale des enfants avec CC ont été identifiés dans la littérature. Parmi ces facteurs, notons que la présence d'anomalies génétiques, d'un petit poids à la naissance et de déficits neurologiques sont des conditions susceptibles d'accroître la fréquence des retards développementaux chez ces enfants. Il apparaît également que les retards neurodéveloppementaux sont plus fréquents chez les enfants atteints de CC cyanotiques, comparativement aux enfants atteints de CC acyanotiques. Les procédures de soutien utilisées lors de la chirurgie cardiaque reconstructrice, notamment la circulation extracorporelle et l'hypothermie profonde avec arrêt circulatoire, ainsi que la durée d'hospitalisation et du séjour aux soins intensifs pédiatriques, apparaissent également être associées à un moins bon pronostic neurodéveloppemental. En plus d'être des mesures indirectes de la sévérité des CC, ces facteurs peuvent avoir un impact direct sur le neurodéveloppement et seraient prédictifs d'une augmentation des lésions neurologiques et d'habiletés cognitives plus faibles chez les enfants atteints de CC ayant subi une chirurgie cardiaque. Enfin, certains facteurs sociodémographiques, tels que le niveau d'éducation maternel et le niveau socioéconomique familial constituent des facteurs susceptibles d'influencer l'issue neurodéveloppemental des enfants atteints de CC.

La littérature est grandissante concernant les retards développementaux observés dans la population des enfants atteints de CC, et la fréquence et la nature de ces retards est maintenant bien connue. Bien qu'ils se situent globalement dans la moyenne, les enfants atteints de CC présentent des habiletés intellectuelles inférieures à ce qui est attendu dans la population saine. De la même manière, ces enfants présentent un fonctionnement moteur fin et grossier plus faible avec de fréquents retards moteurs. De plus, il semble que le langage soit un domaine développemental particulièrement à

risque, puisque les retards langagiers sont fréquents dans cette population, particulièrement sur le plan expressif. Enfin, des habiletés plus faibles sur le plan de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives sont rapportées dans la littérature.

Aux vues des données rapportées dans la littérature concernant les retards neurodéveloppementaux fréquents dans la population des enfants atteints de CC, il apparaît nécessaire d'adresser ces difficultés afin d'en minimiser l'impact à l'âge préscolaire et scolaire. Dans des populations semblables aux enfants avec CC, telles que les enfants nés prématurément, la littérature met en évidence un effet bénéfique de l'intervention précoce. Par exemple, Procianoy, Mendes & Silveira (2010) observent de meilleures performances à l'index de développement mental du Bayley-II à 2 ans chez les enfants nés prématurément pour lesquels la mère a prodigué des massages durant le séjour à l'hôpital. Une revue systématique de Orton, Spittle, Doyle, Anderson & Boyd (2007) rapporte une augmentation moyenne de 0,5 écart-types des scores aux échelles cognitives standardisées, chez les enfants âgés de 0 à 5 ans nés prématurément et ayant reçu une intervention dès la sortie de l'hôpital. Ces résultats suggèrent un impact bénéfique d'une intervention précoce sur le développement futur des enfants prématurés. Étant donné les ressemblances existantes entre les enfants nés prématurément et les enfants atteints de CC, par exemple, le petit poids à la naissance et le risque d'hypoxie périnatale, implémenter de tels programmes d'intervention précoce chez les enfants avec CC apparaît être une nécessité. D'ailleurs, cela a récemment été recommandé par l'Association Américaine du Cœur (American Heart Association, AHA) et l'Académie Américaine de Pédiatrie (American Academy of Pediatrics, AAP ; Marino et al., 2012) afin de réduire la fréquence des retards neurodéveloppementaux et favoriser le fonctionnement quotidien et la qualité de vie des enfants avec CC et de leur famille. Ainsi, depuis 2012, de nombreuses cliniques multidisciplinaires dédiées aux patients avec CC ont vu le jour. Par exemple, en mars 2013, la Clinique d'investigation

neuro-cardiaque (CINC) a été fondée au CHU Sainte-Justine à Montréal afin de répondre à la demande dans cette population.

Références

- Acton, B. V., Biggs, W. S. G., Creighton, D. E., Penner, K. A. H., Switzer, H. N., Petrie Thomas, J. H., Joffe, A. R., and Robertson, C. M. T. (2011). Overestimating Neurodevelopment Using the Bayley-III After Early Complex Cardiac Surgery. *Pediatrics*, *128*(4), 794-800.
- Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development (3rd ed.). San Antonio, TX: Pearson.
- Bellinger, D. C., Wypij, D., Kuban, K. C. K., Rappaport, L. A., Hickey, P. R., Wernovsky, G., Jonas, R. A., Newburger, J. W. (1999). Developmental and Neurological Status of Children at 4 Years of Age After Heart Surgery With Hypothermic Circulatory Arrest or Low-Flow Cardiopulmonary Bypass. *Circulation*, *100*, 526-532.
- Bellinger, D. C., Wypij, D., duPlessis, A. J., Rappaport, L. A., Jonas, R. A., Wernovsky, G., Newburger, J. W. (2003). Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *126*(5), 1385-1396.
- Bellinger, D. C., Newburger, J. W., Wypij, D., Kuban, K. C. K., duPlessis, A. J., Rappaport, L. A. (2009). Behaviour at 8 years in children with surgically corrected transposition: The Boston Circulatory Arrest Trial. *Cardiology in the Young*, *19*(1), 86-97.
- Bellinger, D. C., Wypij, D., Rivkin, M. J., DeMaso, D. R., Robertson, R. L. Dunbar-Masterson, C., Rappaport, L. A., Wernovsky, G., Jonas, R. A., Newburger, J. W. (2011). Adolescents With d-Transposition of the Great Arteries Corrected With the Arterial Switch Procedure: Neuropsychological Assessment and Structural Brain Imaging. *Circulation*, *124*, 1361-1369.

- Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, Lale, Moller, A.-B., Kinney, M. & Lown, J. (2013). Born too soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health, 10*(1), S2.
- Calderon, J., Angeard, N, Moutier, S., Plumet, M.-H., Jambaqué, I., Bonnet, D. (2012). Impact of Prenatal Diagnosis on Neurocognitive Outcomes in Children with Transposition of the Great Arteries. *The Journal of Pediatrics, 161*, 94-8.
- Clemente, C., Barnes, J., Shinebourne, E., Stein, A. (2001). Are infant behavioural feeding difficulties associated with congenital heart disease? *Child: Care, Health and Development, 27*(1), 47-49.
- Clouchoux, C., du Plessis, A. J., Bouyssi-Kobar1, M., Tworetzky, W., McElhinney, D.B., Brown, D.W., Gholipour, A., Kudelski, D., Warfield, S.K., McCarter, R.J., Robertson, R.L., Evans, A.C., Newburger, J.W., Limperopoulos, C. (2013). Delayed Cortical Development in Fetuses with Complex Congenital Heart Disease. *Cerebral Cortex, 23*(12) : 2932-2943.
- Dittrich, H., Bühler, C., Grimmer, I., Dittrich, S., Abdul-Khaliq, H., Lange, P. E. (2003). Neurodevelopment at 1 year of age in infants with congenital heart disease. *Heart Journal, 23*, 436-441.
- Donofrio, M., T, Nassaro, A., N. (2010). Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome. *International Journal of Pediatrics*.
- du Plessis, A. J. (1999). Mechanisms of Brain Injury During Infant Cardiac Surgery. *Seminars in Pediatric Neurology, 6*(1): 32-47.
- Gaynor, J. W., Jarvik, G. P., Bernbaum, J., Gerdes, M., Wernovsky, G., Burnham, N. B., D'Agostino, J. A., Zackai, E., McDonald-McGinn, D. M., Nicolson, S. C., Spray, T. L. & Clancy, R. R. (2006). The relationship of postoperative electrographic seizures to neurodevelopmental

- outcome at 1 year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 131 (1): 181-189.
- Goldberg, C. S., Mussatto, K., Licht, D. & Wernovsky, G. (2011). Neurodevelopment and quality of life for children with hypoplastic left heart syndrome: current knowns and unknowns. *Cardiology in the Young*, 21(2): 88-92.
- Hoffman, J. I. E., Kaplan, S. (2002). The Incidence of Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 39 (12): 1890-1900.
- Hövels-Gürich, H. H., Konrad, K., Wiesner, M., Minkenber, R., Herpertz-Dahlmann, B., Messmer, B. J., von Bernuth, G. (2002). Long term behavioural outcome after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Archives of Disease in Childhood*, 87: 506-510.
- Hövels-Gürich, H. H., Konrad, K., Skorzewski, D., Herpertz-Dahlmann, B., Messmer, B. J., Seghaye, M.-C. (2007). Attentional Dysfunction in Children after Corrective Cardiac Surgery in Infancy. *The Annals of Thoracic Surgery*, 83: 1425-30.
- Hövels-Gürich, H. H., Bauer, S. B., Schnitker, R., Willmes-von Hinckeldey, K., Messmer, B. J., Seghaye, M.-C., Huber, W. (2007). Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 12: 378-386.
- Jadcherla, S. R., Vijayapal, A. S., Leuthmer, S. (2009). Feeding abilities in neonates with congenital heart disease: a retrospective study. *Journal of Perinatology*, 29: 112-118.
- Kramer, H. H., Trampisch, H. J., Rammos, S. & Giese, A. (1990). Birth weight of children with congenital heart disease. *European Journal of Pediatrics*, 149 (11): 752-757.

- Lacharité, C., Éthier, L., Piché, C. (1992). Le stress parental chez les mères d'enfants d'âge préscolaire : validation et normes québécoises pour l'Inventaire de Stress Parental. *Santé mentale au Québec*, 17 (2) : 183-203.
- Limperopoulos, C., Majnemer, A., Shevell, M. I., Rosenblatt, B., Rohlicek, C., Tchervenkov, C., Darwish, H. Z. (2001). Functional Limitations in Young Children With Congenital Heart Defects After Cardiac Surgery. *Pediatrics*, 108(6): 1325-1331.
- Limperopoulos, C., Majnemer, A., Shevell, M. I., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., Tchervenkov, C., Darwish, H. Z. (2002). Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *Journal of Pediatrics*, 141: 51-58.
- Limperopoulos, C., Tworetzky, W., McElhinney, D. B., Newburger, J. W., Brown, D. W., Robertson, R. L., Guizard, N., McGrath, E., Geva, J., Annese, D., Dunbar-Masterson, C., Trainor, T., Laussen, P. C., du Plessis, A. J. (2010). Brain Volume and Metabolism in Fetuses With Congenital Heart Disease: Evaluation With Quantitative Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *Circulation*, 121: 26-33.
- Long, S. H., Galea, M. P., Eldridge, B., J., Harris, S. R. (2012). Performance of 2-year-old children after early surgery for congenital heart disease on the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition. *Early Human Development*, 88: 603-607.
- Long, S. H., Harris, S. R., Eldridge, B. J., Galea, M. P. (2012). Gross motor development is delayed following early cardiac surgery. *Cardiology in the Young*, 22: 574-582.
- Mahle, W. T., Clancy, R. R., Moss, E. M., Gerdes, M., Jobs, D. R., Wernovsky, G. (2000). Neurodevelopmental Outcome and Lifestyle Assessment in School-Aged and Adolescent Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics*, 105: 1082-1089.

- Majnemer, A., Limperopoulos, C., Shevell, M., Rosenblatt, B., Rohlicek, C., Tchervenkov, C. (2006). Long-Term Neuromotor Outcome at School Entry of Infants with Congenital Heart Defects Requiring Open-Heart Surgery. *The Journal of Pediatrics*, 148: 72-77.
- Majnemer, A., Limperopoulos, C., Shevell, M., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., Tchervenkov, C. (2008). Developmental and Functional Outcome at School Entry in Children with Congenital Heart Disease. *The Journal of Pediatrics*, 153: 55-60.
- Malik, S., Cleves, M. A., Zhao, W., Correa, A., Hobbs, C. A., and the National Birth Defects Prevention Study (2007). Association Between Congenital Heart Defects and Small for Gestational Age. *Pediatrics*, 119 (4): 976-982.
- Marino, B. S., Lipkin, P. H., Newburger, J. W., Peacock, G., Gerdes, J. M. (2012). Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 126: 1143-1172.
- Miatton, M., De Wolf, D., François, K., Thiery, E., Vingerhoets, G. (2007). Neuropsychological Performance in School-Aged Children with Surgically Corrected Congenital Heart Disease. *The Journal of Pediatrics*, 151: 73-8.
- Mills, A. S. (1995). Risk Factors for Cerebral Injury and Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 59: 1296-9.
- Nicholls, D. E., Viner, R. M. (2009). Childhood Risk Factors for Lifetime Anorexia Nervosa by Age 30 Years in a National Birth Cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48 (8): 791-799.

- Orton, J., Spittle, A., Doyle, L., Anderson, P. & Boyd, R. (2007). Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcome for preterm infants after discharge? A systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 51: 851-859.
- Procianoy, R. S., Mendes, E. W., Silveira, R. C. (2010). Massages therapy improves neurodevelopment outcome at two years corrected age for very low birth weight infants. *Early Human Development*, 86: 7-11.
- Rudolph, A. M. (2009). Congenital cardiovascular malformations and the fetal circulation. *Archive of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, 95: 132-136.
- Tanner, K., Sabine, N. & Wren, C. (2005). Cardiovascular Malformations Among Preterm Infants. *Pediatrics*, 16 (6): 833-838.
- Teixeira, F. M., Coelho, R. M., Proença, C., Silva, A. M., Vieira, D., Vaz, C., Moura, C., Viana, V., Areias, J. C., Guimarães Areias, M. E. (2011). Quality of Life Experienced by Adolescents and Young Adults With Congenital Heart Disease. *Pediatric Cardiology*, 32(8), 1132-1138.
- Tomblin, J. B., Records, N. L., Buckwalter, P., Zhang, X., Smith, E. & O'Brien, M. (1997). Prevalence of Specific Language Impairment in Kindergarten Children. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 40: 1245-1260.
- Trudeau, N., Frank, I., & Poulin-Dubois, D. (1999). Une adaptation en français Québécois du MacArthur Communicative Development Inventory. *La revue d'orthophonie et d'audiologie*, 23: 61-73.
- Uzark, K., Jones, K. (2003). Parenting Stress and Children with Heart disease. *Journal of Pediatric Health Care*, 17 : 163-168.

- Von Rhein, M., Buchmann, A., Hagmann, C., Huber, R., Klaver, P., Knirsch, W., Latal, B. (2014). Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery of congenital heart disease. *Brain*, 137: 268-276.
- Warnes, C. A., Liberthson, R., Danielson, G. K., Dore, A., Harris, L., Hoffman, J. I. E., Somerville, J., Williams, R. G., Webb, G. D. (2001). Task Force 1: The Changing Profile of Congenital Heart Disease in Adult Life. *Journal of the American College of Cardiology*, 37 (5): 1170-1775.
- Wray, J., Sensky, T. (2001). Congenital heart defect and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. *Heart*, 85: 687-691.
- Wright, M. & Nolan, T. (1994). Impact of cyanotic heart disease on school performance. *Archive of Disease in Childhood*, 71: 64-70.

**Chapitre IV – Connectivité fonctionnelle après la chirurgie cardiaque
réparatrice**

Article 2 - Functional brain connectivity after corrective cardiac surgery for critical congenital heart disease: a near-infrared spectroscopy (NIRS) study

Solène Fourdain^{1,2}, Sarah Provost^{1,2}, Julie Tremblay², Phetsamone Vannasing², Amélie Doussau³,
Laura Caron-Desrochers^{1,2}, Isabelle Gaudet^{1,2}, Kassandra Roger^{1,2}, Alejandra Hüsser^{1,2}, Mathieu
Dehaes^{2,4}, Eduardo Martínez-Montes⁵, Nancy Poirier^{2,3,6}, Anne Gallagher^{1,2}

¹ Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; ² Sainte-Justine University Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada; ³ *Clinique d'investigation neurocardiaque (CINC)*, Sainte-Justine, Montreal University Hospital Center, QC, Canada; ⁴ Department of Radiology, Radio-oncology and Nuclear Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; ⁵ Neuroinformatics Department, Cuban Neuroscience Center, Havana, Cuba; ⁶ Department of Surgery, Faculty of Medicine, Université de Montreal, Montreal, QC, Canada

Soumis à *Child Neuropsychology*

Abstract

Patients with congenital heart disease (CHD) requiring cardiac surgery in infancy are at high risk for neurodevelopmental impairments. Neonatal imaging studies have reported disruptions of brain functional organization before surgery. However, the extent to which these functional network alterations persist after cardiac repair remains unexplored. This study aimed at investigating cortical functional connectivity in 4-month-old infants with repaired CHD, using resting-state functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). After fNIRS signal frequency decomposition, we compared values of magnitude-squared coherence as a measure of connectivity strength, between 21 infants with CHD and 31 healthy controls. We conducted Chi-square tests to determine if numbers of group differences were consistent across regions of interest. We identified a subnetwork of connections with significant differences between the two groups ($p < 0.05$, uncorrected). Frontal regions were more frequently involved in reduced connectivity in infants with repaired CHD, while temporal regions showed a lower number of affected connections ($p < 0.05$). Our results suggest that alterations of brain functional connectivity persist after corrective cardiac surgery. We hypothesize that functional connectivity in homologous temporal regions is preserved in CHD patients, while connectivity involving frontal regions is at increased risk for dysfunction.

Keywords: Congenital heart disease; Neurodevelopment; Resting-state functional connectivity; NIRS; Brain function

Introduction

Congenital heart disease (CHD) constitutes the world's most common birth defect (Liu et al., 2019; Van Der Linde et al., 2011), accounting for almost a third of all congenital anomalies

(EUROCAT, 2020). In Canada, the prevalence of CHD is 8.51 per 1000 live births (Irvine et al., 2015; Marelli et al., 2014). More than a quarter of these malformations are critical CHD, requiring surgical or catheter-based interventions during the neonatal period or infancy (Oster et al., 2013). While medical and surgical advances have led to increased survival rates, neurodevelopmental disorders have emerged as the most prevalent and disabling long-term complication in CHD patients (Marino et al., 2012; Mussatto et al., 2014; Wernovsky and Licht, 2016). These impairments can affect a broad spectrum of developmental domains, including motor function, language, visual-spatial skills, social cognition, attention, and executive function (Bellinger, 2008; Bellinger et al., 2003; Calderon et al., 2014; Demaso et al., 2017; Fourdain et al., 2021, 2019; Gaudet et al., 2021; Hövels-Gürich et al., 2008; Long et al., 2012).

Studies have suggested that fetuses and newborns with CHD have existing brain abnormalities prior to cardiac surgery (Brossard-Racine et al., 2016, 2014; Durandy et al., 2011; Khalil et al., 2014; Limperopoulos et al., 2010; Mahle et al., 2002; McQuillen et al., 2007; Miller et al., 2004), likely resulting from the alteration in fetal brain oxygenation and nutrient supply (Peyvandi et al., 2019; Rudolph, 2016, 2010). Advanced quantitative magnetic resonance imaging (MRI) techniques and analyses have also revealed early abnormalities in brain metabolism and microstructure, as well as delayed cortical development (Claessens et al., 2019, 2016; Clouchoux et al., 2013; Miller et al., 2007; Ortinau et al., 2019, 2013). When taken together, these findings highlight a prenatal onset of neurodevelopmental alterations (Li et al., 2015) and support the hypothesis that brain health disturbance in CHD patients results from a complex combination of destructive mechanisms and abnormal development, beginning during gestation and persisting after birth (Volpe, 2014).

In addition to the presence of structural brain abnormalities, literature has suggested that newborns with CHD exhibit alterations that manifest as disruptions of functional brain circuitry.

Specifically, the presence of brain injury and developmental dysmaturation of white matter structures are both associated with increased high-frequency and decreased low-frequency EEG connectivity, which reflects an inefficient synchronization of neuronal activity between brain regions (Birca et al., 2016). Recent MRI findings suggest that brain functional networks in neonates with complex CHD without brain injury prior to surgery show a preserved small-world architecture (De Asis-Cruz et al., 2018). This result therefore reflects a balance between specialized processing in highly interconnected brain areas and rapid integration of this processing in remote regions (Rubinov and Sporns, 2010). However, compared to healthy controls, newborns with CHD exhibit disturbances in regional functional connectivity in a subset of nodes that predominantly involve subcortical areas and their connections with frontal, parietal, and temporal cortices (De Asis-Cruz et al., 2018). Overall, these findings reveal that, whether or not they exhibit clinically significant brain injury, newborns with CHD present diffuse brain dysfunction prior to surgery.

Although a postoperative improvement in brain maturation has been suggested (Hottinger et al., 2020), developmental delay of the brain microstructure and structural connectivity appears to persist in the early days after cardiac surgery (Feldmann et al., 2020; Hagmann et al., 2016). However, postoperative brain functional organization has not been specifically studied, and the extent to which neonatal brain circuitry dysfunctions persist after cardiac repair remains unexplored. This is of great importance, as early-life functional connectivity alterations are hypothesized to mediate cognitive development and correlate with neurodevelopmental complications. This was documented in preterm children (Rogers et al., 2018), who are notably similar to CHD patients in regard to brain disturbances (Miller et al., 2007; Volpe, 2014). In general, the clinical knowledge on neurodevelopmental outcomes associated with CHD would benefit from more investigation of brain functional connectivity in children of various ages.

In this study, we used near-infrared spectroscopy (NIRS) resting-state functional connectivity to compare cortical functional organization in infants with corrected CHD to healthy control subjects. Functional NIRS (fNIRS) is an optical imaging technique used to measure changes in oxygen saturation of hemoglobin, which is thought to be associated with brain cortical activity (Obrig and Villringer, 2003; Villringer and Chance, 1997). It has the advantage of being silent, portable, and relatively tolerant to motion, therefore not requiring the immobilization of participants, and data acquisition can be conducted while the infant is sleeping in their parents' arms or in a crib (Gallagher et al., 2012; Gervain et al., 2011; Molavi et al., 2014). Resting-state functional connectivity using NIRS has demonstrated its value for investigating both normal brain development, as well as the disruptions of network organization associated with pediatric neurological conditions, including preterm birth, cerebral palsy, and autism spectrum disorder (Hu et al., 2020). Congruent with the broad spectrum of white matter alterations and the disturbances of functional connectivity that have previously been documented before surgery, we hypothesized that infants with critical CHD will, after corrective heart surgery, exhibit persistent and diffuse functional connectivity disruptions, when compared to healthy controls.

Materials and methods

Participants

This study was approved by the Research Ethics Board of the Sainte-Justine University Hospital Center. Prior to participation, written informed consent to the research and publication of results was obtained from a parent of each infant.

As part of this prospective cohort study investigating the developmental trajectory of brain functional connectivity in CHD patients, we enrolled 4-month-old infants with critical CHD and who

were referred to the cardiac neurodevelopmental clinic of the Sainte-Justine University Hospital Center (Clinique d'investigation neurocardiaque [CINC]) in Montreal, QC, Canada. Infants with CHD were eligible to participate in the study if they underwent corrective open-heart surgery within the first 3 months after birth. To avoid major confounding factors, patients were excluded if they were diagnosed or suspected of having a genetic malformation syndrome, were born preterm (< 37 weeks gestational age), had a low birth weight (< 2500 g), or presented another severe medical condition, including perinatal stroke or convulsions, hydrocephaly, or auditive impairment. We also recruited a control group of healthy 4-month-old infants whose mothers' pregnancies were followed at the obstetrics-gynecology department of the same university hospital center. Infants from the control group presented no known risk factors for brain disorders (e.g., intrauterine growth restriction, a genetic malformation syndrome, preterm birth, or perinatal hypoxic or ischemic events). For both groups, inclusion and exclusion criteria were verified by reviewing the child's medical records. Demographic and clinical variables were collected from medical records and through parental reports. Maternal socioeconomic status (SES), which has shown to be more correlated with health risks and neurodevelopment than the father's SES (Green, 1970; Kong et al., 2015), was computed according to the Nam-Powers-Boyd occupational status scores, adapted for Canada's 2001 census (Boyd, 2008).

Of the 38 patients with critical CHD who met the eligibility criteria, 14 declined participation and 2 were excluded because of unsuccessful fNIRS data acquisition due to infant fussiness. Among the 54 eligible healthy controls approached for study participation, 19 refused to participate and 3 were excluded due to unsuccessful fNIRS data acquisition. For both groups, the most common reasons for refusal were lack of time or distance from the hospital. A total of 22 infants with CHD and 32 healthy controls completed participation. Data from 2 infants (1 with CHD and 1 control) were subsequently excluded from further analysis because they failed to pass our fNIRS data quality check

(see section 2.3.1. Cardiac coherence), resulting in the inclusion of data from 21 patients with CHD and 31 healthy controls in the analyses.

fNIRS data acquisition and processing

We used an Imagent FD-NIRS device (ISS Inc., Champaign, IL, USA) with 64 active channels (42 light emitters of $\lambda = 690\text{--}830$ nm with an average power of 10 mW, 8 light detectors, and a mean inter-optode distance of 2 cm) sampled at 19.53 Hz. The optodes were arranged according to the 10–20 international system (Klem et al., 1999), using the left and right pre-auriculars, nasion, and inion as landmarks in each infant. They covered the frontal posterior, frontotemporal, temporal, and parietal regions, which we defined as our four regions of interest (see Figure 1b) for fNIRS cap and optode locations). To visualize the coverage, the spatial coordinates of each optode and anatomical landmark were recorded using the Polaris stereotactic system (Northern Digital Inc., Waterloo, ON, Canada) and the Brainsight software (Rogue Research Inc., Montreal, QC, Canada), with the helmet placed on a 4-month-old infant head template. Optodes were held in place perpendicularly to the scalp with plastic connectors attached to a custom flexible Neoprene cap. The cap was secured to the head with tightening straps attached to a belt that went under the arms and over the chest of the infants (see Figure 1a) or fNIRS cap settings). Changes in light intensity at each wavelength were recorded over a 12-minute resting-state period of natural daytime sleep while infants were resting comfortably in their parent's arms. The acquisition took place in a soundproof room with the lights turned off. As shown in previous studies, NIRS recordings from infants during daytime sleep provide long duration and relatively motion-free data, with good signal-to-noise ratio (Homae et al., 2010, 2006; Taga et al., 2000).

Data was analyzed using the LIONirs toolbox (Tremblay et al., 2020), which is adapted for SPM12 (Statistical Parametric Mapping), and runs with MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick,

MA, USA). Artifact detection and correction of the signal was done in four steps: 1) exclusion of those noisy intervals related to periods of crying and fussiness, based on data acquisition notes; 2) manual selection of spike-like motion artifacts; 3) correction of selected intervals using targeted principal component analysis on strongly correlated ($r = 0.80$) channels (Yücel et al., 2014); 4) offset adjustment on corrected intervals to compensate for baseline changes. There were no differences between groups in terms of ratios of duration of rejected and corrected signals versus total duration of the data (ratiorejected/total = 0.09 ± 0.10 for controls and ratiorejected/total = 0.15 ± 0.13 for CHD; $t = -1.8585$; $p = 0.07$; and ratiocorrected/total = 0.01 ± 0.01 for controls and ratiocorrected/total = 0.01 ± 0.01 for CHD; $t = 0.7576$; $p = 0.45$). The light intensity over each entire segment was converted into changes in optical density by dividing each timepoint by the mean of all timepoints. The optical intensity of the signal was then transformed into relative concentration changes of oxyhemoglobin (HbO) and deoxyhemoglobin (HbR) using an age-adapted differential path length factor and the modified Beer-Lambert Law (Kocsis et al., 2006; Scholkmann and Wolf, 2013). Further analysis was performed on HbO concentration changes only, as previous studies in infants have shown that HbO signals are more sensitive than HbR to regional cerebral blood oxygenation changes related to brain activity (Gervain et al., 2011; Homae et al., 2007).

Fast Fourier Transform (FFT) and coherence analyses

FFT and magnitude-squared coherence (MSC) were used for two distinct purposes: first, to reject noisy channels, and secondly, for connectivity analyses. The FFT and MSC computation procedures were similar for both purposes; only the frequency range where it was applied varied.

The power spectral density of the time-series data, that is the signal strength of variation (power) as a function of frequency, was estimated for each channel with the FFT method (using 200 segments each 60 seconds long, randomly selected in the data that remained after preprocessing, and applying

a rectangular window). The MSC, which represents the relationship between two signals, was then calculated between the frequency domain signal of one channel and all other channels, and this for each segment (number of pairs: $[64 \times 63]/2 = 2016$) (Kida et al., 2016). MSC estimates were then averaged to obtain one value per channel pair. Values of MSC range between 0 and 1 and could be perceived as the phase consistency of two signals in the frequency domain. An MSC value of 1 means a perfectly consistent phase lag between the two signals, which could either be in-phase or counter-phase, whereas a value of 0 reflects an unsynchronized phase.

Cardiac coherence

Despite being an undesirable perturbation of the optical signal, the presence of cardiac oscillations in the fNIRS data that result from intracranial physiological fluctuations, reflects a good contact between the optodes and the scalp (Pollonini et al., 2014; Themelis et al., 2007, 2004; Yücel et al., 2021). When coherence measures are applied to a frequency range related to arterial pulse, the signal of two distinct channels exhibits strong phase consistency when both contain cardiac oscillations. High MSC values would therefore indicate a good signal quality. On the contrary, when the signals of two channels for which, due to poor optode contact with the scalp, at least on signal does not contain cardiac-related oscillations, the low resulting values of MSC indicate poor signal quality. Therefore, we used cardiac coherence measures as a quantitative indicator of the optode-to-scalp coupling, independent of the amplitude of the optical signal. For each individual data, we identified the maximum spectral power related to heartbeat (~ 2 Hz in infants) and then computed the MSC on the HbO signals over a symmetrical interval of 0.2 Hz around the identified peak value. This resulted in mean heartbeats of 2.13 ± 0.17 Hz and 2.13 ± 0.18 Hz for infants with CHD and controls, respectively, and an average interval of 2.03 to 2.23 Hz for both groups. Channels that exhibited cardiac coherence values smaller than 0.3 in more than 50% of the pairs were excluded. For two

participants (1 CHD patient and 1 control) this resulted in the rejection of more than 50% of the total number of channels, and so these two participants were excluded from further analyses, resulting in 31 healthy controls and 21 infants with CHD. The mean number of remaining participants for each channel was 41.06 ± 7.27 , ranging from 12 (39%) to 31 (100%) for the control group and 6 (29%) to 21 (100%) for the CHD group.

Hemodynamic coherence

The FFT method and the MSC calculation were also applied to HbO signals over a low frequency range of 0.03 to 0.08 Hz. This range falls below the reported range of cardiac oscillations and has been shown to represent spontaneous hemodynamic fluctuations related to cortical activity (Obrig et al., 2000; Zhang et al., 2012). In the present work, MSC values were thought to reflect the strength of connectivity between two distinct signals measured at the scalp and were therefore interpreted as functional connectivity. To standardize MSC values, Fisher Z-transformation was performed on all matrices. To analyze statistically the group-level differences, individual connectivity matrices (dimensions of 64 x 64, symmetrical) were averaged per group (control vs. CHD).

Statistical approach

Statistical analyses were performed using SPSS version 25.0 (IBM Corp. Armonk, NY) and MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Between-group differences in SES and age at NIRS testing were examined using t-tests, while group differences in sex were examined using the Chi-square test. Because the values for the APGAR test performed at 5 minutes did not follow a normal distribution, we applied a Mann-Whitney U test. To explore the differences in connectivity strength between infants with CHD and healthy controls, we performed a General Linear Model on the connectivity matrices at the channel-level, with the group (CHD vs. controls) as the variable of

interest, and the sex and SES as nuisance covariates. Significance threshold was set to $\alpha < 0.05$ and control for false positives was done with the false discovery rate (FDR) method (Benjamini and Hochberg, 1995; $q < 0.05$). Given the scarce literature on brain function in infants with CHD, we are reporting our findings without the correction. To determine if the counts of group differences were consistent across regions of interest (i.e., frontal, frontotemporal, parietal, temporal), Chi-square independence tests on statistical differences at an uncorrected statistical level of $p < 0.05$ were applied 1) where controls showed enhanced connectivity relative to CHD patients, and 2) where CHD patients showed enhanced connectivity relative to controls. When appropriate, post hoc analysis allowed for the determination of the regions where number of group differences significantly exceeded expected numbers (Agresti, 2019).

Results

Characteristics of the cohorts

Participants' characteristics are presented in Table 1. The two groups did not differ in terms of their APGAR score at 5 minutes or age at fNIRS testing. Infants with CHD came from lower SES mothers ($p < 0.001$) and tended to more frequently be male than female ($p = 0.076$). In the CHD group, most infants (81%) had a prenatal diagnosis. Cardiac diagnoses included transposition of the great arteries in 60%, tetralogy of Fallot, double outlet right ventricle, and coarctation of the aorta in 10% each, and truncus arteriosus and total anomalous pulmonary venous return in 5% each. The most common anatomic CHD category was that of class I, which is a two-ventricle heart without arch obstruction (86%) (Clancy et al., 2000). The median age at cardiac repair was 11 days (interquartile range [IQR]: 7–15). All infants with CHD required both cardiopulmonary bypass and cross-clamp. Median pediatric intensive care unit (PICU) and hospital stay lengths were 7 and 20 days, respectively

(IQR: 5.5–15 and IQR: 17.5–25.5). Based on the neuroradiological reports, two infants with CHD had abnormal preoperative brain MRI findings, specifically ischemic lesions in the right caudate nucleus and the left centrum semiovale ($n = 1$), and intra-ventricular millimetric hemorrhagic lesions in the choroid plexus of the lateral ventricles ($n = 1$). All infants with CHD had normal brain myelination and gyrification for their chronologic age. No differences were found for all clinical variables ($p > 0.05$) between infants with CHD ($n = 21$) and patients whose parent declined participation ($n = 14$), so including their sex, gestational age at birth, birthweight, APGAR score at 5 min, antenatal diagnosis, anatomic classification of CHD, age at surgery, RACHS-1 scores, cross-clamp time, total cardiopulmonary bypass time, length of stay at PICU, and overall duration of hospitalization.

Group differences in connectivity strength

Figure 2a) shows the group-averaged connectivity matrices for infants with CHD and healthy controls for each measurement channel. As depicted, connectivity matrices seem to exhibit similar spatial organization for the two groups, with strong functional connectivity in adjacent measurement channels and in homologous bilateral regions, however with connectivity appearing to be weaker in infants with CHD. Figure 2b) shows the distribution and means of functional connectivity strength for both groups. The averaged connectivity strength was 0.27 ± 0.09 for healthy controls and 0.24 ± 0.09 for infants with CHD.

Regional comparisons using a General Linear Model while controlling for sex and SES revealed a subset of 142 connections with significant differences at an uncorrected statistical level of $p < 0.05$, between infants with CHD and healthy controls. These 142 connections involved more than 68% of the 64 channels and corresponded to 7% of all 2016 possible pairs of channels. Of these 142 altered connections, 78% showed reduced connectivity in CHD patients, compared to controls (Figure

3a) whereas 22% showed enhanced connectivity in CHD patients (Figure 3b). Among the intrahemispheric connections that showed group differences, 20% were located in the left hemisphere and 28% in the right hemisphere. Half of the affected connections (52%) were interhemispheric. None of these regional differences reached statistical significance after adjusting for multiple comparisons with the FDR method, likely due to a great number of comparisons and the small sample size.

When applied to connections for which controls showed enhanced connectivity compared to infants with CHD, the Chi-square independence test indicated that the numbers of uncorrected group differences varied significantly across regions of interest ($\chi^2 [3] = 2.82, p < 0.001$). Post hoc testing revealed that frontal regions were those most affected in CHD patients, accounting for 36% of all group differences, while temporal regions were those least affected ($p < 0.05$). There was no significant variation in the numbers of affected connections across regions for the connections where CHD patients showed enhanced connectivity compared to controls ($\chi^2 [3] = 4.19, p = 0.241$). Interestingly, no differences were found in infants with CHD when compared to healthy controls with respect to connections between homologous temporal regions, which showed strong interhemispheric connectivity in both groups.

Discussion

In this study we used resting state fNIRS and measures of coherence between pairs of signals measured at the scalp, in order to estimate functional cortical connectivity in infants with critical CHD after undergoing corrective open-heart surgery, compared to healthy controls. While obvious similarities existed between the two groups in the spatial pattern of functional connectivity, we identified a substantial subset of connections that showed significantly reduced connectivity at an uncorrected statistical level, in the CHD group relative to the control group. Similar alterations have

previously been documented in neonates with complex CHD prior to surgery, with reduced whole-brain functional connectivity and fewer highly connected nodes (De Asis-Cruz et al., 2018). Previous studies have also revealed that cerebral lesions and microstructural delays persist in the early days following cardiac surgery (Claessens et al., 2016; Feldmann et al., 2020; Hagmann et al., 2016). Since brain injury and dysmaturation of white matter tracts have been shown to be related to aberrant functional connectivity in neonates with CHD (Birca et al., 2016), these structural alterations that persist after surgery are likely to be associated with functional disturbances. However, postoperative brain functional organization had never been explored. The present results therefore suggest, for the first time, that alterations of brain functional connectivity observed in the neonatal period persist after corrective surgery.

Our results reveal that a significantly greater number of connections with reduced connectivity in CHD patients involve frontal regions. It has previously been shown that adolescents with CHD exhibit white matter microstructural immaturity in bilateral frontal cortices and alteration of brain activity in the right inferior frontal gyrus and the left precuneus, which both correlated with poorer working memory performance (Ehrler et al., 2020; King et al., 2017). These results indicate that structural and functional alterations in frontal regions are associated with executive function impairments in adolescents with CHD, which figure among the most common and disabling cognitive deficits associated with CHD (Calderon, 2016; Calderon et al., 2014; Cassidy et al., 2015; Gaudet et al., 2021; Jackson et al., 2021). Similar findings have been reported in very preterm neonates at term-equivalent age, with diffuse white matter abnormalities being related to reduced functional connectivity in executive control and frontoparietal networks (He and Parikh, 2015). Therefore, white matter anomalies specifically and adversely affect networks responsible for high-order cognitive skills and attentional control, which is suspected to be the early precursor to cognitive deficits

documented in this population (He and Parikh, 2015). Considering these findings, we speculate that functional connections involving frontal regions suffer from a specific vulnerability that originates in the early life of patients with CHD. This specific vulnerability of frontal networks may be the foundation of later executive function deficits in CHD patients, as hypothesized for preterm infants (He and Parikh, 2015). This hypothesis should be given further attention in future studies. Overall, the clinical knowledge regarding neurological and functional outcomes for CHD patients would benefit from more investigation into the relationship between white matter structural alterations, microstructural immaturity, functional network organization, and neurodevelopmental outcomes.

On the other hand, several studies acknowledge that the alteration in fetal circulation in CHD patients affects the overall brain structural maturation, rather than specific regions exclusively. For instance, neonates with CHD are known to exhibit a global cerebral volume reduction with no regional or side predilection (Ng et al., 2020; von Rhein et al., 2015), as well as diffuse white matter structural abnormalities in a wide range of brain regions (Miller et al., 2007; Peyvandi et al., 2019). In our study, while the number of affected connections varied across regions, all our regions of interest were involved in some way in decreased connectivity, either on an intra- or interhemispheric level. De Asis-Cruz et al. (2018) reported a generally reduced functional connectivity in neonates with CHD prior to surgery, where the majority of affected connections involved subcortical regions and their connections with widespread cortical nodes (De Asis-Cruz et al., 2018). Therefore, our results align with these previous studies and may indicate that this global brain alteration also affects brain function.

Recent DTI studies have proposed that white matter microstructural development and network organization in CHD patients follow the same organization pattern as what is reported in healthy infants (Claessens et al., 2019; Feldmann et al., 2020). In functional connectivity measured with

NIRS, these developmental changes are manifested by an increase in interhemispheric connectivity within parietal and temporal regions, in typically developing infants aged 0 to 6 months of age (Homae et al., 2010). In the present study, we found that temporal regions showed a lower proportion of affected connections with no apparent group differences in connectivity between homologous temporal cortices. De Asis-Cruz and colleagues (2018) found similar results before surgery, with no evidence of reduced functional connectivity between bilateral temporal regions (De Asis-Cruz et al., 2018). Thus, we hypothesize that functional connectivity in homologous temporal regions is preserved in infants with CHD, which may reflect the possibility that some networks develop in the same order as what is reported in healthy children. However, the developmental changes in functional brain networks in CHD patients should be further investigated in longitudinal studies.

We also found a subset of connections that showed enhanced connectivity in CHD patients, accounting 22% of all regional group differences. Previous studies revealed conflicting results on how alterations of brain networks manifest in CHD patients. De Asis-Cruz et al. (2018) observed weaker functional connectivity only, after surgery, relative to healthy controls. Recently, Feldmann et al. (2020) found a more complex pattern, with a combination of distinct subnetworks showing either lower or stronger structural connectivity both before and after surgery. Our results align with this latter study. In typical development, maturation of structural networks foreruns that of functional networks (van den Heuvel et al., 2015), but the structure-function relationship gradually strengthens with age (Hagmann et al., 2010). Our results may reveal the emergence, after surgery, of subnetworks with stronger functional connectivity, secondary to the developmental changes in structural networks. However, this remains an exploratory hypothesis that would need to be investigated much further through the use of larger groups of infants with CHD and with simultaneous structural and functional brain measures.

Most studies thus far on cerebral structure and function in CHD patients have used MRI techniques, which are of particular interest since they have the potential to capture brain abnormalities that prominently affect subcortical structures in CHD patients (De Asis-Cruz et al., 2018; McQuillen and Miller, 2010). However, the literature has suggested that introducing other measures of brain function in addition to MRI may help to better predict outcomes in this population (Peyvandi et al., 2019), by providing a more comprehensive picture of the neurodevelopmental complications associated with CHD. In our study, we used fNIRS because of its advantage of being silent, portable, and relatively tolerant to motion, which greatly facilitates data acquisition in infants (Gervain et al., 2011). However, our measures of functional connectivity were restricted to the cerebral cortex, since blood flow and tissue oxygenation detectable by fNIRS is limited to the external cortical gray matter (Hoshi, 2016). Nonetheless, the methodological advantages of NIRS, combined with its low operating cost, allows for more research on brain functions in infants and children of different ages, and this using various experimental designs. This includes, for example, longitudinal studies that would enable researchers to capture developmental changes in brain functions, ultimately improving understanding on the neurodevelopmental consequences of various clinical conditions (Gervain et al., 2011).

This study has several limitations that must be considered when interpreting its results. Most importantly, our analyses were based on a modest sample size, which was limited because of the volume of patients referred to our institution. Furthermore, the recruitment of infants who require open-heart surgery is particularly difficult, since parents have been under tremendous stress during the previous months, due to the diagnosis of CHD, the birth process, and their newborn subsequently undergoing life-threatening medical procedures. The resulting small sample size reduced our ability to detect significant differences between groups and increased the probability of either false positive

or false negative findings. This might explain why significant differences between CHD patients and healthy controls did not survive the FDR correction. On the other hand, it is possible that the development of functional networks in CHD patients may be comparable in some respect to that of healthy infants, and that only subtle differences exist between groups. Furthermore, in an effort to document functional connectivity alterations in patients who share common fetal hemodynamic disturbances and surgical history, we recruited infants with critical CHD that required corrective open-heart surgery before the age of 3 months. Hence, we excluded other forms of CHD such as single-ventricle physiology or aortic coarctation repaired with left thoracotomy. However, because brain microstructural maturation is specifically vulnerable to the effects of some of the anatomical characteristics of CHD (Claessens et al., 2019), it is likely that patterns of functional connectivity vary across cardiac defects. Studies of a wider types of cardiac lesions are therefore needed, to obtain more robust data regarding functional differences, investigate diagnosis-specific network organization, and reveal results that are more generalizable to the CHD population. Finally, while most patients did not present with brain injury either in pre- or postoperative MRI, two infants with CHD had ischemic or hemorrhagic lesions existing preoperatively. Given the small number of infants with brain injury, we were not able to compare their patterns of functional connectivity with that of infants without brain injury. Future studies should pay special attention to this factor, as it has been demonstrated that brain injuries can be associated with alterations of functional connectivity (Birca et al., 2016).

In conclusion, this study provides the preliminary suggestion that alterations of brain functional connectivity persist after corrective cardiac surgery and can be detected through fNIRS investigation. We found that the number of affected connections was greater in frontal regions, whereas no differences between groups were found for homologous temporal regions. Although the

group differences in connectivity did not survive the FDR correction, these results might serve as the starting point for interesting hypotheses, to be confirmed in future studies involving larger samples sizes. If replicated, these results would suggest that, in infants with CHD, the order of emergence and maturation of functional connectivity in specific regions follows the same trajectory as what is reported in preterm and healthy infants, while functional connections that involve frontal regions suffer from a specific vulnerability. The clinical significance of such alterations in functional circuitry should be explored by investigating their association with functional and neurodevelopmental outcomes.

References

- Agresti, A., 2019. *Analyzing Contingency Tables*, John Wiley. ed, An Introduction to Categorical Analysis, 3rd Edition. Hoboken, NJ.
- Bellinger, D.C., 2008. Are children with congenital cardiac malformations at increased risk of deficits in social cognition? *Cardiol. Young* 18, 3–9. <https://doi.org/10.1017/s104795110700176x>
- Bellinger, D.C., Bernstein, J.H., Kirkwood, M.W., Rappaport, L.A., Newburger, J.W., 2003. Visual-spatial skills in children after open-heart surgery. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 24, 169–179. <https://doi.org/10.1097/00004703-200306000-00007>
- Benjamini, Y., Hochberg, Y., 1995. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B, Stat. Methodol.* 57, 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Birca, A., Vakorin, V.A., Porayette, P., Madathil, S., Chau, V., Seed, M., Doesburg, S.M., Blaser, S., Nita, D.A., Sharma, R., Duerden, E.G., Hickey, E.J., Miller, S.P., Hahn, C.D., 2016. Interplay of brain structure and function in neonatal congenital heart disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 3, 708–722. <https://doi.org/10.1002/acn3.336>
- Boyd, M., 2008. A Socioeconomic Scale for Canada: Measuring Occupational Status from the Census. *Can. Rev. Sociol. Can. Sociol.* 45, 51–91. <https://doi.org/10.1111/j.1755-618x.2008.00003.x>
- Brossard-Racine, M., Du Plessis, A., Vezina, G., Robertson, R., Donofrio, M., Tworetzky, W., Limperopoulos, C., 2016. Brain injury in neonates with complex congenital heart disease: What is the predictive value of MRI in the fetal period? *Am. J. Neuroradiol.* 37, 1338–1346. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4716>

- Brossard-Racine, M., Du Plessis, A.J., Vezina, G., Robertson, R., Bulas, D., Evangelou, I.E., Donofrio, M., Freeman, D., Limperopoulos, C., 2014. Prevalence and spectrum of in utero structural brain abnormalities in fetuses with complex congenital heart disease. *Am. J. Neuroradiol.* 35, 1593–1599. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3903>
- Calderon, J., 2016. Executive Function in Patients with Congenital Heart Disease: Only the Tip of the Iceberg? *J. Pediatr.* 173, 7–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.066>
- Calderon, J., Jambaqué, I., Bonnet, D., Angeard, N., 2014. Developmental Neuropsychology Executive Functions Development in 5-to 7-Year-Old Children With Transposition of the Great Arteries: A Longitudinal Study. *Dev. Neuropsychol.* 39, 365–34. <https://doi.org/10.1080/87565641.2014.916709>
- Cassidy, A.R., White, M.T., DeMaso, D.R., Newburger, J.W., Bellinger, D.C., 2015. Executive function in children and adolescents with critical cyanotic congenital heart disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 20, 34–49. <https://doi.org/10.1017/s1355617714001027>
- Claessens, N.H.P., Breur, J.M.P.J., Groenendaal, F., Wösten-van Asperen, R.M., Stegeman, R., Haas, F., Dudink, J., de Vries, L.S., Jansen, N.J.G., Benders, M.J.N.L., 2019. Brain microstructural development in neonates with critical congenital heart disease: An atlas-based diffusion tensor imaging study. *NeuroImage Clin.* 21, 101672. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101672>
- Claessens, N.H.P., Moeskops, P., Buchmann, A., Latal, B., Knirsch, W., Scheer, I., Išgum, I., de Vries, L.S., Benders, M.J.N.L., Von Rhein, M., 2016. Delayed cortical gray matter development in neonates with severe congenital heart disease. *Pediatr. Res.* 80, 668–674. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.145>
- Clancy, R.R., Mcgaurn, S.A., Wernovsky, G., Spray, T.L., Norwood, W.I., Jacobs, M.L., Murphy, J.D., Gaynor, J.W., Goin, J.E., 2000. Preoperative Risk-of-Death Prediction Model in Heart

- Surgery with Deep Hypothermic Circulatory Arrest in the Neonate. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 119, 347–357. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(00\)70191-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(00)70191-7)
- Clouchoux, C., Plessis, A.J., Bouyssi-Kober, M., Tworetzky, W., McElhinney, D.B., Brown, D.W., Gholipour, A., Kudelski, D., Carfield, S.K., McCarter, R.J., Robertson Jr, R.L., Evans, A.C., Newburger, J.W., Limperopoulos, C., 2013. Delayed Cortical Development in Fetuses with Complex Congenital Heart Disease. *Cereb. Cortex* 23, 2932–2943. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs281>
- De Asis-Cruz, J., Donofrio, M.T., Vezina, G., Limperopoulos, C., 2018. Aberrant brain functional connectivity in newborns with congenital heart disease before cardiac surgery. *NeuroImage Clin.* 17, 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.020>
- Demaso, D.R., Calderon, J., Taylor, G.A., Holland, J.E., Stopp, C., White, M.T., Bellinger, D.C., Rivkin, M.J., Wypij, D., Newburger, J.W., 2017. Psychiatric Disorders in Adolescents With Single Ventricle Congenital Heart Disease. *Pediatrics* 139. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2241>
- Durandy, Y., Rubatti, M., Couturier, R., Rohnean, A., 2011. Pre- and Postoperative Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Arterial Switch Operation Using Warm Perfusion. *Artif. Organs* 35, 1115–1118. <https://doi.org/10.1111/J.1525-1594.2011.01325.X>
- Ehrler, M., Latal, B., Kretschmar, O., von Rhein, M., O’Gorman Tuura, R., 2020. Altered frontal white matter microstructure is associated with working memory impairments in adolescents with congenital heart disease: A diffusion tensor imaging study. *NeuroImage Clin.* 25, 1021–1023. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102123>

- EUROCAT, 2020. Prevalence rates for congenital anomalies in Europe between 2011 and 2018 [WWW Document]. URL https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en (accessed 11.30.20).
- Feldmann, M., Guo, T., Miller, S.P., Knirsch, W., Kottke, R., Hagmann, C., Latal, B., Jakab, A., 2020. Delayed maturation of the structural brain connectome in neonates with congenital heart disease. *Brain Commun.* 2, 1–15. <https://doi.org/10.1093/braincomms/cfaa209>
- Fourdain, S., Simard, M.-N., Dagenais, L., Materassi, M., Doussau, A., Goulet, J., Gagnon, K., Prud'Homme, J., Vinay, M.-C., Dehaes, M., Birca, A., Poirier, N.C., Carmant, L., Gallagher, A., 2021. Gross Motor Development of Children with Congenital Heart Disease Receiving Early Systematic Surveillance and Individualized Intervention: Brief Report. *Dev. Neurorehabil.* 24, 56–62. <https://doi.org/10.1080/17518423.2020.1711541>
- Fourdain, S., St-Denis, A., Harvey, J., Birca, A., Carmant, L., Gallagher, A., Trudeau, N., 2019. Language development in children with congenital heart disease aged 12–24 months. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 23, 491–499. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.03.002>
- Gallagher, A., Béland, R., Lassonde, M., 2012. The contribution of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to the presurgical assessment of language function in children. *Brain Lang.* 121, 124–129. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.03.006>
- Gaudet, I., Paquette, N., Bernard, C., Doussau, A., Harvey, J., Beaulieu-Genest, L., Pinchefskey, E., Trudeau, N., Poirier, N., Simard, M.-N., Gallagher, A., 2021. Neurodevelopmental Outcome of Children With Congenital Heart Disease: A Cohort Study From Infancy to Preschool Age. *J. Pediatr.* <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.042>

- Gervain, J., Mehler, J., Werker, J.F., Nelson, C.A., Csibra, G., Lloyd-Fox, S., Shukla, M., Aslin, R.N., 2011. Near-infrared spectroscopy: A report from the McDonnell infant methodology consortium. *Dev. Cogn. Neurosci.* 1, 22–46. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.07.004>
- Green, L.W., 1970. Manual for scoring socioeconomic status for research on health behavior. *Public Health Rep.* 85, 815–827. <https://doi.org/10.2307/4593972>
- Hagmann, C., Singer, J., Latal, B., Knirsch, W., Makki, M., 2016. Regional Microstructural and Volumetric Magnetic Resonance Imaging (MRI) Abnormalities in the Corpus Callosum of Neonates With Congenital Heart Defect Undergoing Cardiac Surgery: *J. Child Neurol.* 31, 300–308. <https://doi.org/10.1177/0883073815591214>
- Hagmann, P., Sporns, O., Madan, N., Cammoun, L., Pienaar, R., Wedeen, V., Meuli, R., Thiran, J., Grant, P., 2010. White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *PNAS* 107, 19067–19072. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009073107>
- He, L., Parikh, N.A., 2015. Aberrant Executive and Frontoparietal Functional Connectivity in Very Preterm Infants with Diffuse White Matter Abnormalities. *Pediatr. Neurol.* 53, 330–337. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.001>
- Homae, F., Watanabe, H., Nakano, T., Asakawa, K., Taga, G., 2006. The right hemisphere of sleeping infant perceives sentential prosody. *Neurosci. Res.* 54, 276–280. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.12.006>
- Homae, F., Watanabe, H., Nakano, T., Taga, G., 2007. Prosodic processing in the developing brain. *Neurosci. Res.* 59, 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.05.005>
- Homae, F., Watanabe, H., Otobe, T., Nakano, T., Go, T., Konishi, Y., Taga, G., 2010. Development of Global Cortical Networks in Early Infancy. *J. Neurosci.* 30, 4877–4882. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5618-09.2010>

- Hoshi, Y., 2016. Chapter 7 - Hemodynamic signals in fNIRS, in: *New Horizons in Neurovascular Coupling: A Bridge Between Brain Circulation and Neural Plasticity*. Elsevier, pp. 153–179.
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.03.004>
- Hottinger, S.J., Liamlahi, R., Feldmann, M., Knirsch, W., Latal, B., Hagmann, C.F., 2020. Postoperative improvement of brain maturation in infants with congenital heart disease. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2020.11.029>
- Hövels-Gürich, H.H., Bauer, S.B., Schnitker, R., Hinckeldey, K.W., Messmer, B.J., Seghaye, M.-C., 2008. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 12, 378–386.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.10.004>
- Hu, Z., Liu, G., Dong, Q., Niu, H., 2020. Applications of Resting-State fNIRS in the Developing Brain: A Review From the Connectome Perspective. *Front. Neurosci.* 14.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00476>
- Irvine, B., Luo, W., León, J.A., 2015. *Congenital Anomalies in Canada 2013: A Perinatal Health Surveillance Report by the Public Health Agency of Canada's Canadian Perinatal Surveillance System*. Ottawa, ON.
- Jackson, W.M., Davis, N., Calderon, J., Lee, J.J., Feirsen, N., Bellinger, D.C., Sun, L.S., 2021. Executive functions in children with heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol. Young* 1–9. <https://doi.org/10.1017/s1047951121001074>
- Jenkins, K.J., Gauvreau, K., 2002. Center-specific differences in mortality: Preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 124, 97–104. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.122311>

- Khalil, A., Suff, N., Thilaganathan, B., Hurrell, A., Cooper, D., Carvalho, J.S., 2014. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 43, 14–24. <https://doi.org/10.1002/uog.13378>
- Kida, T., Tanaka, E., Kakigi, R., 2016. Multi-dimensional dynamics of human electromagnetic brain activity. *Front. Hum. Neurosci.* 9, 1–20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00713>
- King, T.Z., Smith, K.M., Burns, T.G., Sun, B., Shin, J., Jones, R.A., Drossner, D., Mahle, W.T., 2017. fMRI investigation of working memory in adolescents with surgically treated congenital heart disease. *Appl. Neuropsychol. Child* 6, 7–21. <https://doi.org/10.1080/21622965.2015.1065185>
- Klem, G.H., Lüders, H.O., Jasper, H., Elger, C., 1999. The ten-twenty electrode system of the International Federation, in: Deuschl, G., Eisen, A. (Eds.), *Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology (EEG Suppl. 52)*. Elsevier Science B.V., pp. 3–6.
- Kocsis, L., Herman, P., Eke, A., 2006. The modified Beer-Lambert law revisited. *Phys. Med. Biol.* 51, N91–N98. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/5/n02>
- Kong, F., Chen, Z., Xue, S., Wang, X., Liu, J., 2015. Mother’s but not father’s education predicts general fluid intelligence in emerging adulthood: Behavioral and neuroanatomical evidence. *Hum. Brain Mapp.* 36, 4582–4591. <https://doi.org/10.1002/hbm.22934>
- Li, Y., Yin, S., Fang, J., Hua, Y., Wang, C., Mu, D., Zhou, K., 2015. Neurodevelopmental delay with critical congenital heart disease is mainly from prenatal injury not infant cardiac surgery: current evidence based on a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obs. Gynecol* 45, 639–648. <https://doi.org/10.1002/uog.13436>
- Limperopoulos, C., Tworetzky, W., McElhinney, D.B., Newburger, J.W., Brown, D.W., Robertson, R.L., Guizard, N., McGrath, E., Geva, J., Annese, D., Dunbar-Masterson, C., Trainor, B.,

- Laussen, P.C., Du Plessis, A.J., 2010. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: Evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation* 121, 26–33. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.865568>
- Liu, Y., Chen, S., Zühlke, L., Black, G.C., Choy, M., Li, N., Keavney, B.D., 2019. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int. J. Epidemiol.* 48, 455–463. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
- Long, S.H., Galea, M.P., Eldridge, B.J., Harris, S.R., 2012. Performance of 2-year-old children after early surgery for congenital heart disease on the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition. *Early Hum. Dev.* 88, 603–607. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.01.007>
- Mahle, W.T., Tavani, F., Zimmerman, R.A., Nicolson, S.C., Galli, K.K., Gaynor, J.W., Clancy, R.R., Montenegro, L.M., Spray, T.L., Chiavacci, R.M., Wernovsky, G., Kurth, C.D., 2002. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation* 106, 109–114. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000032908.33237.b1>
- Marelli, A.J., Ionescu-Ittu, R., Mackie, A.S., Guo, L., Dendukuri, N., Kaouache, M., 2014. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation* 130, 749–756. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.008396>
- Marino, B.S., Lipkin, P.H., Newburger, J.W., Peacock, G., Gerdes, M., Gaynor, J.W., Mussatto, K.A., Uzark, K., Goldberg, C.S., Johnson, W.H., Li, J., Smith, S.E., Bellinger, D.C., Mahle, W.T., 2012. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease : Evaluation and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 126, 1143–1172. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e318265ee8a>

- McQuillen, P.S., Barkovich, A.J., Hamrick, S.E.G., Perez, M., Ward, P., Glidden, D. V., Azakie, A., Karl, T., Miller, S.P., 2007. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke* 38, 736–741. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000247941.41234.90>
- McQuillen, P.S., Miller, S.P., 2010. Congenital heart disease and brain development. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1184, 68–86. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05116.x>
- Miller, S.P., McQuillen, P.S., Hamrick, S., Xu, D., Glidden, D. V., Charlton, N., Karl, T., Azakie, A., Ferriero, D.M., Barkovich, A.J., Vigneron, D.B., 2007. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N. Engl. J. Med.* 357, 1928–1938. <https://doi.org/10.1056/nejmoa067393>
- Miller, S.P., McQuillen, P.S., Vigneron, D.B., Glidden, D. V., Barkovich, A.J., Ferriero, D.M., Hamrick, S.E.G., Azakie, A., Karl, T.R., 2004. Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries. *Ann. Thorac. Surg.* 77, 1698–1706. <https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2003.10.084>
- Molavi, B., May, L., Gervain, J., Carreiras, M., Werker, J.F., Dumont, G. a, 2014. Analyzing the resting state functional connectivity in the human language system using near-infrared spectroscopy. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00921>
- Mussatto, K.A., Hoffmann, R.G., Hoffman, G.M., Tweddell, J.S., Bear, L., Cao, Y., Brosig, C., 2014. Risk and Prevalence of Developmental Delay in Young Children With Congenital Heart Disease. *Pediatrics* 133, 1–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2309>
- Ng, I.H.X., Bonthron, A.F., Kelly, C.J., Cordero-Grande, L., Hughes, E.J., Price, A.N., Hutter, J., Victor, S., Schuh, A., Rueckert, D., Hajnal, J. V., Simpson, J., Edwards, A.D., Rutherford, M.A., Batale, D., Counsell, S.J., 2020. Investigating altered brain development in infants with

- congenital heart disease using tensor-based morphometry. *Sci. Reports* 2020 10, 1–10.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-72009-3>
- Obrig, H., Neufang, M., Wenzel, R., Kohl, M., Steinbrink, J., Einhüpl, K., Villringer, A., 2000. Spontaneous Low Frequency Oscillations of Cerebral Hemodynamics and Metabolism in Human Adults. *Neuroimage* 12, 623–639. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0657>
- Obrig, H., Villringer, A., 2003. Beyond the visible - Imaging the human brain with light. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 23, 1–18. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000043472.45775.29>
- Ortinou, C., Alexopoulos, D., Dierker, D., Van Essen, D., Beca, J., Inder, T., 2013. Cortical folding is altered before surgery in infants with congenital heart disease. *J. Pediatr.* 163, 1507–1510.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.045>
- Ortinou, C., Rollins, C.K., Gholipour, A., Yun, H.J., Marshall, M., Gagoski, B., Afacan, O., Friedman, K., Tworetzky, W., Warfield, S.K., Newburger, J.W., Inder, T.E., Grant, P.E., Im, K., 2019. Early-Emerging Sulcal Patterns Are Atypical in Fetuses with Congenital Heart Disease. *Cereb. Cortex* 29, 3605–3616. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy235>
- Oster, M.E., Lee, K.A., Honein, M.A., Riehle-Colarusso, T., Shin, M., Correa, A., 2013. Temporal Trends in Survival Among Infants With Critical Congenital Heart Defects. *Pediatrics* 131, e1502–e1508. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3435>
- Peyvandi, S., Latal, B., Miller, S.P., Mcquillen, P.S., 2019. The neonatal brain in critical congenital heart disease: Insights and future directions. *Neuroimage* 185, 776–782.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.045>
- Pollonini, L., Olds, C., Abaya, H., Bortfeld, H., Beauchamp, M.S., Oghalai, J.S., 2014. Auditory cortex activation to natural speech and simulated cochlear implant speech measured with

- functional near-infrared spectroscopy. *Hear. Res.* 309, 84–93.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.11.007>
- Rogers, C.E., Lean, R.E., Wheelock, M.D., Smyser, C.D., 2018. Aberrant structural and functional connectivity and neurodevelopmental impairment in preterm children. *J. Neurodev. Disord.* 10.
<https://doi.org/10.1186/s11689-018-9253-x>
- Rubinov, M., Sporns, O., 2010. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage* 52, 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Rudolph, A. M. (2016). Impaired cerebral development in fetuses with congenital cardiovascular malformations: Is it the result of inadequate glucose supply? *Pediatrics Research*, 80(2), 172–177. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.65>
- Rudolph, A.M., 2010. Congenital cardiovascular malformations and the fetal circulation Correspondence to. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 95, 132–136.
<https://doi.org/10.1136/adc.2007.128777>
- Scholkmann, F., Wolf, M., 2013. General equation for the differential pathlength factor of the frontal human head depending on wavelength and age. *J. Biomed. Opt.* 18, 105004.
<https://doi.org/10.1117/1.jbo.18.10.105004>
- Taga, G., Konishi, Y., Maki, A., Tachibana, T., Fujiwara, M., Koizumi, H., 2000. Spontaneous oscillation of oxy- and deoxy- hemoglobin changes with a phase difference throughout the occipital cortex of newborn infants observed using non-invasive optical topography. *Neurosci. Lett.* 282, 101–104. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00874-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00874-0)
- Themelis, G., D’Arceuil, H., Diamond, S.G., Thaker, S., Huppert, T.J., Boas, D.A., Franceschini, M.A., 2007. Near-infrared spectroscopy measurement of the pulsatile component of cerebral

- blood flow and volume from arterial oscillations. *J. Biomed. Opt.* 12, 014033-1–7.
<https://doi.org/10.1117/1.2710250>
- Themelis, G., Selb, J., Thaker, S., Stott, J.J., Custo, A., Boas, D., Franceschini, M.A., 2004. Depth of arterial oscillation resolved with NIRS time and frequency domain, *Optical Society of America*.
<https://doi.org/10.1364/bio.2004.wf2>
- Tremblay, J., Martínez-Montes, E., Hüsser, A., Caron-Desrochers, L., Pouliot, P., Vannasing, P., Gallagher, A., 2020. LIONirs: flexible Matlab toolbox for fNIRS data analysis. *bioRxiv* 2020.09.11.257634. <https://doi.org/10.1101/2020.09.11.257634>
- van den Heuvel, M.P., Kersbergen, K.J., de Reus, M.A., Keunen, K., Kahn, R.S., Groenendaal, F., de Vries, L.S., Benders, M.J.N.L., 2015. The Neonatal Connectome During Preterm Brain Development. *Cereb. cortex* 25, 3000–3013. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu095>
- Van Der Linde, D., Konings, E.E.M., Slager, M.A., Witsenburg, M., Helbing, W.A., Takkenberg, J.J.M., Roos-Hesselink, J.W., 2011. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 2241–2247.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
- Villringer, A., Chance, B., 1997. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends Neurosci.* 20, 435–442. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01132-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01132-6)
- Volpe, J.J., 2014. Encephalopathy of Congenital Heart Disease- Destructive and Developmental Effects Intertwined. *J. Pediatr.* 164, 962–965. <https://doi.org/10.1155/2010/672780>
- von Rhein, M., Buchmann, A., Hagmann, C., Dave, H., Bernet, V., Scheer, I., Knirsch, W., Latal, B., 2015. Severe Congenital Heart Defects Are Associated with Global Reduction of Neonatal Brain Volumes. *J. Pediatr.* 167, 1259-1263.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.006>

- Wernovsky, G., Licht, D.J., 2016. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease-What Can We Impact? *Pediatr. Crit. Care Med.* 17, 232–242. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000800>
- Yücel, M.A., Lühmann, A. v., Scholkmann, F., Gervain, J., Dan, I., Ayaz, H., Boas, D., Cooper, R.J., Culver, J., Elwell, C.E., Eggebrecht, A., Franceschini, M.A., Grova, C., Homae, F., Lesage, F., Obrig, H., Tachtsidis, I., Tak, S., Tong, Y., Torricelli, A., Wabnitz, H., Wolf, M., 2021. Best practices for fNIRS publications. *Neurophotonics* 8, 1–34. <https://doi.org/10.1117/1.nph.8.1.012101>
- Yücel, M.A., Selb, J., Cooper, R.J., Boas, D.A., 2014. Targeted principle component analysis: A new motion artifact correction approach for near-infrared spectroscopy. *J. Innov. Opt. Health Sci.* 7, 1–8. <https://doi.org/10.1142/s1793545813500661>
- Zhang, Y.J., Duan, L., Zhang, H., Biswal, B.B., Lu, C.M., Zhu, C.Z., 2012. Determination of Dominant Frequency of Resting-State Brain Interaction within One Functional System. *PLoS One* 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051584>

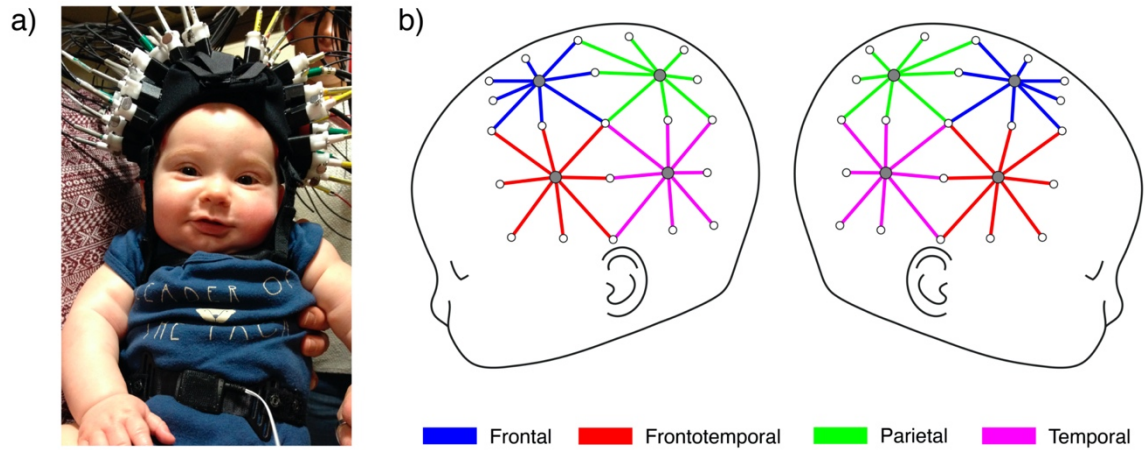


Figure 1. fNIRS cap and optode settings

- a) Photograph obtained from a participant after data acquisition showing the fNIRS Neoprene flexible cap with plastic connectors holding wires perpendicular to scalp and tightening straps attached to a belt around the chest.
- b) Spatial coordinates of the 8 detectors (gray circles), the 42 light emitters (white circles), and the resulting 64 measurement channels arranged in regions of interest.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of participants

	Control <i>n</i> = 31	CHD <i>n</i> = 21	<i>p</i> value ^a
Female sex (n)	12	3	0.076
APGAR score at 5 min			0.603
Median	9.00	9	
Interquartile range	9-9	8-9	
Antenatal CHD diagnosis (n)	–	17	
Heart lesion (n)			
Transposition of the great arteries	–	13	–
Tetralogy of Fallot	–	2	–
Double outlet right ventricle	–	2	–
Coarctation of the aorta	–	2	–
Truncus arteriosus	–	1	–
Total anomalous pulmonary venous return	–	1	–
Anatomic classification of CHD (n) ^a			
Class I	–	18	
Class II	–	1	
Class III	–	2	
Abnormal preoperative MRI findings (n) ^b	–	2	–
Age at surgery (days)			
Median	–	11	–
Interquartile range	–	7-15	–
Surgical risk category (n) ^c			
Category 2		1	
Category 3		9	
Category 4		11	
Total cardiopulmonary bypass time (min)			
Median	–	190	–
Interquartile range	–	137-217.5	–
Cross-clamp time (min)			
Median	–	128	–
Interquartile range	–	100.5-155	–
Length of stay at the PICU (days)			
Median	–	7	–
Interquartile range	–	5.5-15	–
Total duration of hospitalization (days)			
Median	–	20	–
Interquartile range	–	17.5-25.5	–
Age at NIRS testing (months)			0.898
Median	4.59	4.62	
Interquartile range	4.36-4.75	4.15-4.92	
Maternal socioeconomic status ^d			< 0.001
Median	85.50	67	
Interquartile range	75-92	51-69	

^a Anatomic classification of CHD defined according to Clancy et al. (Clancy et al., 2000). Class I: two-ventricle heart without arch obstruction; class II: two-ventricle heart with arch obstruction; and class III: single-ventricle heart without arch obstruction.

^b Pre-operative MRI findings not available for one infant with CHD.

^c Surgical risk category defined according to the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery method (RACHS-1) by Jenkins and Gauvreau (Jenkins and Gauvreau, 2002).

^d Higher score indicates higher social status (Boyd, 2008).

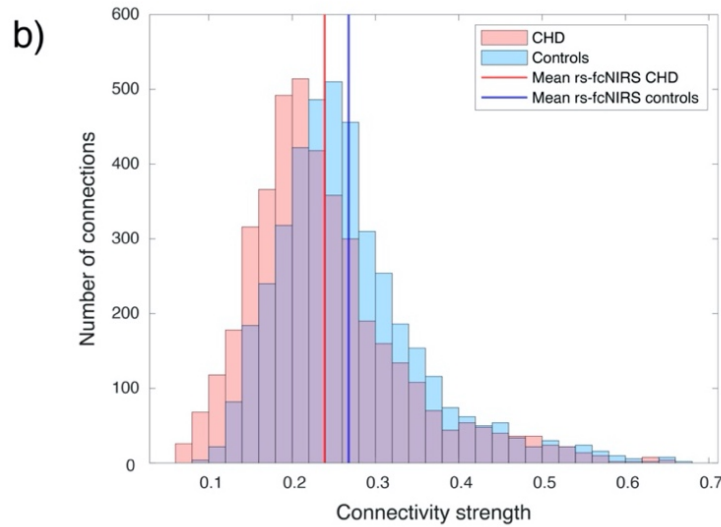
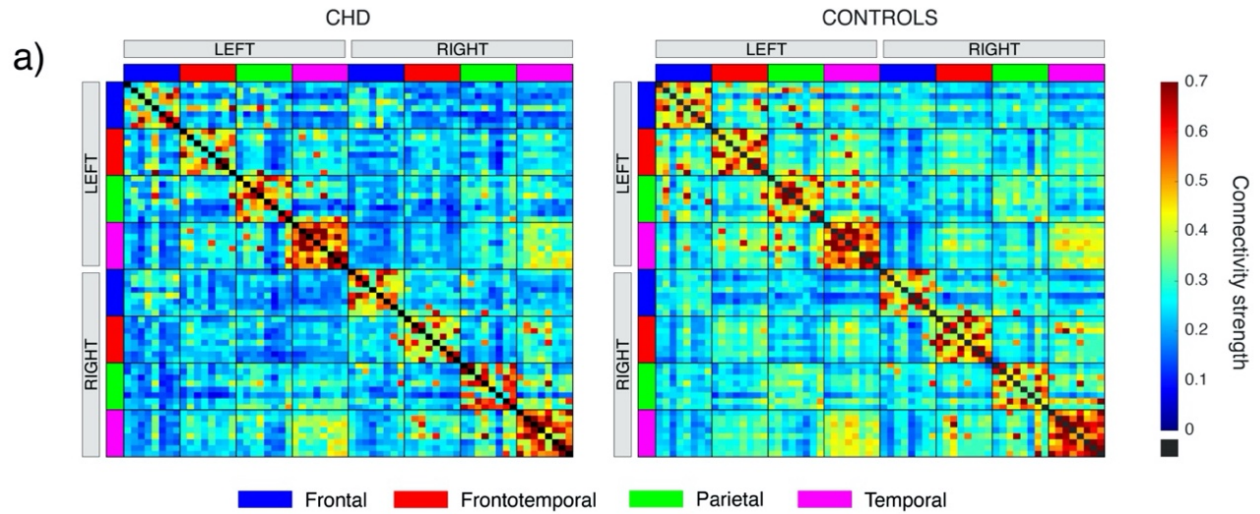


Figure 2. Patterns of functional connectivity in infants with CHD and healthy controls

a) Group-averaged connectivity matrices showing pairwise NIRS functional connectivity for all channels distributed in left and right hemispheres. Elements of the matrices represent connections (pairs of channels) with values of connectivity strength ranging from 0 (dark blue) to 0.7 (dark red). b) Mean and frequency distribution of connectivity for both groups. Histogram bars represent numbers of pairs of channels at different connectivity strength, while lines represent mean values of connectivity (pink bars and red line for infants with CHD, and blue bars and line for healthy controls). Purple bars reflect the distribution overlap between the two groups. Functional connectivity displayed a slightly right-tailed distribution for both groups.

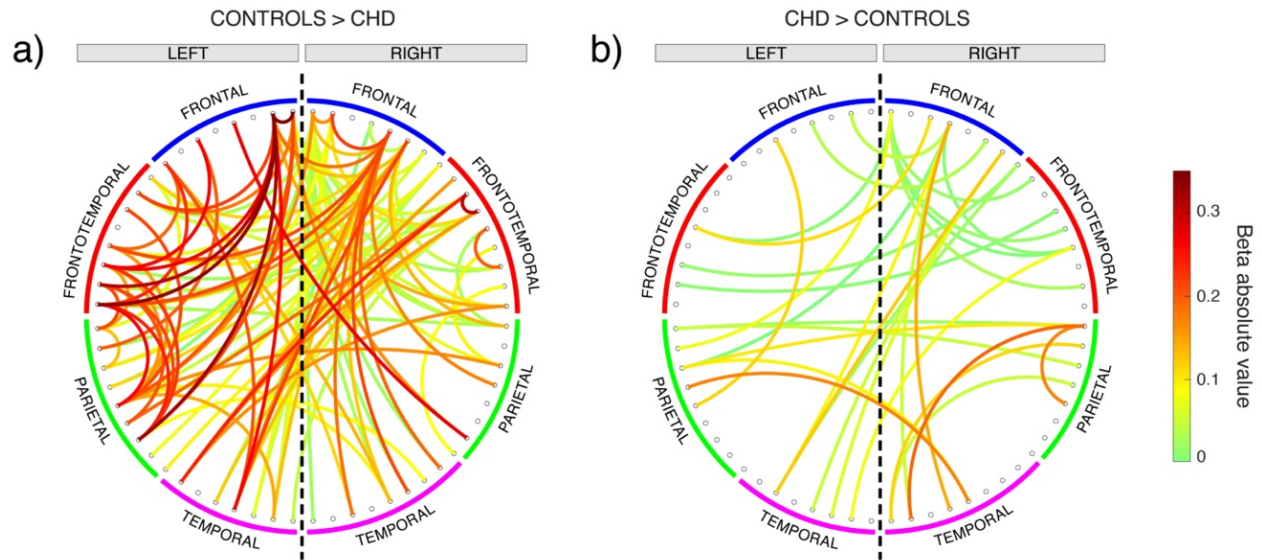


Figure 3. Circular graphs showing nominally significant differences ($p < 0.05$, uncorrected) in functional connectivity between groups

General Linear Model performed while controlling for sex and maternal socioeconomic status. The line colors represent the beta absolute value, ranging from 0 (green) to 0.35 (dark red). a) Reduced connectivity in infants with CHD compared to healthy controls, in a subnetwork of 111 nodes. b) Enhanced connectivity in CHD patients, in a subset of 31 nodes. None of these statistical differences survived after adjusting for multiple comparisons.

Chapitre V – Trajectoire développementale de la motricité et du langage

Article 3 - Gross motor development of children with congenital heart disease receiving early systematic surveillance and individualized intervention: brief report

Solène Fourdain^{a,b}, Marie-Noëlle Simard^{a,b,c}, Lynn Dagenais^c, Manuela Materassi^c, Amélie Doussau^c, Justine Goulet^b, Karine Gagnon^c, Joëlle Prud'Homme^c, Marie-Claude Vinay^c, Mathieu Dehaes^{a,b,c}, Ala Birca^{a,b,c,1}, Nancy C. Poirier^{a,b,c}, Lionel Carmant^{a,b,c}, & Anne Gallagher^{a,b,c}

^a Sainte-Justine University Hospital Research Center, Montreal, Quebec, Canada; ^b University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ^c Clinique d'investigation neurocardiaque (CINC), Sainte-Justine University Hospital Center, Montreal, Quebec, Canada; ¹ In memory of Ala Birca.

Developmental Neurorehabilitation, 2021, 24 (1), 56-62.

<https://doi.org/10.1080/17518423.2020.1711541>

Abstract

Purpose: This retrospective study aims to describe the gross motor development of children aged 4 to 24 months with congenital heart disease (CHD) enrolled in a systematic developmental follow-up program and to describe the frequency of physical therapy sessions they received between 4 and 8 months of age. *Methods:* Twenty-nine infants with CHD underwent motor evaluations using the AIMS at 4 months, and the Bayley-III at 12 and 24 months. *Results:* Based on AIMS, 79% of 4-month-old infants had a gross motor delay and required physical therapy. Among these, 56.5% received one to two physical therapy sessions, and 43.5% received three to six sessions. Infants who benefited from regular interventions tended to show a better improvement in motor scores from 12 to 24 months. *Conclusion:* This study highlights the importance of early motor screening in infants with CHD and suggests a potential benefit of early physical therapy in at-risk children.

Keywords: Congenital heart disease (CHD); gross motor development; early intervention; Alberta Infant Motor Scales (AIMS); Bayley Scales of Infant and Toddler Development; Third edition (Bayley-III)

Introduction

Children with congenital heart disease (CHD) requiring early cardiac surgery experience a broad spectrum of neurodevelopmental disorders characterized by a combination of mild to moderate motor, cognitive, and language impairments¹⁻¹¹. During infancy, gross motor delays typically appear as the primary manifestations of altered neurodevelopment^{2,4,5,9,12}. Longitudinal studies investigating motor development in children with CHD revealed a delay in the acquisition of gross motor skills as early as the age of 2 months^{4,5,9,12}. In most of these studies, gross motor development was consistently

delayed up to the age of 2 years^{5,9,12}. At an older age, 39% and 42% of 5-year-old and school-aged children with CHD, respectively, were shown to experience persistent gross motor deficits^{13,14}. In contrast, some studies revealed an improvement in motor development during infancy^{5,9}. In particular, Mussatto and colleagues reported normalizing motor scores among children with CHD without a genetic syndrome, resulting in motor performances similar to those of typically developing infants at the age of 12 months and older⁴. In their study, 74% of children received early intervention services from the US regional early intervention programs or private therapy, which raised the possibility of a potential benefit of early intervention on motor development.

In an effort to support optimal neurodevelopment in children with CHD and based on the guideline statement of the American Heart Association (AHA) and the American Academy of Pediatrics (AAP),¹ the Sainte-Justine University Hospital Center established in 2013 an interdisciplinary neurocardiac clinic. This clinic provides early and structured developmental screening including standardized motor assessments at the ages of 4, 12, and 24 months, and older. The neurocardiac clinic also provides early interdisciplinary individualized intervention sessions to children, including physical, occupational, psycho-, and speech therapy, combined with a psychoeducational support for the parents, tailored to the child's needs.

In a case study, we previously reported significant motor improvement after early intervention in one of our patients with CHD¹⁵. However, research is still needed to document the motor development of cohorts of infants enrolled in such structured follow-up programs and to estimate the effects of early physical therapy when provided. This retrospective study aims to describe the developmental trajectory of gross motor skills in infants with CHD aged 4 to 24 months enrolled in a systematic developmental follow-up program and to quantify the physical therapy sessions they received between 4 and 8 months of age.

Method

Participants

All patients of the Sainte-Justine University Hospital Center, in Montreal, Canada, presenting moderate to severe CHD without any known genetic syndrome (e.g. trisomy 21 or 22q11 deletion spectrum) are referred at birth to the interdisciplinary neurocardiac clinic (*Clinique d'Investigation Neurocardiaque* [CINC]). Patients referred to the CINC between March 2013 to June 2016 were included in this retrospective study if they met the following inclusion criteria: (1) cardiac repair before 3 months of age, (2) term birth (< 37 weeks gestational age), (3) complete assessments administered at 4, 12, and 24 months of age and available information regarding physical therapy. Perinatal, surgical, critical, and demographic variables as well as number of physical therapy sessions were collected from medical records. Anatomic CHD classification¹⁶ and surgical risk category¹⁷ were extracted from the descriptions of cardiac lesions and surgical procedures.

This study was conducted with the formal approval of the Research Ethics Board of the Sainte-Justine University Hospital Research Center and all families gave written informed consent to review their child's clinical data for use in this research project.

Gross Motor Evaluations and Physical Therapy

Based on the literature^{1,12} and current practice in similar high-risk populations, children followed at the CINC underwent gross motor assessments using the Alberta Infant Motor Scale (AIMS)¹⁸ at age 4 months \pm 2 weeks, and the Gross Motor section of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third edition (Bayley-III/GM)¹⁹ at 12 and 24 months \pm 1 month. All motor evaluations were standardized. They were performed at 4 months by physical therapists (LD and MM), at 12 months by occupational therapists (KG and JP), and at 24 months by a psychologist

(MCV). Professionals received the appropriate training for both the AIMS and the Bayley-III to ensure a standardized administration and minimize inter-rater variability.

During the 4-month evaluation, the physical therapist assessed tone, postural reactions, the presence of primitive reflexes, and any postural asymmetries in addition to administering the AIMS. If needed, a referral to physical therapy was done by the pediatrician of the CINC, based on the severity of the impairment as appreciated using the AIMS – a score below the 10th percentile rank being considered as a high-risk score for motor delay^{20,21} – and the physical therapists' observations. Infants considered at high-risk for motor delay received early physical therapy at the neurocardiac clinic. Physical therapy sessions consisted of strengthening the muscles of the neck, chest, and extremities to bring the child to assume and maintain anti-gravity positions such as bringing hands to midline in supine, holding the forearm prop position in prone, and maintaining sitting. The sessions also included stimulating transitional movements such as rolling. The frequency of treatments was based on clinical judgment while considering the AIMS score as well as the presence of atypical muscle tone, such as hypotonia, persistence of primitive reflexes, delay in the development of head righting reactions, or asymmetrical movements. In the case of severe and persistent gross motor delays, children were referred to their regional pediatric rehabilitation center for long-term remedial services. Clinical intervention at the rehabilitation center started at the age of 8 months at the earliest. Data regarding the content and frequency of the physical therapy received at the regional pediatric centers was not available.

Infants were divided into three groups according to their motor performance at 4 months and number of physical therapy sessions received between the ages of 4 and 8 months: the *no-intervention* group (controls) performed equal or above the 10th percentile rank at the AIMS and received no intervention; the *occasional intervention* group performed below the 10th percentile rank

on AIMS and received one or two physical therapy sessions; the *regular intervention* group performed below the 10th percentile rank on AIMS and received a minimum of three sessions. Each therapy session consisted of a one-hour treatment with the physical therapist and occurred during distinct appointments to the hospital. Physical therapy sessions for the *occasional* and the *regular intervention* groups were similar. For both groups, sessions always included parental coaching to teach the parents the exercise programs and to guide them in observing and correcting possible postural and/or functional compensations. All sessions also included intervention with strengthening and functional activity-based exercises with the physical therapist and the child to work toward functional goals.

We quantified the number of physical therapy sessions received between 4 and 8 months of age exclusively because of our focus on early physical therapy and because of our inability to document the frequency of physical therapy provided at regional pediatric centers, which occurred at 8 months at the earliest. However, it is worth noting that all children of the *regular intervention* group still received physical therapy after 8 months.

Statistical Analyses

Descriptive statistics were used to characterize the cohort as a whole and to describe each of the groups (*no-intervention* vs. *occasional intervention* vs. *regular intervention*). Frequencies (sample size and percentages) were reported for dichotomous and categorical variables. Median (Mdn) and interquartile ranges (IQR) were reported for continuous variables. We performed a one-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) on scaled scores of the Bayley-III/GM at 12 and 24 months with the interventional group as an inter-subject factor. Post-hoc tests using pair-wise comparisons were conducted to differentiate gross motor trajectories between the groups. Bonferroni corrections were applied when necessary. The significance level was set at $\alpha < 0.05$.

Results and Discussion

Sample Population

Fifteen children were excluded due to incomplete neurodevelopmental assessments at either 12 or 24 months of age. For six children, data regarding the use of physical therapy between 4 and 8 months were unavailable. Therefore, a total of twenty-nine ($N = 29$) infants were included in this retrospective study: six ($n = 6$) infants in the *no-intervention* group, thirteen ($n = 13$) in the *occasional intervention* group, and ten ($n = 10$) in the *regular intervention* group. Perinatal, surgical, critical, and demographic characteristics of the cohort are presented in Table 1. The most common heart defects were transposition of the great arteries, coarctation of the aorta, ventricular septal defect, and double outlet right ventricle. The most represented anatomic CHD categories were classes I and II, that is, two-ventricle hearts without arch obstruction (72.4%) and two-ventricle hearts with arch obstruction (20.7%). Surgical risk categories 2, 3, and 4 were represented in 10 (34.5%), 13 (44.8%), and 6 (20.7%) cases, respectively. The median age at cardiac repair was 9.5 days (*IQR*: 6–23). Twenty (68.9%) infants required both cardiopulmonary bypass (CPB) and cross-clamp (CC) during heart surgery, six (20.7%) only CC, two (6.9%) did not require any mechanical support, and one (3.5%) had missing data. Median pediatric intensive care unit (PICU) and hospital length stays were 5 and 19 days (*IQR*: 4–11.50 and *IQR*: 10–26). There were no differences in gestational age, birth weight, age at cardiac repair, duration of CPB or CC during cardiac surgery, anatomic CHD classification, surgical risk category, PICU, and hospital length stay between groups. Infants of the *no-intervention* group had a lower Apgar score at 5 min ($P = 0.040$ with the *occasional intervention* group and $P = 0.010$ with the *regular intervention* group).

Motor Functions and Interventions

Gross motor outcomes are presented in Table 2. Out of 29 infants included in this study, 23 (79%) were at risk of motor delay at 4 months of age (AIMS < 10th percentile rank) and required physical therapy. The proportion of children with gross motor delay at the age of 4 months in our cohort was higher compared to Long and colleagues' study which reported that 36% of 4-month-olds had delayed gross motor development¹². However, our results are overall in agreement with previously reported neurodevelopmental outcomes suggesting that gross motor impairments are common in this population^{2,4,5,9}. These motor impairments may be associated with muscle tone anomalies, core or limb weakness, or asymmetries such as a preferential cervical rotation to one side due to plagiocephaly or torticollis. These perturbations likely arise from a complex interplay between prenatal, surgical, and environmental risk factors that lead to brain injury and dysfunction^{7,22,23}. In fact, brain injury acquired during the fetal, the postnatal, or the perioperative periods,^{24–28} combined with a lack of motor experience²⁹, was shown to contribute to these impairments.

Among the 23 infants in our cohort who presented gross motor delay and required additional care, 13 (56.5%) received one to two physical therapy sessions between the ages of 4 and 8 months, while 10 (43.5%) received three to six therapies. To the best of our knowledge, no study has described the frequency of early physical therapy in infants with CHD. In older cohorts, the prevalence of children with CHD who used rehabilitation services that included physical therapy largely exceeded that of healthy children^{30,31}. Mussatto and colleagues reported that 74% of 3-year-old children with CHD received intervention services from US regional early intervention programs or private therapy⁴, and 53% of 5-year-old children with CHD from the Paris area received at least one rehabilitation service in Calderon and colleagues' study³⁰. Others indicate that 95% of 8-year-old children with CHD who required physical therapy did not receive these services at an early age³¹.

Gross Motor Trajectory between 12 and 24 Months

The one-way repeated ANOVA revealed a significant increase in Bayley-III/GM scores between the ages of 12 (*Mdn* = 7, *IQR*: 6–9) and 24 months (*Mdn* = 9, *IQR*: 7.50–10; Wilk's Lambda, $F[1,26] = 5.788$, $P = .024$, $\eta_p^2 = 0.182$), suggesting an improvement of gross motor skills with age in our cohort, with scores being comparable to typically developing infants at 24 months of age. A similar gradual increase in motor abilities was previously reported up to 36 months of age in CHD children without genetic syndromes^{4,5}. Interestingly, Mussatto and colleagues observed a gradual improvement in gross motor abilities – which were similar to a normative population at 12 months of age and older – in a cohort of children who received early intervention services in 74% of cases⁴. However, they could not determine whether this improvement was the result of a natural development or the early intervention following cardiac surgery. Sananes and colleagues did show a gradual improvement in gross motor development from 8 to 24 months of age, but motor skills remained below average⁵. However, there was no mention of early intervention or of potential access to physical therapy, which may explain the discrepancy with our results.

Effect of Early Individualized Physical Therapy

Figure 1 illustrates the trajectories of gross motor development in children with CHD as a function of intervention received between the ages of 4 and 24 months. The ANOVA results revealed a tendency for between-group effects (*no-intervention*, *occasional intervention*, and *regular intervention*) on the Bayley-III/GM scores (Wilk's Lambda, $F[1,26] = 2.759$, $P = 0.082$, $\eta_p^2 = 0.175$).

We found a significant increase in Bayley-III/GM scores between 12 (*Mdn* = 6.5, *IQR*: 3.5–7.5) and 24 (*Mdn* = 9, *IQR*: 6.5–10) months in the *regular intervention* group ($P = 0.002$), but no significant change for the *no-intervention* and *occasional intervention* groups ($P = 0.758$, and $P =$

0.103, respectively). Therefore, infants with motor delay at 4 months who received regular physical therapy showed improved gross motor scores from 12 to 24 months of age, with their performances being no different than the *no-intervention* group at 24 months ($P = 1.00$). We cannot rule out that some patients may have improved their gross motor skills due to normal development or spontaneous recovery after cardiac repair. However, these results – despite at a trend level – may suggest a benefit of the early regular physical therapy initiated at our clinic and pursued after 8 months in regional pediatric rehabilitation centers on the developmental trajectory of gross motor skills in children with CHD requiring early corrective surgery and at risk of gross motor delay.

Very few studies have investigated the effect of interventions to improve neurodevelopmental outcomes in children with CHD³²⁻³⁴ and none of these studies specifically addressed gross motor development. Nevertheless, the literature on children at similar risk of impairment, such as preterm or low-birth-weight infants, offers growing evidence of the positive influence of the early intervention on neurodevelopmental outcomes³⁵⁻³⁷. A recent review and meta-analysis on preterm infants highlights the substantial benefits of motor-specific interventions, that is home- or clinic-based motor exercise programs, and early physical therapy, for improving motor development, compared to generic interventions, such as massages.³⁶ Furthermore, interventions received before 12 months of age showed benefits up to the age of 24 months in preterm infants³⁸. The programs reviewed were offered to all infants regardless of their initial motor abilities; our patient-centered approach differs in that it provides psychoeducational support to parents and additional physical therapy sessions as needed. Interventions that were shown to be the most effective at improving preterm infants' motor skills included guiding the child in practicing movements in supine, prone, and side-lying positions, as well as facilitating hands to midline, which are taught in our clinic.³⁶ Finally, a recent study of our interdisciplinary team revealed that the ability to maintain the prone prop position (raising head and

chest while weight-bearing on the forearms) in 4-month-old infants with CHD resulted in an earlier onset of walking.²⁹ Altogether, these findings offer new evidence to support that early motor experience may influence later motor development in high-risk populations and represents a modifiable factor that should be considered by health-care professionals to optimize neurodevelopmental outcomes.

Limitations

In an effort to reliably estimate the effects of early physical therapy, we attempted to control for potentially confounding factors and minimize the amount of missing data which is a common issue in retrospective chart review study designs. For instance, we excluded infants who underwent cardiac repair after 3 months of age or had incomplete assessments. It resulted in a small sample size, which affects our statistical power and limits the generalization of our results. It may also have resulted in an over-representation of the most severe cases that may have been more likely to come back for developmental screening. Nevertheless, the use of conservative inclusion and exclusion criteria can also be considered as a strength of this research. This study focused on interventions provided to infants with CHD aged between 4 and 8 months of age at our clinic. It would have been interesting to quantify and describe the physical therapy received after 8 months of age. However, most of these interventions were provided at regional pediatric rehabilitation centers and we did not have access to this information, limiting our follow-up for physical therapy to 8 months of age. Finally, it would have been interesting to compare motor skills between groups at the age of 8 months, before some children were referred to pediatric rehabilitation centers. This assessment is not part of the clinical follow-up schedule at our clinic anymore and was not available for most participants. We, therefore, did not include these data in the analyses.

In summary, this retrospective study aimed to describe the trajectory of gross motor development in infants with CHD enrolled in an early and systematic interdisciplinary developmental follow-up program and quantify the physical therapy sessions they received between 4 and 8 months of age. We showed an improvement in gross motor development from 4 to 24 months of age in our patient group. Regular physical therapy sessions seemed to help to improve gross motor skills in infants at risk of motor delay. Although at a trend level, these results may suggest a beneficial effect of participating in such an early and structured program. They also highlighted the importance of monitoring early motor skills in infants with CHD who underwent cardiac repair in order to identify early on those with a delay in development to provide individualized interventions. Large clinical trials are needed to confirm findings and further quantify the benefits of early intervention.

References

1. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, Mussatto KA, Uzark K, Goldberg CS, Johnson WH, Li J, Smith SE, Bellinger DC, Mahle WT. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease : Evaluation and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:1143–1172.
2. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C, Darwish HZ. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *The Journal of Pediatrics*. 2002;141:51–58.
3. Hallioglu O, Gurer G, Bozlu G, Karpuz D, Makharoblidze K, Okuyaz C. Evaluation of Neurodevelopment Using Bayley-III in Children with Cyanotic or Hemodynamically Impaired Congenital Heart Disease. *Congenital Heart Disease*. 2015;10(6):537–541.
4. Mussatto KA, Hoffmann RG, Hoffman GM, Tweddell JS, Bear L, Cao Y, Brosig C. Risk and Prevalence of Developmental Delay in Young Children With Congenital Heart Disease. *Pediatrics*. 2014;133(3):1–8.
5. Sananes R, Manlhiot C, Kelly E, Hornberger LK, Williams WG, Macgregor D, Buncic R, Mccrindle BW. Neurodevelopmental Outcomes After Open Heart Operations Before 3 Months of Age. *Annals of Thoracic Surgery*. 2012;93(5):1577–1583.
6. Long SH, Galea MP, Eldridge BJ, Harris SR. Performance of 2-year-old children after early surgery for congenital heart disease on the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition. *Early Human Development*. 2012;88:603–607.

7. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B. A New Look at Outcomes of Infants With Congenital Heart Disease. *Pediatric Neurology*. 2009;40(3):197–204.
8. Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G, Jonas RA, Newburger JW. Developmental and neurologic status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *The New England journal of medicine*. 1999;332(9):549–555.
9. Cheatham SL, Carey H, Chisolm JL, Heathcock JC. Early Results of Neurodevelopment Following Hybrid Stage I for Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatric Cardiology*. 2015;36:685–691.
10. Nattel SN, Adrianzen L, Kessler EC, Andelfinger G, Dehaes M, Côté-Corriveau G, Trelles MP. Congenital Heart Disease and Neurodevelopment: Clinical Manifestations, Genetics, Mechanisms, and Implications. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33:1543–1555.
11. Fourdain S, St-Denis A, Harvey J, Carmant L, †Gallagher A, †Trudeau N. Language development in children with congenital heart disease aged 12 to 24 months. *Eur J Ped Neurol*. 2019; 23(3): 491-99. doi : <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.03.002>
12. Long SH, Harris SR, Eldridge BJ, Galea MP. Gross motor development is delayed following early cardiac surgery. *Cardiology in the Young*. 2012;22:574–82.
13. 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. *The Journal of Pediatrics*. 2006;148(1):72–77.

14. Holm I, Fredriksen PM, Fosdahl MA, Olstad M. Impaired Motor Competence in School-aged Children With Complex Congenital Heart Disease. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2007;161(10):8–10.
15. Gallagher A, Dagenais L, Doussau A, Décarie J-C, Materassi M, Gagnon K, Prud'homme J, Vobecky S, Poirier N, Carmant L. Significant motor improvement in an infant with congenital heart disease and a rolandic stroke: The impact of early intervention. *Developmental Neurorehabilitation*. 2017;20(3):165–168.
16. Clancy RR, Mcgaurn SA, Wernovsky G, Spray TL, Norwood WI, Jacobs ML, Murphy JD, Gaynor JW, Goin JE. Preoperative Risk-of-Death Prediction Model in Heart Surgery with Deep Hypothermic Circulatory Arrest in the Neonate. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000;119(2):347–357.
17. Jenkins KJ, Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: Preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002;124(1):97–104.
18. Piper MC, Darrah J. *Motor Assessment of the Developing Infant*. Philadelphia, PA: Saunders; 1994.
19. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development (3rd edition)*. San Antonio, TX: Pearson; 2006.
20. Darrah J, Piper M, Watt MJ. Assessment of gross motor skills of at-risk infants: predictive validity of the Alberta Infant Motor Scale. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1998;40:485–491.
21. Albuquerque PL, Farias Guerra MQ, Carvalho Lima M, Eickmann SH. Concurrent validity of the Alberta Infant Motor Scale to detect delayed gross motor development in preterm infants :

- A comparative study with the Bayley Concurrent validity of the Alberta Infant Motor Scale to detect delayed gross motor development in pre. *Developmental Neurorehabilitation*. 2018;21(6):1–7.
22. Birca A, Vakorin VA, Porayette P, Madathil S, Chau V, Seed M, Doesburg SM, Blaser S, Nita DA, Sharma R, Duerden EG, Hickey EJ, Miller SP, Hahn CD. Interplay of brain structure and function in neonatal congenital heart disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2016;3(9):708–722.
 23. Long SH, Physio B, Eldridge BJ, Physio B, Galea MP, Harris SR. Risk Factors for Gross Motor Dysfunction in Infants With Congenital Heart Disease. *Infants & Young Children*. 2011;24(3):246–258.
 24. Brossard-Racine M, Du Plessis AJ, Vezina G, Robertson R, Bulas D, Evangelou IE, Donofrio M, Freeman D, Limperopoulos C. Prevalence and spectrum of in utero structural brain abnormalities in fetuses with complex congenital heart disease. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(8):1593–1599.
 25. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, Hurrell A, Cooper D, Carvalho JS. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43:14–24.
 26. Barrett CS, Bratton SL, Salvin JW, Laussen PC, Rycus PT, Thiagarajan, Ravi R. MBBS M. Neurological injury after extracorporeal membrane oxygenation use to aid pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2009;10(4):445–451.
 27. Boucek K, Smith C, Olsen M, Argueta-Morales R, DeCampli WM. Risk Factors for Early Neurological Injury in Infants Requiring Deep Hypothermic Circulatory Arrest and/or Selective Cerebral Perfusion. *Circulation*. 2016;128.

28. Polito A, Barrett CS, Rycus PT, Favia I, Cogo PE, Thiagarajan RR. Neurologic Injury in Neonates with Congenital Heart Disease During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal*. 2015;61:43–48.
29. Dagenais L, Materassi M, Desnous B, Vinay M-C, Doussau A, Sabeh P, Prud'homme J, Gagnon K, Lenoir M, Charron M-A, Nuyt AM, Poirier N, Beaulieu-Genest L, Carmant L, Birca A. Superior Performance in Prone in Infants With Congenital Heart Disease Predicts an Earlier Onset of Walking. *Journal of Child Neurology*. 2018:1–7.
30. Calderon J, Bonnet D, Pinabiaux C, Jambaqué I, Angeard N. Use of early remedial services in children with transposition of the great arteries. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163:1105–1110.
31. Majnemer A, Mazer B, Lecker E, Carter AL, Limperopoulos C, Shevell M, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. Patterns of use of educational and rehabilitation services at school age for children with congenitally malformed hearts. *Cardiology in the Young*. 2008;18:288–296.
32. Fredriksen PM, Kahrs N, Blaasvaer S, Sigurdson E, Gundersen O, Roeksund O, Norgaand G, Vik JT, Soerbye O, Ingjer F, Taulow E. Effect of physical training in children and adolescents with congenital heart disease. *Cardiology in the Young*. 2000;10:107–114.
33. McCusker CG, Doherty NN, Molloy B, Rooney N, Mulholland C, Sands A, Craig B, Stewart M, Casey F. A controlled trial of early interventions to promote maternal adjustment and development in infants born with severe congenital heart disease. *Child: care, health and development*. 2009;36(1):110–117.
34. McCusker CG, Doherty NN, Molloy B, Rooney N, Mulholland C, Sands A, Craig B, Stewart M, Casey F. A Randomized Controlled Trial of Interventions to Promote Adjustment in

- Children With Congenital Heart Disease Entering School and Their Families. *Journal of Pediatric Psychology*. 2012;37(10):1089–1103.
35. Orton J, Spittle A, Doyle L, Anderson P, Boyd R. Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcomes for preterm infants after discharge? A systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2009;51:851–859.
 36. Hughes AJ, Redsell SA, Glazebrook C. Motor Development Interventions for Preterm Infants : A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138:1–13.
 37. Spittle A, Treyvaud K. The role of early developmental intervention to influence neurobehavioral outcomes of children born preterm. *Seminars in Perinatology*. 2016;40:542–548.
 38. Wu Y, Leng C, Hsieh W, Hsu C, Chen WJ, Gau SS, Chiu N, Yang M, Fang L, Hsu H, Yu Y, Wu Y, Chen L-C, Jeng S-F. A randomized controlled trial of clinic-based and home-based interventions in comparison with usual care for preterm infants: Effects and mediators. *Research in Developmental Disabilities*. 2014;35:2384–2393.

Table 1. Clinical and demographical characteristics of infants with congenital heart disease

	Groups			
	No-intervention (n = 6)	Occasional intervention (n = 13)	Regular intervention (n = 10)	Total (N = 29)
Male sex, n	4 (66.7)	10 (76.9)	5 (50.0)	19 (65.5)
Prenatal diagnosis, n	4 (67)	5 (38.5)	2 (20.0)	11 (37.9)
Gestational age at birth, wk	39.07 (38.29-40.25)	38.86 (38-40.07)	39 (38.11-39.75)	39 (38.15-39.93)
Birth weight, kg	3.56 (3.19-3.74)	3.15 (2.97-3.55)	3.36 (2.66-3.91)	3.27 (3-3.68)
Apgar score at 5 min	8 (6.75-8.25)	9 (8-9)	9 (8.50-10)	9 (8-9)
Anatomic CHD classification, n				
Class I	5 (83.3)	7 (53.8)	9 (90.0)	21 (72.4)
Class II	1 (16.7)	4 (30.8)	1 (10.0)	6 (20.7)
Class III	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (6.9)
Corrective surgery				
Age at surgery, d	8 (4.75-12.25)	11 (8-22)	20 (3.75-64.5)	10 (6-29)
CPB, n ^a	5 (83.3)	10 (76.9)	5 (55.6)	20 (71.4)
CPB time, min ^a	172.5 (121.5-187.25)	159 (42.5-204)	58 (0-162.5)	155.5 (0-189.75)
CC, n ^a	6 (100)	12 (92.3)	8 (88.9)	26 (92.9)
CC time, min ^a	115.5 (81.75-123.75)	75 (18.5-135.5)	37 (19-88.5)	84 (19.25-119.75)
Hospital length stay, d	18.5 (10-27.5)	25 (11.50-31)	13.5 (7.25-19)	19 (10-26)
PICU length stay, d	4 (2.75-12.75)	7 (5-13.50)	5 (4-9.25)	5 (4-11.5)
Surgical risk category, n				
Category 2	2 (33.3)	4 (30.8)	4 (40.0)	10 (34.5)
Category 3	3 (50)	6 (46.2)	4 (40.0)	13 (44.8)
Category 4	1 (16.7)	3 (23.1)	2 (20.0)	6 (20.7)
Maternal education level, n ^b				
High school	1 (25)	3 (25)	6 (60.0)	10 (38.5)
Vocational school	2 (50)	4 (33.3)	1 (10.0)	7 (26.9)
College/university	1 (25)	5 (41.7)	3 (30.0)	9 (34.6)

Data expressed as sample size (percentages) for dichotomous and categorical variables, and Median (IQR) for continuous variables.

Abbreviations: CHD, congenital heart disease; CPB, cardiopulmonary bypass; CC, cross clamp; PICU, paediatric intensive care unit; AIMS, Alberta Infants Motor Scales; Bayley-III/GM, gross motor scale of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third edition.

^a One missing data in the intervention group.

^b Two missing data in the *no-intervention* group, one missing data in the *occasional intervention* group.

Table 2. Gross motor outcomes of infants with congenital heart disease

	Median raw scores	Median standard scores	Mean standard scores	Interquartile range of standard scores
<i>4-months AIMS</i>				
No-intervention	12.50	7.03	8.12	6.61-10.38
Occasional intervention	9.00	5.95	6.95	5.95-5.99
Regular intervention	8.00	5.95	6.07	5.95-6.13
Total	9.00	5.95	6.44	5.95-6.43
<i>12-months Bayley-III/GM</i>				
No-intervention	39.00	8.00	9.00	6.75-12.25
Occasional intervention	37.50	7.00	7.15	6.25-9.00
Regular intervention	36.00	6.50	5.90	3.50-7.50
Total	38.00	7.00	7.10	6.00-9.00
<i>24-months Bayley-III/GM</i>				
No-intervention	55.00	9.00	8.67	8.00-9.00
Occasional intervention	56.00	10.00	8.38	7.00-10.00
Regular intervention	55.00	9.00	8.70	6.75-10.00
Total	55.50	9.00	8.55	7.50-10.00

Abbreviations: CHD, congenital heart disease; AIMS, Alberta Infants Motor Scales; Bayley-III/GM, gross motor scale of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third edition.

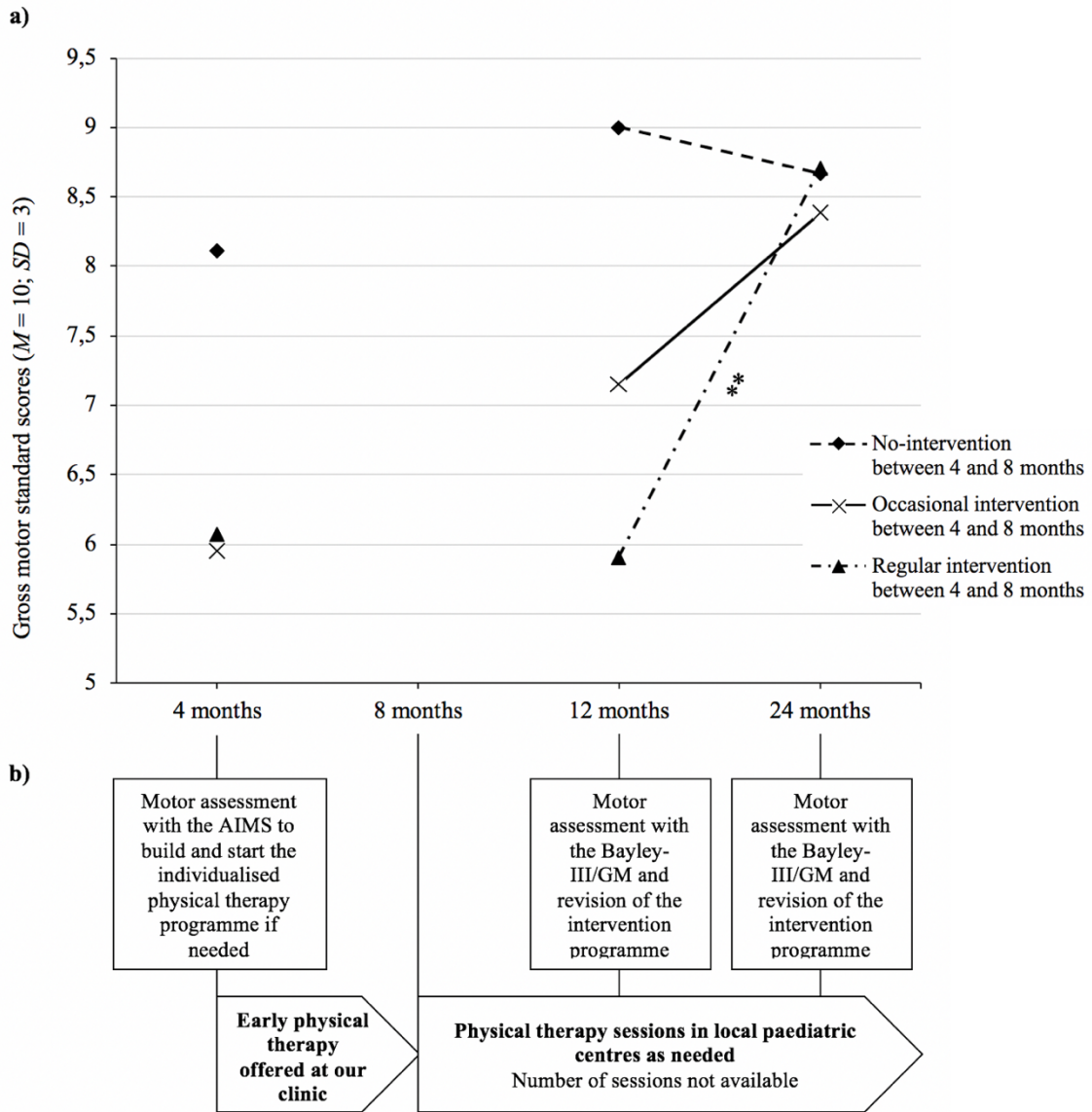


Figure 1. Developmental gross motor trajectory and timeline of standardized motor assessments and physical therapy.

(a) Developmental gross motor trajectory from 4 to 24 months of age in groups of infants with CHD: no-intervention group (control; dotted line), occasional intervention group (plain line), and regular intervention group (dashed line). Gross motor functions were evaluated with the AIMS at 4 months (percentile ranks converted into standard scores), and with Bayley-III/GM at 12 and 24 months. (b) Timeline of standardized motor assessments and physical therapy of patients of the Clinique d'Investigation Neurocardiaque (CINC) of the Sainte-Justine University Hospital Center. Number of physical therapy sessions was not available after the age of 8 months.

**indicates a significant increase in gross motor performances for the regular intervention group ($P = 0.002$).

Article 4 - Language development in children with congenital heart disease aged 12-24 months

Solène Fourdain^{a,c,1}, Ariane St-Denis^{a,b,1}, Julien Harvey^c, Ala Birca^{a,c}, Lionel Carmant^{a,c}, Anne Gallagher^{a,c,2}, & Natacha Trudeau^{b,c,*,2}

^a Sainte-Justine University Hospital Research Centre, University of Montreal, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, QC, H3T 1C5, Canada ; ^b École d'orthophonie et d'audiologie, University of Montreal, 7077, avenue du Parc, local 3001-1, Montréal, QC, H3N 1X7, Canada ; ^c Clinique d'Investigation Neuro-Cardiaque (CINC), Sainte-Justine University Hospital Centre, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, QC, H3T 1C5, Canada ; ¹ These authors contributed equally to this study ; ² Equal contribution as co-senior authors.

European Journal of Child Neurology, 2019, 23 (3), 491-499.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.03.002>

Abstract

This longitudinal study aims to describe the trajectory of language development in children with CHD aged 12–24 months assessed through an early monitoring and individualized intervention program. We also sought to determine whether early language performances, at 12 months of age, predict 24-month language abilities. We conducted developmental assessments of 49 children with CHD using the Bayley Scales of Infant and Toddler Developmental, third edition (Bayley-III) at 12 and 24 months, and the MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (MBCDI) at 12, 18 and 24 months. Compared to normative populations, CHD patients showed significantly lower mean scores in both receptive and expressive language scales of the Bayley-III and the MBCDI at 12 months, whereas at 18 and 24 months only expressive language scores were reduced. No differences were found in the cognitive scale. Communicative gestures at 12 months were significantly predictive of language skills at 24 months of age. Our findings indicate specific vulnerability of language outcome, especially in expressive skills, rather than a global cognitive impairment in our patients with CHD. We recommend using communicative gestures as an early marker of language development to improve our ability to detect language delays in this population.

Keywords: Congenital heart disease; Language development; Bayley-III; MacArthur-bates communicative development inventories; Early intervention.

1. Introduction

Children with congenital heart disease (CHD) requiring cardiac surgery are known to be at higher risk of neurodevelopmental delays in speech and language acquisition¹⁻⁸. A large proportion of these children experience delayed onset of language, as well as impaired pronunciation, and require

speech or language therapy^{1,9}. At 15 months of age, children with CHD obtain lower scores (on average 10 to 17 points lower) on standardized language assessments for both expressive and receptive skills compared to healthy children, with more significant impairments in expressive compared to receptive skills^{10,11}. At 21 months of age, the language impairment rate of 15.5% largely exceed normative expectations, whereas rates of cognitive impairments remain in the normal range ($\leq 2.27\%$)¹¹. Speech and language delays seem to persist, as the proportion of children showing abnormal language development generally increases with age. At 24 months, more than 25% of children with CHD manifest lower communicative skills^{12,13}. At school-age, children with CHD often exhibit lower phonologic awareness skills, poorer expressive and receptive vocabulary, impaired strategies for lexical access and difficulties in spelling and reading^{4,14}. These impairments have been shown to be strongly associated with behavioral problems and reduced school achievements¹⁵.

Given the prevalence of neurodevelopmental delays in children with CHD, the American Heart Association and the American Academy of Pediatrics recommended systematic developmental monitoring from the age of 9 months to improve the early detection and the therapy offered in the case of impairment¹⁶. At our cardiac neurodevelopmental clinic, our program of early surveillance and intervention consists of extensive developmental assessments at 4, 8, 12, 18 months, and older. Additional therapy is offered, in the form of educational support and interventional sessions, based on the child's needs and the family concerns.

Although speech and language delays have previously been reported in children with CHD, no longitudinal study has investigated the earliest language abilities in this population. Using a longitudinal design, the present study aims to describe the trajectory of language development in children with CHD aged 12–24 months enrolled in an early and systematic monitoring and individualized intervention program. As language impairments are typically detected at preschool or

school age, where they may have an impact on academic achievements, it is of utmost importance to improve our ability to detect the earliest indices of atypical language development. Therefore, we also sought to determine the association between early language performances and future language abilities, in order to refine monitoring procedures in young children with CHD.

2. Method

2.1. Participants and procedure

We recruited 49 infants with CHD (23 females, 26 males) who underwent cardiac surgery. All participants are patients followed at the *Clinique d'Investigation Neuro-Cardiaque* (CINC) of the Sainte-Justine University Hospital Centre. All children had normal hearing ability as determined by hearing screening test. We excluded patients with a genetic syndrome known to impact neurodevelopment (e.g., trisomy 21 or 22q11 deletion spectrum) and those exposed to more than one language at home¹⁷ – remaining participants were exclusively French-speaking. As part of their clinical follow-up, participants were submitted to language assessments either by formal examination or parental questionnaires at 12, 18 and 24 months (\pm 1 month), which correspond to the timings of our clinical follow-ups. At 12 and 24 months, cognitive and language development were assessed using the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III). At 12, 18 and 24 months of age, parents filled out the MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (MBCDI)¹⁸. Our clinical protocol implies that patients performing at or under the 10th percentile rank on all scales of the MBCDI or equal, or under the 2nd percentile rank on one scale are considered at high risk of language delay and are referred to additional language assessment performed by a speech therapist. The Bayley-III allows to obtain a general picture of the child's neurodevelopment, which complements the specific language assessment.

Perinatal (gestational age, birth weight, Apgar score at 5 min, prenatal diagnosis), surgical (cardiopulmonary bypass time, cross clamp time), postsurgical (pediatric intensive care unit [PICU] length stay, hospital length stays) and demographic factors (sex and maternal education level) were collected from medical records. Cyanotic heart defects were defined as defects resulting in arterial blood desaturation from the bypassing of deoxygenated blood into the systemic circulation or the mixture of oxygenated and deoxygenated blood entering the systemic circulation¹⁹. Anatomic CHD classification were extracted from cardiac diagnosis according to Clancy et al. as following: Class I, two-ventricle heart without arch obstruction; Class II, two-ventricle heart with arch obstruction; Class III, single-ventricle heart without arch obstruction; Class IV, single-ventricle heart with arch obstruction²⁰. Surgical risk categories were extracted according to Jenkins et al.²¹ from the description of surgical procedures.

This study was approved by the Research Ethics Board of the Sainte-Justine University Hospital Centre, and all families provided written informed consent for participating in the study.

2.2. Language assessment tools

The Bayley-III²² is a multidisciplinary battery assessing several developmental domains, including cognitive and language development, in infants aged 1–42 months. The Cognitive scale estimates sensorimotor development, objects exploration, and concepts formation, and the Global Language scale measures receptive skills, such as receptive vocabulary and morphological comprehension, and expressive skills, such as preverbal communication and morphosyntactic development. Raw scores can be converted into standard scores and percentile ranks for the Cognitive and the Global Language scales, and into standard scores for the Receptive and Expressive Language scales. Scores of 1–2 standard deviations below average suggest mild delays, scores of 2–3 standard

deviations below average reflect moderate delays, and scores greater than 3 standard deviations below average suggest severe delays²³.

The MBCDI²⁰ are age-specific parental questionnaires measuring communicative abilities in children aged 8–30 months. Parents are asked to identify whether their child understands or produces various words, sentences, and communicative gestures, and to rate the complexity of the child's productions. The Words and Gestures inventory, intended for 8- to 16-month-old infants, is divided into four scales: Word Comprehension, Sentence Comprehension, Word Production, and Communicative Gestures. Intended for 16- to 30-month-old infants, the Words and Sentences inventory is also divided into four scales of expressive language skills: Expressive Vocabulary, Sentence Complexity, Mean Length of Utterance, and Grammatical Forms. For each scale, raw scores can be converted into percentile ranks. In the present study, we used the Quebec French adaptation which has been standardized on a normative sample of 1363 French-speaking children¹⁸.

2.3. Statistical analyses

Descriptive statistics were used to characterize clinical, sociodemographic, and developmental data of our patient group. Independent sample *t*-tests were applied to test whether the cognitive and language scores assessed with the Bayley-III and MBCDI were similar to a normative population. Several analyses were conducted to compare cognitive and language development and to characterize developmental trajectory of language abilities. First, we performed two repeated measures ANOVA on Bayley-III Global Language and Cognitive, and Receptive and Expressive Language scores with the age (12 vs. 24 months) and the developmental sphere (cognitive vs. language and receptive vs. expressive) as within subject factors. We then performed repeated measures ANOVA on MBCDI expressive vocabulary scores (Word Production at 12 months and

Expressive Vocabulary at 18 and 24 months). We only used the expressive vocabulary scales of the MBCDI since it is the only recurrent scale at all ages. Greenhouse-Geisser adjustment for violation of sphericity was conducted when necessary. Pairwise comparisons were carried out to identify significant differences and corrections for multiple comparisons were performed using Bonferroni's procedure.

Pearson bivariate correlations were conducted between demographic variables, clinical factors, 12- and 24-months language scores. Multiple regressions were then performed to assess the value of 12-month language performance in predicting 24-months language skills. Language scores at 24 months were used in the regression model as dependent variables. Clinical and demographic variables known to influence language development (i.e. birth weight and maternal education level)^{2-4,24} and 12-months scores significantly correlated with 24-months scores were used as independent variables.

Assumptions needed to perform parametric tests were verified and satisfied, and no multicollinearity were found among the independent variables included in multiple regression models. Significance level was set at $\alpha < 0.05$. Statistical analyses were performed using SPSS version 25.0 (IBM Corp. Armonk, NY).

3. Results

3.1. Characteristics of the patients

Participants' demographic and clinical characteristics are reported in Table 1. The most common heart defects were transpositions of the great arteries, tetralogy of Fallot, ventricular septal defect, coarctation of the aorta, and double outlet right ventricle. There was no significant difference in maternal education level, anatomic CHD classification, and surgical risk category between our

study group and the whole cohort of children with CHD followed-up at the CINC, suggesting that our sample is representative of the population of children followed at the clinic.

3.2. Language outcome and trajectory between 12 and 24 months

MBCDI and Bayley-III scores, and percentage of infants considered at risk of language delays are presented in Table 2. At 12 months, our study group performed significantly lower on both receptive and expressive scales, compared to normative samples (Bayley-III Receptive Language: $t [143] = 3.40$; $P < 0.001$; Bayley-III Expressive Language: $t [143] = 2.49$; $P = 0.014$; MBCDI Word Production: $t [104] = 2.56$; $P = 0.012$). They showed lower expressive language skills at 18 (MBCDI Expressive Vocabulary: $t [93] = 3.$; $P < 0.001$) and 24 months (Bayley-III Expressive Language: $t [138] = 2.29$; $P = 0.023$; MBCDI Expressive Vocabulary: $t [97] = 3.59$; $P < 0.001$; MBCDI Grammatical Form: $t [93] = 3.52$; $P < 0.001$; MBCDI Sentence Complexity: $t [96] = 3.61$; $P < 0.001$; MBCDI Mean Length of Utterances: $t [96] = 4.19$; $P < 0.001$), whereas no difference was found for receptive scores at 24 months. No differences with the normative sample were found with respect to cognitive outcomes at 12 and 24 months of age.

Results revealed that our patient group showed significantly lower Global Language performance compared to Cognitive scale ($F [1] = 37.183$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.522$) at both 12 (difference of 8 points on composite scores; $P < 0.001$) and 24 months (difference of 5 points on composite scores; $P < 0.001$). We also found a significant interaction between age and language sphere ($F [1] = 12.718$, $P = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.256$), with a significant increase of Receptive Language performances from 12 to 24 months ($P = 0.014$), but no change in Expressive Language scores. At 12 months, our study group performed significantly lower in Receptive compared to Expressive Language scale ($P = 0.019$), whereas Expressive tend to be lower to Receptive Language scores at

24 months ($P = 0.060$). Finally, we found no significant effect of age on MBCDI scores ($F [1551] = 0.791, P = 0.431, \eta_p^2 = 0.030$).

3.3. Prediction of 24-months language skills

We found small correlations of gestational age and birth weight with both 12- and 24-months Bayley-III language scores (gestational age: $r = 0.324\text{--}0.364; P < 0.05$; birth weight: $r = 0.295\text{--}0.353; P < 0.05$). MBCDI Communicative Gesture scores at 12 months were significantly correlated with all MBCDI and Bayley-III scores at 24 months ($r = 0.462\text{--}0.628$; all $P < 0.01$). MBCDI Sentence Comprehension performances at 12 months were also significantly associated with several language scores at 24 months ($r = 0.0385\text{--}0.467; P < 0.05$). Details of correlations are presented in Table 3. Overall, regression analyses confirmed these findings wherein communicative gestures at 12 months of age was a strong predictor of both receptive and expressive language skills at 24 months. We found no predictive effect of birth weight and maternal education on 24-month language abilities. Regression analyses results are detailed in Table 4.

4. Discussion

This study aimed to characterize language development of children with CHD between 12 and 24 months who participated in an early and systematic monitoring and intervention program of the cardiac neurodevelopmental clinic at the Sainte-Justine University Hospital Centre.

4.1. Language outcome and trajectory

The standardized language assessments and parental reports evaluations revealed reduced language skills in our patient group compared to normative data in both receptive and expressive domains – although remaining within the average –, whereas no differences were found with respect

to intellectual outcome. Furthermore, our study group exhibited lower language performances compared to their intellectual functioning, with the average language composite scores of 9 and 8 points below the cognitive scores at 12 and 24 months, respectively. Our data are in accordance with the previous reports of a dissociation between the intellectual and language outcome at 21 months of age, with CHD children showing on average language composite scores of 5 points below the cognitive scores of the Bayley-III¹. At this age, the rate of cognitive impairments remains within the normative expectation whereas the rate of language impairments is seven times higher¹¹. Thus, in agreement with previously documented observations, our findings do not suggest a global developmental delay in children with CHD, but rather a specific vulnerability for language development. Although our results concur with the observations that children with CHD are at higher risk of neurodevelopmental delays of language functioning^{1-5,25,26}, this is the first study to document such a discrepancy between language and intellectual functioning as early as 12 months of age.

Neurodevelopmental disorders in CHD were shown to arise from a complex interaction between the genetic, environmental risk factors and brain alterations occurring both before and after birth²⁷. In recent years, a growing literature has identified a high prevalence of delayed brain development and white matter injury in fetuses and infants with CHD²⁸⁻³² – remarkably similar to those observed in preterm infants^{33,34}. For example, Clouchoux and associates revealed, during the mid-to-late gestation in CHD fetuses compared to controls, a delayed sulcation of the anterior ascendant ramus³², typically located within the speech production areas, as well as a more shallow posterior regions of the superior temporal sulcus, the latter being involved in speech comprehension. Interestingly, the delayed structural and microstructural brain development was associated with an impaired brain functioning in neonates and adolescents with CHD³⁵⁻³⁸. Hence, we believe that the delayed development in both the frontal and temporal cortical areas, starting *in utero*, combined with

pre- and postnatal white matter alterations, may lead to specific language impairments. It would be interesting to further investigate the patterns and value of early connectivity alterations in predicting language and cognitive impairments in infants and children with CHD.

Our patient group showed lower expressive compared to receptive language skills at 24 months of age. This is in line with what was documented by Hallioglu and colleagues (2015) at 15 months¹⁰ and by Acton and colleagues (2001) at 21 months¹¹. Expressive language skills, further than receptive, are thus at particular risk in children with CHD. These impairments were shown to persist, particularly in pragmatics, which represents interactive language skills. Indeed, children with CHD aged 4 and 8 years old produce less symbolic talk during playtime and fewer narrative components compared to typically developing children^{6,39,40}.

Although we found no significant effect of age on MBCDI Expressive Vocabulary scores, our study group seemed to exhibit decreasing performances on all MBCDI scales at 24 months, as illustrated by low average means and median scores, and slightly higher proportions of children performing under the clinical cut-offs at this age. Results also revealed increasing Bayley-III Receptive Language performances, despite no change in Expressive Language scores from 12 to 24 months of age. Altogether, these observations arise questions regarding the developmental trajectory of language impairments. Indeed, literature on neurodevelopment of children with CHD suggest that subtle or mild delays may increase with age^{6,41} and difficulties may accelerate with environmental demands. While children may exhibit a nearly normal acquisition of early language milestones, difficulties may emerge later during development, which could lead to persistent impairments. For instance, it has been reported that a late word combination was a stronger risk factor of language disorder than a late onset of word production⁴². Hence, development of language skills in children

with CHD should be monitored to identify whether language delay progresses into a language disorder or whether children will catch up with their same-age peers.

Whereas the current data do not allow us to assess the effect of our early and systematic surveillance and individualized intervention program, neurodevelopmental trajectory of our patient group may have been influenced by interventions⁴³. Although all children benefited from indirect intervention through educational support and recommendations of activities and exercises to parents, a few of them received additional care regarding language development. While we observed similar language performances compared to studies using Bayley-III during the first two years of life in children with CHD^{10,11}, our study group exhibit higher intellectual functioning. This discrepancy may reflect the beneficial effect of early and systematic multidisciplinary surveillance in this population. On the other hand, we could not exclude that the most severe cardiac lesions such as univentricular heart defects may be underrepresented in our patient group, leading to a potential overestimation of intellectual functioning. Further investigation is still needed to characterize language development in larger samples and investigate the potential benefits of our early surveillance and individualized intervention program.

4.2. Prediction of 24-months language skills

We also aimed at determining the association between 12- and 24-month language abilities, and clinical and demographic factors. We found no predictive effect of birth weight and maternal education, but we showed that communicative gestures at 12 months is a strong predictor of both receptive and expressive language skills at 24 months. Communicative gestures refer to the non-verbal behaviors being used for the purpose of intentional communication. They usually emerge between 7 and 12 months in typically developing infants and represent a way to interact with others and communicate information before infants are able to speak. For example, at 12 months, we expect

infants to be able to reach out to give an object, holding arms out to be picked up, or participate in game routines such as peek-a-boo or patty-cake¹⁸. Several studies conducted in typically developing or very preterm children revealed that gesture inventory appears to be an important predictor of later expressive vocabulary and overall language abilities⁴⁴⁻⁴⁶. In infants with CHD, we observe a late onset of these behaviors as well as reduced inventory and frequency of gestures, that probably reflect the specific vulnerability of language development. On the other hand, it is not to be excluded that the prevalent motor delays observed in infants with CHD may affect the emergence of communicative gestures, as demonstrated in infants at risk of developmental disorder^{47,48}. It would be interesting to investigate in future studies the specific association between motor development and emergence of communicative gestures in infants with CHD.

Regarding the clinical practice, our findings raise the question of which criteria should be used to recommend further language assessment. Despite good psychometric properties of the MBCDI¹⁸, the way each scale represents best the child's global language development may change across ages due to developmental variability. The Expressive Vocabulary scale at 12 months, and the Sentence Complexity and the Grammatical Forms scales at 18 months may be less representative of the child's global language skills since at this age these abilities initiate their development. This variability should thus be considered in the interpretation of language performances and clinicians should give prominence to the most representative scales for age (i.e. gesture at 12 months and expressive vocabulary at 18 months). As a consequence of these implications and our findings, criteria at our cardiac neurodevelopmental clinic have been revised to place greater emphasis on communicative gesture. Children performing below the 10th percentile rank on the MBCDI Communicative Gestures scale were thereby considered at high risk of language delay and were

subsequently referred to language assessment with a speech therapist. In this regard, clue analysis of the progress of these interventions will be reported in later publications.

4.3. Limitations of the current research

As participants have different language profiles, they did not have access to the same intervention modality or frequency of interventions which could have influenced the language trajectory of our patient group. Furthermore, as developmental assessments were performed in a clinical context, some children may have missed assessments at some time points, which accounts in part for the missing data and may lead to a small sample size. Nevertheless, this study allows to characterize early language development in our patient group and brings very interesting thoughts to refine our strategies of early detection of language delays. In addition, specific limits exist regarding the Bayley-III Language scale. The protocol is not validated in French, which could complicate the administration of language concepts that do not have French-equivalents (e.g. verbs ending in -ing). However, this does not concern any item at 12 months and at most 5 items of the receptive scale and 4 items of the expressive scale at 24 months. Aware of this limitation, at our cardiac neurodevelopmental clinic we decided to systematically administer these items according to the French version of the Preschool Language Scale, 4th Edition⁴⁹, from which the Bayley-III language items were inspired²², insuring reliable within- and between-individuals comparisons. In addition, the Bayley-III is less sensitive to measure language content since higher scores are acquired as soon as a few words are listed. This has already been described in children with CHD where the Bayley-III tends to overestimate the child's abilities, leading to a potential under-identification of developmental delays^{11,23}. However, we believe that combining different tools (i.e. formal assessment and questionnaires) and several sources of information (i.e. clinician and parents) is a strength of the study

and it heightens reliable results and increases the sensitivity and the specificity of the developmental assessments.

5. Conclusions

In summary, our study revealed lower language performance compared to normative populations in our patient group of infants with CHD aged 12–24 months, in both the receptive and expressive domains. Furthermore, the impairment preferentially affects expressive skills. Therefore, language development in this population requires close follow-up to ensure that mild delays do not progress into significant troubles with growing environmental demands, and that language skills catch up those of typically developing children. Accordingly, we intend to follow our cohort to assess increasingly complex language skills such as pragmatics, phonological awareness, lexical access, and narration, as well as the potential impact of these complex skills on academic achievements. As documented in typically developing children, our results also highlight communicative gesture at 12 months of age as an early predictive marker of both receptive and expressive skills at 24 months. Hence, we advocate for closer surveillance of communicative gestures to more efficiently identify young children at high risk of language delay.

References

1. H. Hövels-Gürich, S.B. Bauer, R. Schnitker, K.W. Hinckeldey, B.J. Messmer, M.-C. Seghaye. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Pediatr*, 12 12 (2008), pp. 378-386. doi:10.1016/j.ejpn.2007.10.004
2. C. Limperopoulos, A. Majnemer, M.I. Shevell, C. Rohlicek, B. Rosenblatt, C. Tchervenkov, H.Z. Darwish. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr*, 141 (2002), pp. 51-58. doi:10.1067/mpd.2002.125227
3. Majnemer, C. Limperopoulos, M. Shevell, C. Rohlicek, B. Rosenblatt, C. Tchervenkov. Developmental and functional outcomes at school entry in children with congenital heart defects. *J Pediatr*, 153 (1) (2008), pp. 55-60. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.12.019
4. M. Miatton, D. De Wolf, K. François, E. Thiery, G. Vingerhoets. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr*, 151 (2007), pp. 73-78. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.02.020
5. J.W. Gaynor, C. Stopp, D. Wypij, D.B. Andropoulos, J. Atallah. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatr*, 135 (5) (2015), pp. 816-825. doi: 10.1542/peds.2014-3825
6. D.C. Bellinger, J.W. Newburger. Neuropsychological, psychosocial, and quality-of-life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol*, 29 (2) (2010), pp. 87-92. doi:10.1016/j.ppedcard.2010.06.007

7. S. Fourdain, C.-M. Vanasse, N. Poirier, L. Carmant, A. Gallagher. Cardiopathies congénitales : physiopathologie, facteurs de risque et profils neuropsychologiques. *Rev Québécoise Psychol*, 37 (2) (2016), pp. 1-18. doi: 10.7202/1040035ar
8. S.N. Nattel, L. Adrianzen, E.C. Kessler, G. Andelfinger, M. Dehaes, G. Côté-Corriveau, M.P. Trelles. Congenital heart disease and neurodevelopment: clinical manifestations, genetics, mechanisms, and implications. *Can J Cardiol*, 33 (2017), pp. 1543-1555. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.09.020>
9. J. Calderon, D. Bonnet, C. Pinabiaux, I. Jambaqué, N. Angeard. Use of early remedial services in children with transposition of the great arteries. *J Pediatr*, 163 (2013), pp. 1105-1110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.04.065>
10. O. Hallioglu, G. Gurer, G. Bozlu, D. Karpuz, K. Makharoblidze, C. Okuyaz. Evaluation of neurodevelopment using Bayley-III in children with cyanotic or hemodynamically impaired congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*, 10 (6) (2015), pp. 537-541. doi: 10.1111/chd.12269
11. B.V. Acton, W.S.G. Biggs, D.E. Creighton, K. a H. Penner, H.N. Switzer, J.H.P. Thomas, A.R. Joffe, C.M.T. Robertson. Overestimating neurodevelopment using the Bayley-III after early complex cardiac surgery. *Pediatrics*, 128 (4) (2011), pp. 794-800. doi:10.1542/peds.2011-0331
12. R. Sananes, C. Manlhiot, E. Kelly, L.K. Hornberger, W.G. Williams, D. Macgregor, R. Buncic, B.W. Mccrindle. Neurodevelopmental outcomes after open heart operations before 3 months of age. *Ann Thorac Surg*, 93 (5) (2012), pp. 1577-1583. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.02.011
13. D. Bricker, J. Squires, L. Moutns, L. Potter, R. Nickel, E. Twombly, J. Farrell (2nd ed.), *Ages and Stages Questionnaires: a parent-completed, child-monitoring system*, vol. 3, Child and Family Services Update (2004).

14. J. Wray, T. Sensky. Congenital heart disease and cardiac surgery in childhood: effects on cognitive function and academic ability. *Heart*, 85 (2001), pp. 687-691.
15. H.H. Hövels-Gürich, K. Konrad, M. Wiesner, R. Minkenber, B. Herpertz-Dahlmann, B.J. Messmer, G. von Bernuth. Long term behavioural outcome after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Arch Dis Child*, 87 (2002), pp. 506-511.
16. B.S. Marino, P.H. Lipkin, J.W. Newburger, G. Peacock, M. Gerdes, J.W. Gaynor, K.A. Mussatto, K. Uzark, C.S. Goldberg, W.H. Johnson, J. Li, S.E. Smith, D.C. Bellinger, W.T. Mahle. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart Disease: evaluation and management: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*, 126 (2012), pp. 1143-1172. doi: 10.1161/CIR.0b013e318265ee8a
17. J. Paradis. Bilingual children's acquisition of English verb morphology: effects of language exposure, structure complexity, and task type. *Lang Learn*, 60 (3) (2010), pp. 651-680. doi: 10.1111/j.1467-9922.2010.00567.x
18. N. Trudeau. (2008). Les Inventaires MacArthur-Bates du développement de la communication (IMBCD).
19. M.E. Brickner, L.D. Hillis, R.A. Lange. Medical progress second of two parts. *N Engl J Med*, 342 (5) (2000), pp. 334-342. doi: 10.1056/NEJM200002033420507
20. R.R. Clancy, S.A. Mcgaurn, G. Wernovsky, T.L. Spray, W.I. Norwood, M.L. Jacobs, J.D. Murphy, J.W. Gaynor, J.E. Goin. Preoperative risk-of-death prediction model in heart surgery with deep hypothermic circulatory arrest in the neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119 (2) (2000), pp. 347-357. doi: 10.1016/S0022-5223(00)70191-7

21. K.J. Jenkins, K. Gauvreau. Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the risk adjustment in congenital heart surgery (RACHS-1) method. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124 (1) (2002), pp. 97-104. doi:10.1067/mtc.2002.122311
22. N. Bayley. Bayley scales of infant and toddler development (3rd ed.), Pearson, San Antonio, TX (2006).
23. S.H. Long, M.P. Galea, B.J. Eldridge, S.R. Harris. Performance of 2-year-old children after early surgery for congenital heart disease on the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. *Early Human Development*, 88 (2012), pp. 603-607. doi:10.1016/j.earlhumdev.2012.01.007
24. D.C. Bellinger, D. Wypij, L.A. Rappaport, R.A. Jonas, G. Wernovsky, J.W. Newburger. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thor Cardiovasc Surg*, 126 (5) (2003), pp. 11-13. doi:10.1016/S0022-5223(03)00711-6
25. B. Tomblin, N.L. Records, P. Buckwalter, X. Zhang, E. Smith, O. Marlea. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *J Speech Lang Hear Res*, 40 (6) (1997), pp. 1245-1260. doi: 10.1044/jslhr.4006.1245
26. A.P. Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. American P, American Psychiatric Association, Washington, DC (2000).
27. G. Wernovsky, D.J. Licht. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease-what can we impact? *Pediatr Crit Care Med*, 17 (8) (2016), pp. 232-242. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000800
28. D.J. Licht, D.M. Shera, R.R. Clancy, G. Wernovsky, L.M. Montenegro, S.C. Nicolson, R a Zimmerman, T.L. Spray, J.W. Gaynor, A. Vossough. Brain maturation is delayed in infants

- with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137 (3) (2009), pp. 529-536. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.10.025
29. S.P. Miller, P.S. McQuillen, S. Hamrick, D. Xu, D.V. Glidden, N. Charlton, T. Karl, A. Azakie, D.M. Ferriero, A.J. Barkovich, D.B. Vigneron. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 1928-1938. doi: 10.1056/NEJMoa067393
 30. C. Limperopoulos, W. Tworetzky, D.B. McElhinney, J.W. Newburger, D.W. Brown, R.L. Robertson, N. Guizard, E. McGrath, J. Geva, D. Annese, C. Dunbar-Masterson, B. Trainor, P.C. Laussen, A.J. Du Plessis. Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation*, 121 (1) (2010), pp. 26-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865568
 31. M. Brossard-Racine, A.J. Du Plessis, G. Vezina, R. Robertson, D. Bulas, I.E. Evangelou, M. Donofrio, D. Freeman, C. Limperopoulos. Prevalence and spectrum of in utero structural brain abnormalities in fetuses with complex congenital heart disease. *Am J Neuroradiol*, 35 (8) (2014), pp. 1593-1599. doi: 10.3174/ajnr.A3903
 32. C. Clouchoux, A.J. Plessis, M. Bouyssi-Kober, W. Tworetzky, D.B. McElhinney, D.W. Brown, A. Gholipour, D. Kudelski, S.K. Carfield, R.J. McCarter, R.L. Robertson Jr., A.C. Evans, J.W. Newburger, C. Limperopoulos. Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. *Cerebr Cortex*, 23 (2013), pp. 2932-2943. doi:10.1038/pr.2016.145
 33. S.P. Miller, P.S. McQuillen. Neurology of congenital heart disease: insight from brain imaging, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92 (6) (2007), pp. 435-437. doi: 10.1136/adc.2006.108845
 34. J.J. Volpe. Encephalopathy of congenital heart disease- destructive and developmental effects intertwined. *J Pediatr*, 164 (2014), pp. 962-965. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.002

35. Birca, V.A. Vakorin, P. Porayette, S. Madathil, V. Chau, M. Seed, S.M. Doesburg, S. Blaser, D.A. Nita, R. Sharma, E.G. Duerden, E.J. Hickey, S.P. Miller, C.D. Hahn Interplay of brain structure and function in neonatal congenital heart disease. *Ann Clin Transl Neurol*, 3 (9) (2016), pp. 708-722. doi: 10.1002/acn3.336
36. J. De Asis-Cruz, M. Bouyssi-Kobar, I. Evangelou, G. Vezina, C. Limperopoulos. Functional properties of resting state networks in healthy full-term newborns. *Sci Rep*, 5 (2015), p. 17755. doi: 10.1038/srep17755
37. Panigrahy, V.J. Schmithorst, J.L. Wisnowski, C.G. Watson, D.C. Bellinger, J.W. Newburger, M.J. Rivkin Relationship of white matter network topology and cognitive outcome in adolescents with d-transposition of the great arteries. *Neuroimage: Clin*, 7 (2015), pp. 438-448. doi: 10.1016/j.nicl.2015.01.013
38. C.K. Rollins, C.G. Watson, L.A. Asaro, D. Wypij, S. Vajapeyam, D.C. Bellinger, D.R. DeMaso, R.L. Robertson Jr., J.W. Newburger, M.J. Rivkin. White matter microstructure and cognition in adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr*, 165 (5) (2014), pp. 936-944. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.028
39. R. Ovadia, L. Hemphill, K. Winner, D. Bellinger. Just pretend: participation in symbolic talk by children with histories of early corrective heart surgery. *Appl Psycholinguist*, 21 (3) (2000), pp. 321-340. doi: 10.1017/s0142716400003027
40. L. Hemphill, P. Uccelli, K. Winner, C. Chang, D. Bellinger Narrative discourse in young children with histories of early corrective heart surgery. *J Speech Lang Hear Res*, 3 (45) (2002), pp. 318-331. doi: 10.1016/j.nicl.2015.01.013
41. H.H. Hövels-Gürich, M.C. Seghaye, R. Schnitker, M. Wiesner, W. Huber, R. Minkenberg, F. Kotlarek, B.J. Messmer, G. Von Bernuth. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-

- aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124 (3) (2002), pp. 448-458. doi: 10.1067/mtc.2002.122307
42. J.M. Rudolph, L.B. Leonard. Early language milestones and specific language impairment. *J Early Interv*, 38 (1) (2016), pp. 41-58. doi: 10.1177/1053815116633861
43. A. Gallagher, L. Dagenais, A. Doussau, J.-C. Décarie, M. Materassi, K. Gagnon, J. Prud'homme, S. Vobecky, N. Poirier, L. Carmant. Significant motor improvement in an infant with congenital heart disease and a rolandic stroke: the impact of early intervention. *Dev Neurorehabil*, 20 (3) (2017), pp. 165-168. doi: 10.3109/17518423.2015.1132280
44. M.L. Rowe, S. Goldin-Meadow. Early gesture selectively predicts later language learning. *Dev Sci*, 12 (1) (2009), pp. 182-187. doi: 10.1111/j.1467-7687.2008.00764.x
45. J.M. Iverson, S. Goldin-Meadow. Gesture paves the way for language development. *Psychol Sci*, 16 (2005), pp. 367-371. doi: 10.1111/j.0956-7976.2005.01542.x
46. C. Suttora, N. Salerni. Gestural development and its relation to language acquisition in very preterm children. *Infant Behav Dev*, 35 (2012), pp. 429-438. doi: 10.1016/j.infbeh.2012.02.008
47. E.S. Lebarton, J.M. Iverson. Associations between gross motor and communicative development in at-risk infants. *Infant Behav Dev*, 44 (2016), pp. 59-67. doi: 10.1016/j.infbeh.2016.05.003
48. E. Benassi, S. Savini, J.M. Iverson, A. Guarini, M.C. Caselli, R. Alessandrini, G. Faldella, A. Sansavini. Early communicative behaviors and their relationship to motor skills in extremely preterm infants. *Res Dev Disabil*, 48 (2016), pp. 132-144. doi: 10.1016/j.ridd.2015.10.017
49. Zimmerman, V. Steiner, R. Pond. *Preschool Language scale (4th ed.)*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX (2002).

50. J.I.E. Hoffman, S. Kaplan. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 39 (12) (2002), pp. 1890-1900. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01886-7

Table 1. Participants characteristics

	n (%)	Mean (SD)	Range
Total	49 (100)	-	-
Male	26 (53)	-	-
Prenatal diagnosis	26 (53)	-	-
Gestational age at birth (weeks)	49 (100)	38.42 (2.0.7)	30.71 – 41.14
Birth weight (kg)	49 (100)	3.10 (0.58)	0.98 – 4.11
APGAR score at 5 min	47 (96)	8.79 (0.91)	6 – 10
Type of cardiac lesion			
Cyanotic lesion	29 (59.2)	-	-
Acyanotic lesion	20 (40.8)	-	-
Anatomic CHD classification			
Class I	35 (71.4)	-	-
Class II	9 (18.4)	-	-
Class III	2 (4.1)	-	-
Class IV	3 (6.1)	-	-
Maternal education level	45 (92)	-	-
High school	13 (28.9)	-	-
Vocational school	13 (28.9)	-	-
College/university	19 (42.2)	-	-
Primary surgery			
Age at surgery (days)	49 (100)	100.9 (137.5)	3 – 578
Cardiopulmonary bypass time (min)	46 (94)	127.39 (94.69)	0 – 410
Cross clamp time (min)	46 (94)	79.80 (52.59)	0 – 200
PICU length stay (days)	49 (100)	11.43 (14.96)	1 – 77
Hospital length stay (days)	49 (100)	26.71 (35.96)	4 – 234
Second surgery required	4 (8.2)	-	-
Surgical risk categories			
Category 2	24 (48.9)	-	-
Category 3	17 (34.7)	-	-
Category 4	6 (12.3)	-	-
Category 6	2 (4.1)	-	-
Developmental follow-up			
Age at 12-month assessment (months)	45 (91.8)	12.27 (0.42)	11.31 – 13.48
Age at 12-month questionnaire (months)	34 (69.4)	11.99 (0.55)	10.32 – 13.48
Age at 18-month questionnaire (months)	41 (82)	17.97 (0.88)	17.00 – 21.83
Age at 24-month assessment (months)	41 (83.7)	24.64 (0.60)	23.83 – 26.40
Age at 24-month questionnaire (months)	46 (93.8)	23.96 (0.62)	21.66 – 25.44

SD, standard deviation; n, number of participants; CHD, congenital heart disease; PICU, pediatric intensive care unit

Table 2. Mean standard scores, mean and median percentile ranks, number and percentage of participants performing 1 and 2 SD below average at each time-point

	Mean SS (SD)	Mean PR (SD)	Median PR	n ≤ -1 SD (%)	n ≤ -2 SD (%)
<i>12 months</i>					
Bayley-III Cog	98.90 (9.65)	48.00 (18.88)	50.00	2 (4.88)	1 (2.44)
Bayley-III GL	90.36 (15.52)	33.24 (21.34)	34.00	8 (17.78)	3 (6.67)
Bayley-III RL	8.36 (1.81)	31.36 (20.52)	38.00	13 (28.89)	0 (0.00)
Bayley-III EL	8.73 (2.43)	35.64 (27.49)	38.00	8 (17.78)	2 (4.88)
MBCDI WP	-	32.80 (26.88)	25.00	14 (42.42)	0 (0.00)
MBCDI CG	-	40.34 (33.83)	28.00	11 (37.50)	4 (12.50)
MBCDI SCompr	-	40.44 (29.97)	39.00	8 (25.00)	5 (15.62)
MBCDI RV	-	37.50 (32.39)	28.50	13 (38.23)	4 (11.76)
<i>18 months</i>					
MBCDI EV	-	27.41 (25.58)	20.00	20 (48.78)	2 (4.88)
MBCDI GF	-	37.65 (28.08)	22.00	1 (3.85)	0 (0.00)
MBCDI MLU	-	38.91 (25.30)	24.00	8 (19.51)	1 (2.44)
MBCDI SCompl	-	41.47 (16.33)	38.00	0 (0.00)	0 (0.00)
<i>24 months</i>					
Bayley-III Cog	99.65 (12.22)	49.02 (25.03)	50.00	7 (15.91)	1 (2.27)
Bayley-III GL	94.65 (13.60)	37.97 (24.24)	34.00	6 (17.64)	1 (2.94)
Bayley-III RL	9.35 (2.57)	42.63 (29.10)	38.00	8 (20.00)	1 (2.5)
Bayley-III EL	8.78 (2.49)	36.12 (28.17)	38.00	13 (32.5)	1 (2.5)
MBCDI EV	-	27.08 (28.44)	14.00	23 (51.11)	6 (13.33)
MBCDI GF	-	26.37 (30.22)	8.00	23 (56.10)	7 (17.07)
MBCDI MLU	-	25.32 (21.34)	20.00	17 (38.66)	1 (2.27)
MBCDI SCompl	-	28.27 (23.09)	19.25	21 (46.73)	0 (0.00)

SS, standard scores; PR, percentile ranks; SD, standard deviation; n, number of participants; Cog, Cognitive; GL, Global Language; RL, Receptive Language; EL, Expressive Language; WP, Word Production; CG, Communicative Gestures; SCompr, Sentence Comprehension; RV, Receptive Vocabulary; EV, Expressive Vocabulary; GF, Grammatical Form; MLU, Mean Length of Utterance; SCompl, Sentence Complexity.

Table 3. Pearson bivariate correlation matrix between language scores

<i>12-months scores</i>		<i>24-months scores</i>						
		MBCDI EV	MBCDI GF	MBCDI MLU	MBCDI SCompl	Bayley- III GL	Bayley- III RL	Bayley- III EL
MBCDI SCompr	<i>r</i>	0.422*	0.385*	0.467**	0.434*	0.382	0.389	0.329
MBCDI RV	<i>r</i>	0.226	0.108	0.412*	0.303	0.309	0.284	0.297
Bayley-III RL	<i>r</i>	0.267	0.249	0.346*	0.272	0.458**	0.386*	0.464**
MBCDI EV	<i>r</i>	0.272	0.447*	0.419*	0.294	0.266	0.198	0.305
Bayley-III EL	<i>r</i>	0.317*	0.429*	0.463*	0.421*	0.529*	0.378*	0.605*
MBCDI CG	<i>r</i>	0.547**	0.487**	0.628**	0.524**	0.539**	0.550**	0.462*

* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$

SCompr, Sentence Comprehension; RV, Receptive Vocabulary; EV, Expressive Vocabulary; CG, Communicative Gestures; GF, Grammatical Form; MLU, Mean Length of Utterance; SCompl, Sentence Complexity; GL, Global Language; RL, Receptive Language; EL, Expressive Language

Table 4. Results of multiple regression analyses between 12- and 24-months language scores

<i>Regression models</i>		<i>24-months scores</i>					
		MBCDI EV	MBCDI GF	MBCDI MLU	MBCDI SCompl	Bayley-III EL	Bayley-III RL
1. Birth weight	β	0.151	0.130	0.064	0.222	0.043	-0.046
Maternal education	β	0.025	-0.002	-0.019	0.028	0.151	-0.007
MBCDI CG	β	0.529*	0.479*	0.617**	0.473*	0.507*	0.680**
	R^2	0.256	0.139	0.311	0.231	0.232	0.352
2. Birth weight	β	0.215	0.159	0.080	0.223	0.105	0.043
Maternal education	β	0.174	0.177	0.201	0.196	0.386	0.304
MBCDI SCompr	β	0.365	0.368	0.470*	0.403*	0.314	0.378
	R^2	0.138	0.066	0.192	0.195	0.099	0.074
3. Birth weight	β	0.220	0.092	0.151	0.274	0.013	0.024
Maternal education	β	0.221	0.109	0.203	0.205	0.329	0.249
MBCDI EV	β	0.273	0.491*	0.413*	0.287	0.512*	0.292
	R^2	0.078	0.177	0.153	0.110	0.278	0.013
4. Birth weight	β	0.200	0.245	0.025	0.273	0.168	0.024
Maternal education	β	0.144	0.065	0.128	0.151	0.254	0.069
Bayley-III RL	β	0.173	0.191	0.344	0.166	0.446**	0.334
	R^2	0.035	0.007	0.076	0.077	0.235	0.028
5. Birth weight	β	0.209	0.249	0.031	0.256	0.115	0.013
Maternal education	β	0.129	0.021	0.083	0.105	0.237	0.062
Bayley-III EL	β	0.148	0.323	0.347	0.249	0.512**	0.258
	R^2	0.026	0.079	0.071	0.107	0.294	-0.023

* $p \leq 0.05$

** $p \leq 0.01$

SCompr, Sentence Comprehension; RV, Receptive Vocabulary; EV, Expressive Vocabulary; CG, Communicative Gestures; GF, Grammatical Form; MLU, Mean Length of Utterance; SCompl, Sentence Complexity; GL, Global Language; RL, Receptive Language; EL, Expressive Language

Chapitre VI – Impacts d’un suivi clinique standardisé sur le développement

**Article 5 - Impacts of an interdisciplinary developmental follow-up
program on neurodevelopment in congenital heart disease: the CINC
study**

Solène Fourdain^{1,2}, Laura Caron-Desrochers^{1,2}, Marie-Noëlle Simard^{1,3,4}, Sarah Provost^{1,2}, Amélie
Doussau⁴, Karine Gagnon⁴, Lynn Dagenais⁴, Émilie Presutto⁴, Joëlle Prud'homme⁴, Annabelle
Boudreault-Trudeau², Ioana Medeleine Constantin^{1,2}, Béatrice Desnous⁵, Nancy Poirier^{1,4,6}, & Anne
Gallagher^{1,2,4}

¹ Sainte-Justine University Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada ; ² Department of Psychology,
Université de Montréal, Montreal, QC, Canada ; ³ School of Rehabilitation, Université de Montréal,
Montreal, QC, Canada ; ⁴ *Clinique d'Investigation Neurocardiaque (CINC)*, Sainte-Justine University
Hospital Center, Montreal, QC, Canada ; ⁵ Division of Neurology, Department of Pediatrics, La Timone
Hospital, Marseille, France ; ⁶ Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

Frontiers in Pediatrics, 2020, 8, 1-12

<https://doi.org/10.3389/fped.2020.539451>

Abstract

Objectives: This study investigates the impact of an early systematic interdisciplinary developmental follow-up and individualized intervention program on the neurodevelopment of children with complex congenital heart disease (CHD) who required cardiac surgery. *Study Design:* We prospectively enrolled 80 children with CHD: 41 were already followed at our neurocardiac developmental follow-up clinic from the age of 4 months, while 39 were born before the establishment of the program and therefore received standard health care. We conducted cognitive, motor, and behavioral assessments at 3 years of age. We used one-way multivariate analyses of variance to compare the neurodevelopmental outcome of both groups. *Results:* Between-group analyses revealed a distinct neurodevelopmental profile with clinically significant effect size ($P < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.366$). Children followed at our clinic demonstrated better receptive language performances ($P = 0.048$) and tended to show higher scores on visuo-constructive tasks ($P = 0.080$). Children who received standard health care exhibited greater performances in working memory tasks ($P = 0.032$). We found no group differences on global intellectual functioning, gross and fine motor skills, and behaviors. Referral rates for specific remedial services were higher in patients followed at our neurocardiac clinic compared to the historical cohort ($P < 0.005$). *Conclusions:* Overall, the impact of the developmental follow-up and individualized intervention program on neurodevelopmental outcomes remains subtle. Nevertheless, results, although limited by several factors, point toward an advantage for the children who took part in the program regarding receptive language skills over children who received standard health care. We hypothesize that group differences may be greater with growing age. Further research involving larger cohorts is needed to clearly assess the effectiveness of neurocardiac developmental follow-up programs at school age.

Keywords: Congenital heart disease; Neurodevelopment; Neurocardiac program; Early intervention; Interdisciplinary; Preschool age; Developmental assessment

Introduction

Congenital heart disease (CHD) is the most common congenital anomaly, affecting up to 1% of live births¹⁻⁴, with the more severe cardiac malformations requiring surgery or catheter-based interventions to ensure survival^{5,6}. Advances in prenatal diagnosis, surgical techniques, and medical therapies have led to a significant rise in the survival rates of children with CHD^{5,7}. This, however, has been associated with an increase in long-term neurodevelopmental comorbidity⁷, with up to 50% of children with CHD presenting impairment in motor, language, and/or cognitive functions⁸⁻¹⁹, along with behavioral and psychosocial maladjustment²⁰. These comorbidities generally limit academic achievement, employability, earnings, and insurability, and ultimately reduce the quality of life of patients and their families^{10,20-23}.

Given the aforementioned comorbidities, several studies have highlighted the need for an early and close developmental follow-up of children with CHD²⁴⁻²⁹. In 2012, the American Heart Association and the American Academy of Pediatrics recommended systematic developmental surveillance, screening, and evaluation of patients with CHD throughout childhood to promote early diagnosis, implement relevant supportive strategies, and ultimately improve neurodevelopmental prognosis³⁰. Subsequently, many cardiac developmental follow-up programs have emerged in pediatric centers worldwide^{26,30,31}. At the Sainte-Justine University Hospital Center (Montreal, QC, Canada), we founded the *Clinique d'Investigation Neurocardiaque* (CINC) in 2013 to provide early systematic and interdisciplinary developmental follow-up for all children with critical CHD without genetic syndrome (e.g., trisomy 21). The establishment of the CINC program (i.e., identification of

systematic time points for assessments, selection of assessment tools, recruitment of clinicians, etc.) is grounded on evidence from literature on the CHD population and similar clinical populations (e.g., preterm), and is gradually refined and adjusted according to probative research findings and hospital resources¹⁹. The CINC interdisciplinary team is composed of a nurse practitioner coordinator, a pediatric cardiac surgeon, pediatric neurologists, cardiologists, developmental pediatricians, physical therapists, occupational therapists, a psychologist, a speech-language pathologist, and a nutritionist. Our program begins at the age of 4 months and consists of systematic and standardized developmental assessments at multiple pre-established ages. These include neurological and physical exams, motor and cognitive assessments, as well as socio-affective and behavioral screenings using parental questionnaires. While direct participation of professionals varies across assessments (e.g., 4-month neurologic exams are performed by developmental pediatricians or pediatric neurologists and 24-month cognitive and motor assessments are conducted by a neuropsychologist), all clinicians are invited to interdisciplinary clinical meetings, thus having a potential indirect involvement with every patient regardless of age. The timeline of the CINC developmental follow-up program is presented in Figure 1.

Early generalized and systematic intervention is also offered. It includes educational support to the child's family, such as information about infant growth and development, explanations of child behavior, and feedback from a professional on the parents' interaction with the child. Children may also obtain additional care according to their specific needs, therefore based on the results of the systematic assessments. This additional care consists of individualized recommendations to parents for educational activities, daily home exercises, or direct intervention with a therapist. Data from the scientific literature and the clinical experience of the CINC professionals have led to establish fixed criteria to determine the child's eligibility for further intervention^{19,32,33}. For instance, a child

performing below the 10th percentile on the Alberta Infant Motor Scale³⁴ at 4 months will be considered at risk of gross motor delay^{32,33} and will receive individual sessions for motor intervention with the physical therapist³⁵. Similarly, a child with a score below the 2nd percentile in one scale of the MacArthur–Bates Communicative Development Inventories (MBCDI)³⁶, at the 10th percentile on the Communicative Gestures scale of the MBCDI, or below the 10th percentile in all of its scales will receive an extensive language assessment by a speech-language pathologist to determine the needs for speech therapy¹⁹. A score in the monitoring zone or below the cutoff at the Ages and Stages Questionnaire, Third Edition³⁷, will also lead to a referral to a speech-language pathologist for evaluation. Finally, a child showing a failure to thrive, that is, an insufficient weight gain for age, an inappropriate weight loss, or a weight inferior to the 2nd percentile according to standards of growth, will be referred to a nutritionist.

In 2017, we published a case study³⁸ showing significant motor improvement in a 12-month-old girl with complex CHD who received early intervention with a physical therapist as part of the CINC program. Recently, Fourdain and colleagues described a substantial improvement of gross motor abilities in CINC patients aged up to 24 months, particularly in children at risk of motor delay who received physical therapy on a regular basis³⁵. Although these results suggest a positive impact of the CINC program, they could also be associated with spontaneous recovery after surgery^{39,40}. Further research is therefore needed to quantify the benefits of neurocardiac follow-up programs on neurodevelopment. To this end, this study aimed to assess the impact of the CINC early systematic interdisciplinary developmental follow-up and individualized intervention program compared to standard health care on motor, cognitive, and behavioral development in 3-year-old children with critical CHD.

Materials and methods

Patient population

Since 2013, families of Sainte-Justine University Hospital Center's patients presenting with moderate to severe CHD requiring cardiac surgery have been offered a referral to the interdisciplinary neurocardiac clinic [*Clinique d'Investigation Neurocardiaque (CINC)*]. Children with genetic syndromes (e.g., trisomy 21) and children with severe or profound intellectual disability were not referred to the CINC as they already received specialized services in thematic clinics or rehabilitation centers. Since its opening, 16 (4%) families of the patients referred to the CINC declined the developmental interdisciplinary follow-up. Reasons for declining included being followed in another pediatric hospital in the Montreal area for 3 (19%), being followed in another specialized clinic in the Sainte-Justine University Hospital Center for 2 (13%), having been referred early to a pediatric rehabilitation center for 1 (6%), or being satisfied with the standard health care for 1 (6%). Nine (56%) families did not specify any reason for refusing the CINC follow-up. Currently, we provide early systematic and interdisciplinary developmental follow-ups to 338 children with CHD.

For this research study, we prospectively recruited a cohort of 43 children with complex CHD, followed longitudinally at the CINC. A total of 59 CINC patients were approached to participate in the present study: 14 (23.7%) did not respond to the invitation, 2 (3.4%) refused to participate due to lack of time, and 43 (72.9%) accepted the invitation and were scheduled for a research interdisciplinary standardized assessment at 3 years of age. Two (4.7%) children did not offer sufficient collaboration during the assessment to gather valid data. This resulted in 41 children whose data were included in this study and constituted the *Surveillance Group*. Among these, 5 (12.2%) did not attend the 4-month-old evaluation, 2 (4.9%) did not attend the 12-month assessment, and 2 (4.9%)

did not attend the 24-month follow-up, with all children being present for at least two of these assessments.

To compare neurodevelopmental outcomes at the age of 3, we prospectively recruited a group of children with moderate to severe CHD who were born before the CINC was established and, as such, were not followed within the clinic's framework. These children received standard health care (pre-established follow-ups with the cardiologist and regular medical appointments with the pediatrician or family physician). As for the CINC referral criteria, we only included children who did not present genetic syndrome or severe or profound intellectual disability. Among the 63 eligible families contacted to participate in the study, 4 (6.3%) did not respond to the invitation, 19 (30.2%) refused to participate, and 40 (63.5%) accepted the invitation and were scheduled for the same research interdisciplinary standardized assessment at 3 years of age. The reasons provided when refusing to participate were lack of time for 6 (31.6%), long distance between home and the hospital for 6 (31.6%), stating that the child has no developmental delay for 4 (21%), parent or child having to undergo surgery for 2 (10.5%), and child being too afraid of hospitals for 1 (5.3%). One child did not offer sufficient collaboration during the assessment to gather valid data, resulting in 39 enrolled children who constituted the *Historical Control Group*.

A description of the timeline of participants' recruitment and assessment is presented in Figure 2. The study was approved by the institutional research ethics board of the Sainte-Justine University Hospital Center. All participants' parents gave written informed consent.

Research Interdisciplinary Evaluations

Participants of the *Surveillance Group* and the *Historical Control Group* received an interdisciplinary neurodevelopmental evaluation as part of this research project. It included a cognitive assessment by neuropsychologists (SF and LCD), a gross motor assessment by a physical

therapist (LD), a fine motor assessment by occupational therapists (KG and JP), and a behavioral assessment using a parental questionnaire. Interdisciplinary research assessments were conducted at the Sainte-Justine University Hospital Center during one full morning (90 min for the cognitive assessment, and 15 and 60 min for the fine and gross motor evaluations, respectively). Due to the young age of the participants, parents were present in the room with the child for the whole duration of the assessment. At the end of the meeting, professionals provided to parents a retroaction on the child's cognitive and motor performances, and behavioral skills during an interdisciplinary feedback session. Finally, the assessment findings and the resulting relevant recommendations were summarized in an interdisciplinary written report.

Cognitive assessment was performed using the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition (WPPSI-IV)⁴¹. For 3-year-olds, it includes three verbal subtests (Receptive Vocabulary, Information, and Picture Naming), two visuospatial subtests (Block Design and Object Assembly), and two working memory subtests (Picture Memory and Zoo Locations). It provides a global cognitive score (Full-Scale IQ) as well as three primary index scales (Verbal Comprehension, Visual Spatial, and Working Memory). Mean performances of 10 [standard deviation (SD) = 3] and 100 (SD = 15) are expected on the subtest and scale levels, respectively.

Gross motor skills were assessed using the Peabody Developmental Motor Scale, Second Edition (PDMS-2)⁴², which includes three gross motor subtests (Stationary, Locomotion, and Object Manipulation). It produces standard scores (Mean = 10; SD = 3) for each subtest as well as a Gross Motor Quotient (Mean = 100; SD = 15). Fine motor assessment was done using the Manual Dexterity scale of the Movement ABC, Second Edition (M-ABC-2)⁴³. It measures manipulative skills through three subtests (Posting Coins, Threading Beads, and Drawing Trail), each providing a standard score

(Mean = 10; SD = 3). The M-ABC-2 also provides a Manual Dexterity composite score (Mean = 100; SD = 15).

Behavioral assessment was performed using the Parent Rating Scale of the Behavior Assessment System for Children, Second Edition (BASC-2), preschool version⁴⁴. It provides a *T* score (Mean = 50; SD = 10) for 12 syndrome scales and four composite scales (Externalizing Problems, Internalizing Problems, Behavioral Symptoms Index, and Adaptive Skills).

Perinatal, surgical, critical, and demographic variables were collected from medical records for participants of both groups. Anatomic CHD classification (45) and RACHS-1 scores (46) were extracted from the descriptions of heart defects and surgical procedures by a pediatric neurologist (BD). Information regarding the use of remedial services was collected through a parental report for both groups. For the *Surveillance Group*, additional information on remedial services was also retrieved from the CINC records.

Statistical Analyses

Descriptive statistics [means, medians, SDs, and 95% confidence intervals (95% CI)] were calculated for continuous variables, and number of participants and percentages were calculated for dichotomous and categorical variables. Unpaired *t*-tests, Mann–Whitney *U*-tests, and Chi-squared tests were used to compare both groups on continuous, categorical, and dichotomous variables, respectively.

One-way multivariate analyses of variance (MANOVA) were computed for intergroup comparisons on neurodevelopmental assessment scores. *Post-hoc* unpaired *t*-tests were carried out to identify significant differences between groups. Significance level was set to $\alpha = 0.05$. Alpha adjustment for multiple comparisons was done according to false discovery rate⁴⁷.

Results

Patients' characteristics

A total of 80 participants were included in this study: 41 children in the *Surveillance Group* and 39 in the *Historical Control Group*. Perinatal, surgical, critical, and demographic characteristics of the participants are presented in Table 1. The most common heart defects were transposition of the great arteries (39% in the *Surveillance Group* and 31% in the *Historical Control Group*), coarctation of the aorta (14% in the *Surveillance Group* and 28% in the *Historical Control Group*), and Tetralogy of Fallot (17% in the *Surveillance Group* and 18% in the *Historical Control Group*). We found a statistical tendency for a greater proportion of children of the *Surveillance Group* who required cardiopulmonary bypass during surgery compared to the *Historical Control Group* ($P = 0.084$). There were no other differences in perinatal, surgical, critical, and demographic characteristics between groups.

We found no differences between the 80 participants (41 in the *Surveillance Group* and 39 in the *Historical Control Group*) and children who declined participation in the study (16 CINC patients and 23 children born before the CINC was established; all $P > 0.05$) regarding sex or medical characteristics (i.e., gestational age at birth, prenatal diagnosis, anatomic CHD classification, birth weight, APGAR score at 5, age at surgery, CPB time, hospital length stay, PICU length stay, and open chest after surgery). No data were available regarding socio-economic status for those who declined participation.

Based on parental reports, 14 (37%) children in the *Historical Control Group* received at least one remedial service before 3 years of age through references within standard health care. As expected, this rate was smaller compared to the *Surveillance Group*, in which 37 (90%) children received at least one remedial service before the age of 3, $\chi^2 = 24.5$, $P < 0.001$. Among the 14 children

of the *Historical Control Group* who received services, only 7 (50%) had met more than one type of health professional, whereas 31 (84%) children in the *Surveillance Group* had been followed by at least two different health professionals, $\chi^2 = 6.1, P = 0.013$. Physical therapists, occupational therapists, speech-language pathologists, and nutritionists were the most consulted professionals in both groups. Among the 20 (49%) children in the *Surveillance Group* who received speech and language therapy, 30% received only indirect intervention, such as recommendations of daily activities to stimulate language development, whereas 70% received both indirect and direct speech therapy. In comparison, only 5 (13%) children in the *Historical Control Group* received services from a speech-language pathologist. A detailed description of remedial services received in both groups is presented in Table 2.

Cognitive, Motor, and Behavioral Results

The mean age at testing was similar in both groups ($P = 0.129$) with assessments at 43.9 months (SD = 1.2) for the *Historical Control Group* and at 44.3 months (SD = 1.2) for the *Surveillance Group*. Table 3 shows groups' mean scores for cognitive, motor, and behavioral measures. Each mean score, including indices and subtests, was in the normal range, except for the Zoo Locations subtest and the Working Memory Index, which were both in the high average for the *Historical Control Group*. Although in the normal range, distributions of gross motor scores were slightly down shifted with an increased proportion of children performing under clinical cutoffs for both groups [12 (31%) from the *Historical Control Group* and 7 (19%) from the *Surveillance Group* performed equally to or below the 16th percentile (1 SD or more below norms)].

Differences Between Groups

The one-way MANOVA revealed significant differences between groups for performances on cognitive subtests, with a clinically significant effect size, $F_{(6, 57)} = 5.491$, $P < 0.001$; Wilk's $\Lambda = 0.634$, partial $\eta^2 = 0.366$. *Post-hoc t*-tests revealed that the *Surveillance Group* performed better than the *Historical Control Group* ($P = 0.048$) on the Receptive Vocabulary subtest. Individual results revealed that 3 (7%) children from the *Surveillance Group* performed equally to or below the 16th percentile (1 SD below mean), compared to 6 (16%) from the *Historical Control Group* on this subtest. *t*-tests also showed a statistical trend toward a greater score on the Object Assembly subtest and a lower score on the Zoo Locations subtest in the *Surveillance Group* compared to the *Historical Control Group* (both $P = 0.08$). We also found a significant group difference in cognitive primary indices, $F_{(4, 49)} = 3.449$, $P = 0.013$; Wilk's $\Lambda = 0.810$, partial $\eta^2 = 0.190$. *Post-hoc* comparisons indicated that the mean score for the Working Memory Index was significantly higher for the *Historical Control Group* compared to the *Surveillance Group* ($P = 0.032$), which is coherent with the results obtained on the subtest level. We found no significant effect of group on gross and fine motor scores as well as behavioral scales.

Discussion

Following the American Heart Association and the American Academy of Pediatrics recommendations of systematic developmental surveillance, screening, and evaluation of children with CHD³⁰, many neurocardiac developmental follow-up programs have emerged worldwide. The feasibility of implementing such programs has been demonstrated^{26,48} and factors improving follow-ups have been investigated^{49,50}. The benefits of early intervention in supporting neurodevelopment have been shown in other clinical pediatric populations (e.g., preterms, autistic children)⁵¹⁻⁵⁵. Despite

variability with regard to the type of interventions (provided at a clinic vs. home-based interventions) or professionals involved, studies have demonstrated a positive impact of early intervention programs compared to standard health care in enhancing cognitive and behavioral outcomes of children born preterm⁵⁵⁻⁵⁸. In comparison, literature on interventional effect in CHD is only emerging but is gathering increasing attention. The aim of the present study was to assess the impact of the CINC early systematic interdisciplinary developmental follow-up program on neurodevelopmental outcomes of preschoolers with critical CHD compared to standard health care.

Cognitive and Language Skills

Children of the *Surveillance Group* and the *Historical Control Group* demonstrated similar global intellectual functioning. We found a significant difference, with clinically significant effect size, in performances on the receptive vocabulary subtest and a statistical tendency on the visuo-constructive subtest between groups. These skills have been previously reported to be impaired in children with CHD^{16,19,59-61}. These results suggest an advantage of the children who took part in the CINC early systematic interdisciplinary developmental follow-up program regarding receptive language competency compared to children of the *Historical Control Group* who received standard health care.

As part of their developmental follow-up and based on the MBCDI screening results, 20 (49%) children of the *Surveillance Group* were referred to a speech-language pathologist for an extensive language assessment before the age of 3, with 70% who received both direct speech therapy and indirect intervention in the form of recommendations to stimulate language development. In comparison, only 5 (13%) parents of children from the *Historical Control Group* reported receiving services from a speech-language pathologist. These children were referred only when a language delay was already observed or if parental concerns were present, whereas all children of

the *Surveillance Group* underwent early systematic language screening, which may result in earlier detection of language impairments and higher referral rates. The individualized intervention received by children from the *Surveillance Group* may have strengthened the development of their receptive language skills, as illustrated by a lower proportion of receptive difficulties at the age of 3 (7% in the *Surveillance Group* compared to 16% in the *Historical Control Group* being below 1 SD).

Additionally, we found that the children from the *Surveillance Group* tend to have better visuo-constructive skills compared to children from the *Historical Control Group*. Occupational therapists of the CINC sometimes recommended visuospatial and visuo-constructive activities for parents to perform with their child, including shape sorting games and stacking toys, to help stimulate perceptual–motor development and hand–eye coordination abilities. However, it is not possible at this point to state that we found an effect of the developmental follow-up program or the specific individualized intervention on these skills. This potential benefit in preserving the development of visuo-constructive skills remains to be demonstrated. Nonetheless, these results allow us to flag this set of competencies for further assessment at a growing age.

Beyond the benefits of direct intervention, literature has previously demonstrated the effects of a more global approach in improving neurocognitive functions in children at risk for developmental delay. For instance, several studies have demonstrated that intervention programs including parental support could benefit the neurodevelopment of preterm children^{55,58,62,63}. In the CHD population, McCusker et al. (2009) have documented better cognitive and communicative abilities in 8-month-old infants with CHD whose mother participated in the Congenital Heart Disease Program⁶⁴. Through psychoeducation, coaching, and therapy, this psychosocial program notably aimed at promoting child development by supporting maternal adjustment to the diagnosis and teaching effective coping strategies. The Congenital Heart Disease Program also demonstrated gains on measures of maternal

mental health and family functioning, which may indirectly influence the child outcomes⁶⁵. In the CINC program, psychoeducational support is systematically offered to parents. Every visit is also an opportunity for parents to ask questions to pediatric specialists. If needed, the nurse practitioner coordinator also addresses parental concerns and offers additional support. In addition to the potential impact of the individualized direct intervention, the affective and psychoeducational support given to parents may have had a beneficial effect on the neurodevelopment of children with critical CHD. Additional research is needed to investigate the potential benefits of the CINC program in improving family well-being.

We found that children of the *Surveillance Group* showed a significantly lower mean score on the Working Memory Index compared to the children of the *Historical Control Group*. However, this result should be taken with caution as we cannot exclude that the high rate of missing data on this scale could have biased group comparisons (see Table 3). For a substantial number of children, we were not able to obtain adequate collaboration to acquire valid data for the two subtests composing this index (Zoo Locations and Picture Memory). As frequently observed by assessors in both groups, these two subtests specifically appeared to require substantial efforts from the participants. The high number of missing values could have resulted in an over-representation of the highest performances, potentially explaining the mean performance in the high average at the Working Memory Index for the *Historical Control Group*. This could also have reduced statistical power, thus not reflecting a true difference on memory span, and working memory skills between groups.

Gross and Fine Motor Functions

Overall, gross motor assessment revealed mean scores in the normal range. However, this developmental domain still appears as a specific area of concern, with 31% of the *Historical Control Group* and 19% of the *Surveillance Group* performing equally to or below the 16th percentile (1 SD

or more below norms). In both groups, gross motor disabilities were characterized by difficulties with standing balance, decreased lower limbs strength, proximal instability, and difficulty with hand–eye coordination. Although some studies document a gradual improvement in gross motor abilities up to the age of 3, difficulties in this domain persist at school entry where gross motor impairment rate generally exceeds normative expectations^{9,66}.

We found no significant differences between groups for gross motor functions. Since gross motor impairments are known to be the first manifestations of altered neurodevelopment in infants with CHD, it is possible that family physicians and pediatricians, even outside specialized clinics, may be successful at detecting these difficulties and thus accurately referred patients to relevant rehabilitation services or offer parental recommendations on how to foster the child's motor development⁶⁷. Based on parental reports, 18% of children in the *Historical Control Group* had received treatments with a physical therapist in addition to the standard health care, physical therapy being one of the most frequently received interventional services. This could have preserved their gross motor skills and may explain the absence of significant differences between groups. As discussed by Kynø et al. (2012) in the preterm population, the standard care offered to all patients with CHD at the pediatric intensive care unit (e.g., nesting, post-surgical positioning program, parents present as much as possible, etc.) may also have supported the child's development, therefore reducing outcome differences between groups⁶⁸. Nevertheless, the greater proportion of children in the *Historical Control Group* performing below the 1 SD cutoff suggests that children who did not undergo early systematic interdisciplinary developmental follow-ups are at higher risk for gross motor impairments compared to children who took part in the CINC program. We cannot exclude either that this absence of significant statistical differences in gross motor skills could be due to the small sample size.

Regarding fine motor functions, occupational therapists have observed limitations in the proximal stability of the upper limbs in a significant proportion of children from both groups. These limitations caused distal tremors and difficulties with motor coordination. Children seemed to succeed in compensating for these difficulties with both groups performing within the normal range in fine motor tasks. However, children frequently exhibited non-voluntary mouth movements, revealing that these tasks required substantial efforts. In future studies, systematic video recordings of children's evaluations could help analyze qualitative observations from specialists and thus allow the tracing of a more subtle neurodevelopmental profile. We hypothesize that these subtle limitations may progress into significant deficits with growing environmental demands. Conducting a follow-up at school age is thus crucial to document the developmental trajectory and to detect motor difficulties that could arise and significantly impact schooling and social life⁹.

Behavioral Functioning

Children of the *Surveillance Group* and the *Historical Control Group* demonstrated similar results on the BASC-2, revealing behavioral functioning in the normative range for both groups. At that age, only 2 children (5%) of the *Historical Control Group* and no children from the *Surveillance Group* received services from a psychologist. However, as it is integrated within the CINC systematic program, psychologists conduct the 24-month-old developmental evaluation and thus have the possibility to provide parental counseling and psychological support without the need to refer the family to external psychological therapy. During the evaluation, assessors observed behavioral regulation issues (e.g., oppositional behaviors, hyperactivity, and difficulties to mobilize cognitive resources) that have not been reported in the parental questionnaire. Based on our experience and the literature, behavioral issues appear gradually with age in children with CHD and become more salient

to parents when the child enters school. We are following these children and expect parents to report more behavioral issues at school age.

Use of Remedial Services

Referral rates for interventional services were higher in children who took part in our interdisciplinary developmental follow-up program (90%) compared to children who received standard health care (37%). These referral rates are in accordance with a previous study we conducted on a subsample of CINC patients where we reported that 79% were identified at the age of 4 months to be at high risk for gross motor delay and were referred to the CINC physical therapist for interventional treatment³⁵. In the current literature, apart from recognizing that the prevalence of children with CHD who need interventional services largely exceeds that of healthy children, there is no clear consensus regarding the referral rate for additional care, which depends on available public health resources as well as insurance coverage⁵⁰. For instance, Mussatto et al. (2014) reported that 74% of 3-year-old children with CHD received remedial services from US regional early intervention programs or private therapy³⁹, and Calderon et al. (2013) indicated that 53% of 5-year-old children with CHD from the Paris area received at least one rehabilitation service⁶⁹. Another study revealed that 40–95% of 8-year-old children with CHD who exhibited specific developmental delays did not receive the relevant services²⁸. In light of these findings, we think that an early systematic developmental follow-up program results in a potential earlier detection of neurodevelopmental impairments associated with CHD, thus generating higher referral rates and at an earlier age. However, this remains to be documented, and the relevance of higher referral rates to be demonstrated in future studies.

Clinical Characteristics

While no statistical differences were found for most perinatal, surgical, and critical characteristics between groups, a greater proportion of children of the *Surveillance Group* required cardiopulmonary bypass during surgery. This factor has been shown to be associated with worse neurodevelopmental outcomes^{61,70,71}. Children from the *Surveillance Group* may have been at higher risk of neurologic sequelae after surgery, thus affecting their neurodevelopmental outcome. The higher neurological burden of the CINC patients may have contributed to blurring group differences. More clinically equivalent groups may lead to greater effects of interventional treatment between groups.

Limitations

First, the small sample size may have prevented us from clearly demonstrating an advantage of the interdisciplinary developmental follow-up program over the existing standard health care and limits the generalization of our findings to the whole complex CHD population. The sample size was restricted in accordance with the hospital's flow of patients with CHD. Specifically, the *Historical Control Group* was recruited and tested at a time period overlapping the beginning of the CINC program. Therefore, we reached a maximal sample size since all children subsequently born with a critical CHD were referred to the CINC. Second, the use of a historical control group may have introduced biases due to a different time of enrollment. Although no major changes in cardiac care (e.g., cardiac surgeon) occurred in the hospital over this timeframe, subtle changes may have influence group differences. We might also have conducted the evaluation too early in the developmental stage to observe significant differences in high-level cognitive functions, fine motor abilities, and behavior. We cannot exclude that the CINC program may have longer-term impacts that would be more precisely measured in an older cohort as opposed to preschoolers, thus stressing the

importance of following these children up to school age and even later on. Finally, because evaluations were performed by the CINC professionals and served for the clinical follow-up of the CINC patients, it is to be noted that examiners were not blind to the children's group, which might have induced an assessment bias.

Conclusions

Results suggest that the CINC early systematic and interdisciplinary developmental follow-up program might prevent the emergence of receptive language difficulties in preschoolers. While these results are promising, they remain subtle at this age and several factors limit their generalization. It is therefore crucial to assess the impact of early systematic developmental follow-ups at school age when this impact might be greater and higher-order functions and learning abilities can be assessed. At the CINC, subsequent follow-ups occur at 5 and 8 years of age, with extensive motor, cognitive, and language assessments performed by occupational therapists, neuropsychologists, and speech-language pathologists, respectively. In addition, we are currently following the children from the *Historical Control Group*, who are now starting to turn 8 years, and we have been able to recruit more children in this group to increase statistical power. This second phase of the current study will allow us to more accurately assess the impact of our early systematic developmental program at school age.

While neurodevelopmental assessments show that cognitive, motor, and behavioral development of children with critical CHD appears globally within the normal range prior to entry at school, it is not to exclude that subtle limitations may progress into deficits at school age with growing environmental demands. Early systematic assessments with an interdisciplinary team therefore appear to be of great importance to document the developmental trajectory of these functions and to

detect subtle impairments that may have a functional impact on behavior, learning, social functioning, and quality of life.

References

1. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BMJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nature Reviews Cardiology* (2011) 8:50–60. doi:10.1038/nrcardio.2010.166
2. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime Prevalence of Congenital Heart Disease in the General Population From 2000 to 2010. *Circulation* (2014) 130:749–756. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396
3. Liu Y, Chen S, Choy M, Li N, Keavney BD. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol* (2019) 48:455–463. doi:10.1093/ije/dyz009
4. Loffredo CA. Epidemiology of cardiovascular malformations: Prevalence and risk factors. *Am J Med Genet* (2000) 97:319–325. doi:10.1002/1096-8628(200024)97:4<319::AID-AJMG1283>3.0.CO;2-E
5. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Riehle-Colarusso T, Shin M, Correa A. Temporal Trends in Survival Among Infants With Critical Congenital Heart Defects. *Pediatrics* (2013) 131:1–15. doi:10.1542/peds.2012-3435
6. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing Mortality in Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* (2010) 56:1149–1157. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.085
7. 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) 133:1951–1962. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019881

8. Brown MD, Wernovsky G, Mussatto KA, Berger S. Long-Term and Developmental Outcomes of Children with Complex Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol* (2005) 32:1043–1057. doi:10.1016/j.clp.2005.09.008
9. 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* (2006) 148:72–77. doi:10.1016/j.jpeds.2005.08.036
10. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C, Darwish HZ. Functional Limitations in Young Children With Congenital Heart Defects After Cardiac Surgery. *Pediatrics* (2001) 108:1325–1331. doi:10.1542/peds.108.6.1325
11. Castadena RA, Jonas RA, Mayer JE, Hanley F. “D-transposition of the great arteries.,” in *Cardiac Surgery of the Neonate and Infant* (Philadelphia, Pa: WB Saunders Co).
12. Hövels-Gürich HH, Seghaye M-C, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberg R, Kotlarek F, Messmer BJ, von Bernuth G. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2002) 124:448–458. doi:10.1067/mtc.2002.122307
13. Laussen PC. Neonates with congenital heart disease: *Curr Opin Pediatr* (2001) 13:220–226. doi:10.1097/00008480-200106000-00002
14. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young* (2006) 16:92–104. doi:10.1017/S1047951105002398
15. Wray J. Intellectual development of infants, children and adolescents with congenital heart disease. *Dev Sci* (2006) 9:368–378. doi:10.1111/j.1467-7687.2006.00502.x

16. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, Newburger JW. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: The Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2003) 126:1385–1396. doi:10.1016/S0022-5223(03)00711-6
17. Brosig CL, Bear L, Allen S, Hoffmann RG, Pan A, Frommelt M, Mussatto KA. Preschool Neurodevelopmental Outcomes in Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr* (2017) 183:80–86. doi:10.1016/j.jpeds.2016.12.044
18. Butler SC, Sadhwani A, Stopp C, Singer J, Wypij D, Dunbar-Masterson C, Ware J, Newburger JW. Neurodevelopmental assessment of infants with congenital heart disease in the early postoperative period. *Congenit Heart Dis* (2018) 14:1–10. doi:10.1111/chd.12686
19. Fourdain S, St-Denis A, Harvey J, Birca A, Carmant L, Gallagher A, Trudeau N. Language development in children with congenital heart disease aged 12–24 months. *Eur J Paediatr Neurol* (2019) 23:491–499. doi:10.1016/j.ejpn.2019.03.002
20. Hövels-Gürich HH. Long term behavioural outcome after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Arch Dis Child* (2002) 87:506–510. doi:10.1136/adc.87.6.506
21. Marino BS. New concepts in predicting, evaluating, and managing neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: *Curr Opin Pediatr* (2013) 25:574–584. doi:10.1097/MOP.0b013e328365342e
22. Massaro AN, El-dib M, Glass P, Aly H. Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease. *Brain Dev* (2008) 30:437–446. doi:10.1016/j.braindev.2007.12.013

23. Mellion K, Uzark K, Cassedy A, Drotar D, Wernovsky G, Newburger JW, Mahony L, Mussatto K, Cohen M, Limbers C, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease. *J Pediatr* (2014) 164:781–788. doi:10.1016/j.jpeds.2013.11.066
24. Chock VY, Chang IJ, Reddy VM. Short-term Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Congenital Heart Disease: The Era of Newer Surgical Strategies: Postsurgical Neurodevelopmental Outcomes. *Congenit Heart Dis* (2012) 7:544–550. doi:10.1111/j.1747-0803.2012.00678.x
25. Dawson G, Bernier R. A quarter century of progress on the early detection and treatment of autism spectrum disorder. *Dev Psychopathol* (2013) 25:1455–1472. doi:10.1017/S0954579413000710
26. Chorna O, Baldwin HS, Neumaier J, Gogliotti S, Powers D, Mouvery A, Bichell D, Maitre NL. Feasibility of a Team Approach to Complex Congenital Heart Defect Neurodevelopmental Follow-Up: Early Experience of a Combined Cardiology/Neonatal Intensive Care Unit Follow-Up Program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* (2016) 9:432–440. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002614
27. Brosig CL, Mussatto KA, Kuhn EM, Tweddell JS. Neurodevelopmental Outcome in Preschool Survivors of Complex Congenital Heart Disease: Implications for Clinical Practice. *J Pediatr Health Care* (2007) 21:3–12. doi:10.1016/j.pedhc.2006.03.008
28. Majnemer A, Mazer B, Lecker E, Leduc Carter A, Limperopoulos C, Shevell M, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. Patterns of use of educational and rehabilitation services at school age for children with congenitally malformed hearts. *Cardiol Young* (2008) 18:288–296. doi:10.1017/S1047951108002114

29. Weinberg S, Kern J, Weiss K, Ross G. Developmental Screening of Children Diagnosed with Congenital Heart Defects. *Clin Pediatr (Phila)* (2001) 40:497–501. doi:10.1177/000992280104000904
30. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, Mussatto KA, Uzark K, Goldberg CS, Johnson WH, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* (2012) 126:1143–1172. doi:10.1161/CIR.0b013e318265ee8a
31. Brosig C, Butcher J, Butler S, Ilardi DL, Sananes R, Sanz JH, Sood E, Struempf K, Ware J. Monitoring developmental risk and promoting success for children with congenital heart disease: Recommendations for cardiac neurodevelopmental follow-up programs. *Clin Pract Pediatr Psychol* (2014) 2:153–165. doi:10.1037/cpp0000058
32. Darrah J, Piper M, Watt M-J. Assessment of gross motor skills of at-risk infants: predictive validity of the Alberta Infant Motor Scale. *Dev Med Child Neurol* (2008) 40:485–491. doi:10.1111/j.1469-8749.1998.tb15399.x
33. Albuquerque PL de, Guerra MQ de F, Lima M de C, Eickmann SH. Concurrent validity of the Alberta Infant Motor Scale to detect delayed gross motor development in preterm infants: A comparative study with the Bayley III. *Dev Neurorehabilitation* (2018) 21:408–414. doi:10.1080/17518423.2017.1323974
34. Piper MC, Pinnell LE, Darrah J, Maguire T, Byrne PJ. Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). *Can J Public Health* (1992) 83:46–50.
35. Fourdain S, Simard M-N, Dagenais L, Materassi M, Doussau A, Goulet J, Gagnon K, Prud'Homme J, Vinay M-C, Dehaes M, et al. Gross Motor Development of Children with

- Congenital Heart Disease Receiving Early Systematic Surveillance and Individualized Intervention: Brief Report. *Dev Neurorehabilitation* (2020)1–7. doi:10.1080/17518423.2020.1711541
36. Trudeau N. Les inventaires MacArthur-Bates du développement de la communication (IMBCD). (2008).
 37. Squires J, Bricker D. *Ages and Stages Questionnaires, Third Edition (ASQ-3): A Parent-Completed Child-Monitoring System*. Baltimore, MD: Brookes Pu (2009).
 38. Gallagher A, Dagenais L, Doussau A, Décarie J-C, Materassi M, Gagnon K, Prud'homme J, Vobecky S, Poirier N, Carmant L. Significant motor improvement in an infant with congenital heart disease and a rolandic stroke: The impact of early intervention. *Dev Neurorehabilitation* (2017) 20:165–168. doi:10.3109/17518423.2015.1132280
 39. Mussatto KA, Hoffmann RG, Hoffman GM, Tweddell JS, Bear L, Cao Y, Brosig C. Risk and Prevalence of Developmental Delay in Young Children With Congenital Heart Disease. *Pediatrics* (2014) 133:e570–e577. doi:10.1542/peds.2013-2309
 40. Naef N, Wehrle F, Rousson V, Latal B. Cohort and Individual Neurodevelopmental Stability between 1 and 6 Years of Age in Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr* (2019) 215:83-89.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2019.08.036
 41. Wechsler D. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – 4th Edition (WPPSI-IV)*. Bloomington, MN: Pearson (2012).
 42. Folio M, Fewell R. *Peabody Developmental Motor Scales, Second Edition (PDMS-2)*. Austin: TX: Pro-Ed (2000).
 43. Henderson SE, Sugden DA, Barnett AL. *Movement assessment battery for children [examiner's manual]*. 2nd ed. London: Pearson Assessments (2007).

44. Reynolds CR, Kamphaus RW. Behavior assessment system for children (2nd ed.). Bloomington, MN: Pearson Assessments (2004).
45. Clancy RR, McGaurn SA, Wernovsky G, Spray TL, Norwood WI, Jacobs ML, Murphy JD, Gaynor JW, Goin JE. Preoperative risk-of-death prediction model in heart surgery with deep hypothermic circulatory arrest in the neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2000) 119:347–357. doi:10.1016/S0022-5223(00)70191-7
46. Jenkins KJ, Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: Preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2002) 124:97–104. doi:10.1067/mtc.2002.122311
47. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol* (1995) 57:289–300. doi:https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x
48. Soto CB, Olude O, Hoffmann RG, Bear L, Chin A, Dasgupta M, Mussatto K. Implementation of a Routine Developmental Follow-up Program for Children with Congenital Heart Disease: Early Results: Developmental Follow-Up for Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis* (2011) 6:451–460. doi:10.1111/j.1747-0803.2011.00546.x
49. Michael M, Scharf R, Letzkus L, Vergales J. Improving Neurodevelopmental Surveillance and Follow-up in Infants with Congenital Heart Disease: Neurodevelopmental Surveillance Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis* (2016) 11:183–188. doi:10.1111/chd.12333
50. Glotzbach KL, Ward JJ, Marietta J, Eckhauser AW, Winter S, Puchalski MD, Miller TA. The Benefits and Bias in Neurodevelopmental Evaluation for Children with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* (2020) 41:327–333. doi:10.1007/s00246-019-02260-7

51. Bonnier C. Evaluation of early stimulation programs for enhancing brain development. *Acta Paediatr* (2008) 97:853–858. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00834.x
52. Estes A, Vismara L, Mercado C, Fitzpatrick A, Elder L, Greenson J, Lord C, Munson J, Winter J, Young G, et al. The Impact of Parent-Delivered Intervention on Parents of Very Young Children with Autism. *J Autism Dev Disord* (2014) 44:353–365. doi:10.1007/s10803-013-1874-z
53. Rogers SJ, Estes A, Lord C, Vismara L, Winter J, Fitzpatrick A, Guo M, Dawson G. Effects of a Brief Early Start Denver Model (ESDM)–Based Parent Intervention on Toddlers at Risk for Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2012) 51:1052–1065. doi:10.1016/j.jaac.2012.08.003
54. Spittle AJ, Barton S, Treyvaud K, Molloy CS, Doyle LW, Anderson PJ. School-Age Outcomes of Early Intervention for Preterm Infants and Their Parents: A Randomized Trial. *Pediatrics* (2016) 138:1–11. doi:10.1542/peds.2016-1363
55. Spittle A, Treyvaud K. The role of early developmental intervention to influence neurobehavioral outcomes of children born preterm. *Semin Perinatol* (2016) 40:542–548. doi:10.1053/j.semperi.2016.09.006
56. Van Hus J, Jeukens-Visser M, Koldewijn K, Holman R, Kok J, Nollet F, Van Wassenaer-Leemhuis A. Early intervention leads to long-term developmental improvements in very preterm infants, especially infants with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* (2016) 105:773–781. doi:10.1111/apa.13387
57. Wu Y-C, Leng C-H, Hsieh W-S, Hsu C-H, Chen WJ, Gau SS-F, Chiu N-C, Yang M-C, Li-Jung Fang, Hsu H-C, et al. A randomized controlled trial of clinic-based and home-based

- interventions in comparison with usual care for preterm infants: Effects and mediators. *Res Dev Disabil* (2014) 35:2384–2393. doi:10.1016/j.ridd.2014.06.009
58. Orton J, Spittle A, Doyle L, Anderson P, Boyd R. Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcomes for preterm infants after discharge? A systematic review: Early Intervention for Preterm Infants. *Dev Med Child Neurol* (2009) 51:851–859. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03414.x
59. Bellinger DC, Bernstein JH, Kirkwood MW, Rappaport LA, Newburger JW. Visual-Spatial Skills in Children After Open-Heart Surgery: *J Dev Behav Pediatr* (2003) 24:169–179. doi:10.1097/00004703-200306000-00007
60. Miatton M, De Wolf D, François K, Thiery E, Vingerhoets G. Neuropsychological Performance in School-Aged Children with Surgically Corrected Congenital Heart Disease. *J Pediatr* (2007) 151:73–78. doi:10.1016/j.jpeds.2007.02.020
61. Hövels-Gürich HH, Bauer SB, Schnitker R, Willmes-von Hinckeldey K, Messmer BJ, Seghaye M-C, Huber W. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Paediatr Neurol* (2008) 12:378–386. doi:10.1016/j.ejpn.2007.10.004
62. Nordhov SM, Ronning JA, Dahl LB, Ulvund SE, Tunby J, Kaaresen PI. Early Intervention Improves Cognitive Outcomes for Preterm Infants: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* (2010) 126:e1088–e1094. doi:10.1542/peds.2010-0778
63. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (2015) doi:10.1002/14651858.CD005495.pub4

64. McCusker CG, Doherty NN, Molloy B, Rooney N, Mulholland C, Sands A, Craig B, Stewart M, Casey F. A controlled trial of early interventions to promote maternal adjustment and development in infants born with severe congenital heart disease. *Child Care Health Dev* (2009) 36:110–117. doi:10.1111/j.1365-2214.2009.01026.x
65. McCusker CG, Doherty NN, Molloy B, Rooney N, Mulholland C, Sands A, Craig B, Stewart M, Casey F. A Randomized Controlled Trial of Interventions to Promote Adjustment in Children With Congenital Heart Disease Entering School and Their Families. *J Pediatr Psychol* (2012) 37:1089–1103. doi:10.1093/jpepsy/jss092
66. 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) 161:945–950. doi:10.1001/archpedi.161.10.945
67. Dagenais L, Materassi M, Desnous B, Vinay M-C, Doussau A, Sabeh P, Prud'homme J, BSc KG, Lenoir M, Charron M-A, et al. Superior Performance in Prone in Infants With Congenital Heart Disease Predicts an Earlier Onset of Walking. *J Child Neurol* (2018) 33:894–900. doi:10.1177/0883073818798194
68. Kynø NM, Ravn IH, Lindemann R, Fagerland MW, Smeby NA, Torgersen AM. Effect of an early intervention programme on development of moderate and late preterm infants at 36 months: A randomized controlled study. *Infant Behav Dev* (2012) 35:916–926. doi:10.1016/j.infbeh.2012.09.004
69. Calderon J, Bonnet D, Pinabiaux C, Jambaqué I, Angeard N. Use of Early Remedial Services in Children with Transposition of the Great Arteries. *J Pediatr* (2013) 163:1105-1110.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.04.065

70. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C, Darwish HZ. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr* (2002) 141:51–58. doi:10.1067/mpd.2002.125227
71. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. Developmental and Functional Outcomes at School Entry in Children with Congenital Heart Defects. *J Pediatr* (2008) 153:55–60. doi:10.1016/j.jpeds.2007.12.019

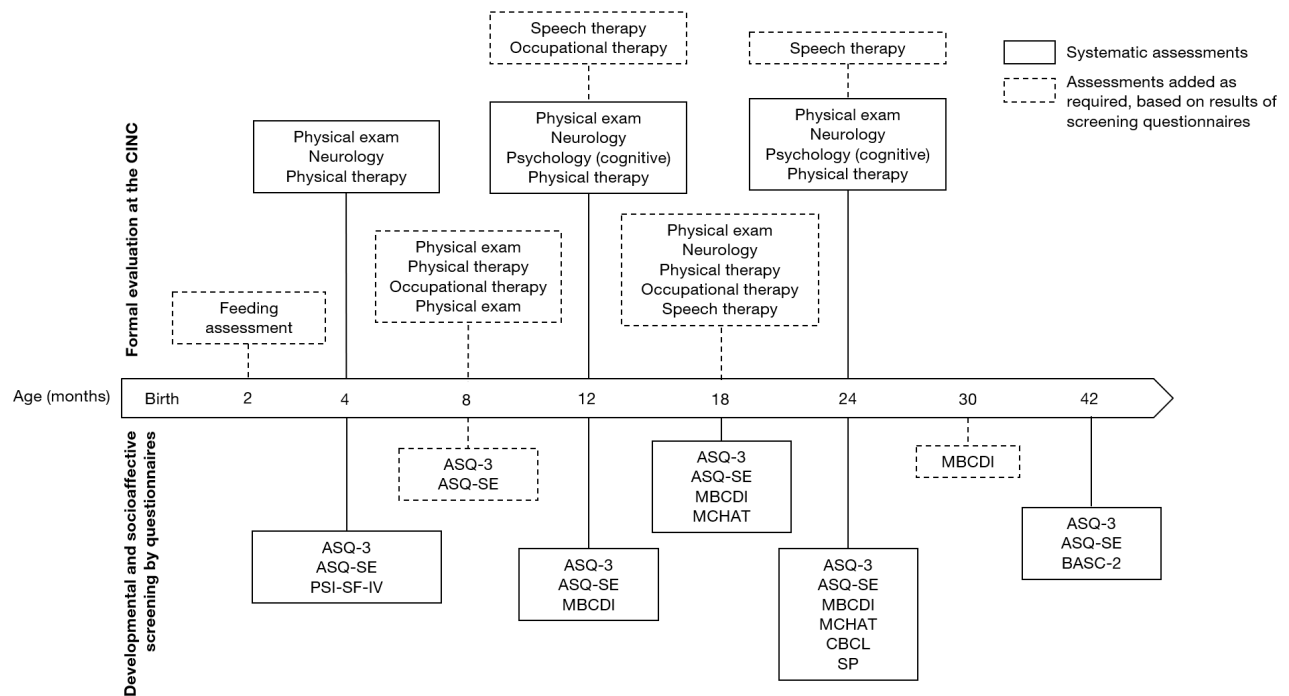


Figure 1. Timeline of developmental screening and evaluations from 4 to 42 months of age at the CHU Sainte-Justine *Clinique d'Investigation Neurocardiaque* (CINC)

Systematic screening and assessments are represented in plain lines, additional examinations and assessments based on screening are represented in dotted lines.

ASQ-3, Ages and Stages Questionnaire, Third edition; ASQ-SE, Ages and Stages Questionnaire: Social-emotional; MBCDI, MacArthur-Bates Communicative Development Inventories; MCHAT, Modified Checklist for Autism in Toddlers; BASC-2, Behavioral Assessment System for Children, Second Edition; SP, Sensory profile

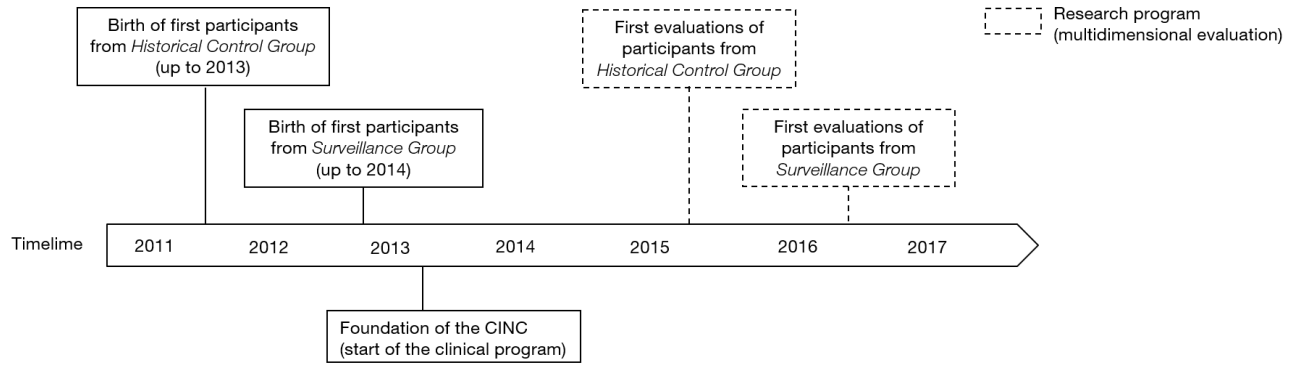


Figure 2. Timeline of participants' births (plain lines) and assessments (dotted lines) for the *Historical Control Group* and the *Surveillance Group*

Table 1. Clinical and demographical characteristics of infants with CHD

	Total (<i>N</i> = 80)	Groups		<i>p</i> values
		Surveillance (<i>n</i> = 41)	Control (<i>n</i> = 39)	
Male sex, n	37 (46.3)	17 (41.5)	20 (51.3)	0.38
Prenatal diagnosis, n	41 (60.3)	23 (69.7)	18 (51.4)	0.12
Gestational age at birth, wk	38.7 (1.8)	38.5 (1.8)	38.9 (1.9)	0.31
Birth weight, kg	3.2 (0.6)	3.08 (0.6)	3.2 (0.7)	0.23
Apgar score at 5 min	8.5 (1)	8.5 (1.1)	8.6 (0.9)	0.63
Confirmed genetic abnormality, n	7 (9.3)	5 (13.5)	2 (5.3)	0.22
Cyanotic heart lesions, n	46 (57.5)	26 (63.4)	20 (51.3)	0.27
Anatomic classification of CHD ^a , n				0.35
Class I	50 (62.5)	28 (68.3)	22 (56.4)	
Class II	25 (31.3)	10 (24.4)	15 (38.5)	
Class III	2 (2.5)	1 (2.4)	1 (2.6)	
Class IV	3 (3.8)	2 (4.9)	1 (2.6)	
Primary cardiac surgery				
Age at surgery, d	18 (67)	27 (143)	13 (30.8)	0.09
Cardiopulmonary bypass, n	54 (76.1)	32 (84.2)	22 (66.7)	0.08
Cardiopulmonary bypass time, min	165 (80.4)	177 (100)	147.5 (32.2)	0.19
Open chest after surgery, n	20 (31.3)	13 (37.1)	7 (24.1)	0.26
RACHS-1 score ^{b,c} , n				0.29
Category 1	3 (3.8)	0 (0.0)	3 (8.1)	
Category 2	30 (38.5)	16 (39.0)	14 (37.8)	
Category 3	25 (32.1)	17 (41.5)	8 (21.6)	
Category 4	18 (23.1)	6 (14.6)	12 (32.4)	
Category 6	2 (2.6)	2 (4.9)	0 (0.0)	
Primary hospital admission				
Hospital length stay, d	17 (23)	20 (23)	16 (21.8)	0.44
Pediatric intensive care unit length stay, d	6.5 (5)	7 (5.5)	6 (5.3)	0.78
Maternal education level, n				0.75
High school	24 (30.4)	13 (31.7)	11 (28.9)	
Vocational school	21 (26.6)	11 (26.8)	10 (26.3)	
College/university	34 (43)	17 (44.7)	17 (41.5)	
Age at neurodevelopmental assessment	44.1 (1.2)	44.3 (1.2)	43.9 (1.2)	0.13

Data expressed as number of participants (percentages) for dichotomous and categorical variables and mean (SD) for continuous variables. Data for age at surgery, hospital length stay and PICU length stay are expressed as Median (IQR).

^a Anatomic classification of CHD defined according to Clancy et al., 2000. Class I: two-ventricle heart without arch obstruction; class II: two-ventricle heart with arch obstruction; class III: single ventricle heart without arch obstruction, and class IV: single ventricle heart with arch obstruction (45).

^b Data unavailable for two participants of the *Historical Control Group*.

^c Surgical risk category defined according to Jenkins and Gauvreau, 2002 (46).

Table 2. Participants' characteristics relating to the use of remedial services

	Groups	
	Surveillance (<i>n</i> = 41)	Control (<i>n</i> = 38) ^a
Ever received remedial services, n	37 (90)	14 (36.8)
Number of remedial services, n		
One	6/37 (16.2)	7/14 (50)
Two	16/37 (43.2)	3/14 (21.4)
Three	8/37 (21.6)	3/14 (21.4)
Four	6/37 (16.2)	1/14 (7.1)
Five	1/37 (2.7)	0/14 (0)
Type of remedial services, n		
Speech-language therapy	20/41 (49)	5/38 (13)
Physical therapy	37/41 (90)	7/38 (18)
Occupational therapy	15/41 (37)	8/38 (21)
Psychology therapy	0/41 (0)	2/38 (5)
Special educational support	3/41 (7)	1/38 (3)
Nutrition	17/41 (42)	4/38 (11)

Data expressed as sample size (percentages).

^a Data unavailable for one participant of the *Historical Control Group*.

Table 3. Neurodevelopmental outcome of children with CHD

	Groups				<i>p</i> -values
	Surveillance (<i>n</i> = 41)		Control (<i>n</i> = 39)		
	Mean of scores (SD)	Missing data <i>n</i> (%)	Mean of scores (SD)	Missing data <i>n</i> (%)	
Cognition (WPPSI-IV)					
Full-Scale IQ (FSIQ)	100 (11.7)	4 (9.8)	100.9 (13)	0 (0)	<i>n.s.</i>
Verbal Comprehension Index	93.3 (12.1)	1 (2.4)	97.4 (12.1)	0 (0)	<i>n.s.</i>
Receptive vocabulary	11.4 (3.5)		9.5 (2.4)		0.048
Information	8.8 (3.2)		10 (2.9)		<i>n.s.</i>
Picture Naming	9 (3)		10 (2.4)		<i>n.s.</i>
Visual Spatial Index	103.8 (13.5)	3 (7.3)	100.54 (11.6)	0 (0)	<i>n.s.</i>
Block Design	10.1 (2.5)		10.4 (2.2)		<i>n.s.</i>
Object Assembly	11.3 (2.8)		10 (2.8)		0.080
Working Memory Index	102.45 (12.6)	8 (19.5)	111.1 (13.4)	7 (17.9)	0.032
Picture Memory	10 (2.5)		10.9 (2.9)		<i>n.s.</i>
Zoo Locations	10.8 (3.2)		12.3 (2.9)		0.080
Gross Motor (PDMS-2)					
Gross Motor Quotient	94.6 (9.2)	5 (12.2)	94.1 (11.2)	0 (0)	<i>n.s.</i>
Stationary	9.4 (2.1)		9.1 (2.4)		<i>n.s.</i>
Locomotion	9.2 (2)		9.5 (2.3)		<i>n.s.</i>
Object Manipulation	8.9 (1.6)		8.6 (1.5)		<i>n.s.</i>
Fine Motor (M-ABC-2)					
Manuel Dexterity Score	97.7 (12.3)	2 (4.9)	99.1(14)	0 (0)	<i>n.s.</i>
Posting Coins	9.6 (2.39)		9.4 (3.2)		<i>n.s.</i>
Threading Beads	9.5 (3.15)		9.4 (2.9)		<i>n.s.</i>
Drawing Trail	8.8 (3)		9.6 (3.4)		<i>n.s.</i>
Behavior (BASC-2)					
Externalizing Problems	48.5 (9)	10 (24.4)	51.1 (8.4)	6 (15.4)	<i>n.s.</i>
Internalizing Problems	55.3 (10.5)		53.4 (8.9)		<i>n.s.</i>
Behavioral Symptoms Index	48.3 (8.65)		48.5 (7)		<i>n.s.</i>
Adaptative Skills	54 (6.55)		54.9 (7.4)		<i>n.s.</i>

Data expressed as mean (SD). Mean performances of 10 (SD = 3) and 100 (SD = 15) are expected on subtest and scale levels, respectively. *p*-values were calculated using unpaired sample *t*-tests with alpha adjustment according to false discovery rate.

WPPSI-IV, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition; PDMS-2, Peabody Developmental Motor Scale, Second Edition; M-ABC-2, Movement ABC, Second Edition; BASC-2, Behavior Assessment System for Children, Second Edition.

Chapitre VII - Discussion

1. Résumé des objectifs et principaux résultats

1.1. Revue des connaissances sur le neurodéveloppement

La revue de littérature qui constitue le premier article de cette thèse avait pour objectif de fournir un portrait global et intégré du neurodéveloppement des enfants avec cardiopathie congénitale, de la pathophysiologie des atteintes neurologiques et des facteurs qui en augmentent les risques. Deux constats majeurs s'imposent à la lecture de cette revue de littérature. Tout d'abord, il apparaît que l'étiologie des atteintes neurologiques, développementales et cognitives documentées chez les enfants présentant une malformation cardiaque est multifactorielle. En effet, le pronostic neurodéveloppemental de ces patients dépend de facteurs inhérents à la lésion cardiaque, notamment ses caractéristiques hémodynamiques et les procédures chirurgicales utilisées, mais également de divers facteurs concomitants, que ceux-ci soient génétiques, environnementaux ou sociodémographiques. Ensuite, les cardiopathies congénitales sont associées à des comorbidités non cardiaques susceptibles d'affecter tous les domaines développementaux et toutes les sphères cognitives, et ce, de la petite enfance jusqu'à l'âge adulte. La littérature révèle, par exemple, des retards de motricité globale dès l'âge de deux mois, ainsi que des atteintes des fonctions langagières et cognitives, telles l'attention et les fonctions exécutives, qui surviennent plus tard au cours du développement. Ces difficultés sont susceptibles de nuire significativement au fonctionnement scolaire, comportemental et socioaffectif des individus présentant une lésion cardiaque. Adressé plus particulièrement à des cliniciens, cet article offrait également des suggestions visant à favoriser l'application de ces connaissances scientifiques à la prise en charge psychologique et neuropsychologique de cette population. Au vu des nombreux facteurs de risque susceptibles de modifier le fonctionnement de ces enfants, il convient notamment d'adopter une approche globale

portée sur les aspects médicaux et biologiques associés à la lésion cardiaque, mais également sur les facteurs environnementaux, psychologiques et sociodémographiques propres à chaque individu.

1.2. Altération de l'organisation cérébrale fonctionnelle après la chirurgie cardiaque

Ce deuxième article visait à documenter l'organisation corticale fonctionnelle de nourrissons ayant subi une chirurgie cardiaque correctrice. Dans le cadre de cette étude prospective, les patrons de connectivité fonctionnelle au repos en spectroscopie proche infrarouge mis en évidence chez des nourrissons de quatre mois avec cardiopathie congénitale complexe ont été comparés à ceux de nourrissons en santé. Les analyses de régressions effectuées, en contrôlant l'effet du sexe et du statut socioéconomique maternel, révélaient des différences entre les deux groupes pour un sous-ensemble de 142 connexions. Parmi ces 142 connexions, 78 % présentaient une connectivité inférieure chez les participants avec malformation cardiaque comparativement aux contrôles et 22 % présentaient une connectivité supérieure. La distribution des connexions démontrant une connectivité inférieure chez les nourrissons avec cardiopathie congénitale comparativement aux contrôles différait en fonction des régions d'intérêt. Les régions frontales présentaient davantage de connexions avec une connectivité réduite, alors que les régions temporales présentaient moins de connexions affectées. Au contraire, aucune variabilité n'était observée en fonction des régions d'intérêt pour les connexions pour lesquelles la connectivité était supérieure chez les nourrissons avec malformation cardiaque comparativement aux contrôles.

1.3. Trajectoire développementale des habiletés de motricité globale

Les objectifs principaux de ce troisième article, reposant également sur des données rétrospectives longitudinales, consistaient à décrire la trajectoire développementale des habiletés de motricité globale entre 4 et 24 mois et à documenter les interventions reçues en physiothérapie dans

un échantillon d'enfants présentant une cardiopathie et bénéficiant d'un suivi développemental systématique accompagné d'intervention individualisée. Tout d'abord, les résultats de cette étude révèlent que 79 % des participants présentaient un risque de retard moteur à quatre mois, tel que défini par un score inférieur au dixième rang centile à l'échelle d'évaluation motrice administrée. Considérant le risque de retard moteur, ces enfants ont bénéficié de séances d'intervention motrice en physiothérapie entre quatre et huit mois, dans le cadre du programme d'intervention précoce de la CINC. Parmi ces enfants, 56,5 % ont reçu une à deux séances d'intervention et 43,5 % ont reçu entre trois et six séances d'intervention. Dans l'ensemble, les analyses conduites sur les données longitudinales ont révélé une augmentation significative des scores de motricité globale entre 12 et 24 mois, de telle sorte que les performances motrices de l'échantillon global à 24 mois se situaient dans la moyenne attendue. De manière exploratoire, cette étude visait également à documenter la trajectoire motrice entre 12 et 24 mois, en fonction du nombre de séances de physiothérapie reçues entre 4 et 8 mois. Les analyses de variance ont révélé que l'évolution des scores entre 12 et 24 mois tendait à différer en fonction du nombre de séances d'intervention motrice reçues. Plus spécifiquement, le groupe d'enfants à risque de retard moteur et ayant bénéficié d'interventions régulières en physiothérapie (c'est-à-dire de trois à six séances entre 4 et 8 mois) démontrait une augmentation significative des performances motrices entre 12 et 24 mois. Au contraire, aucune différence n'était observée pour le groupe d'enfants ayant bénéficié d'interventions motrices occasionnelles (soit une à deux séances entre quatre et huit mois) et le groupe n'ayant pas présenté de risque de retard moteur à quatre mois et, de ce fait, n'ayant reçu de physiothérapie.

1.4. Trajectoire développementale des compétences langagières

Ce quatrième article, utilisant des données rétrospectives acquises dans le cadre du suivi clinique offert à la CINC, visait d'abord à décrire la trajectoire développementale des habiletés

langagières réceptives et expressives entre 12 et 24 mois chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale. Il s'agit de la première étude longitudinale portant spécifiquement sur le développement du langage. Les résultats révèlent, tout d'abord, que les enfants avec malformation cardiaque obtiennent des performances langagières réceptives et expressives inférieures à celles des échantillons normatifs à l'âge de 12 mois, ce qui suggère qu'ils présentent, à cet âge-là, des compétences langagières moins matures comparativement au développement attendu. À 18 et 24 mois, seuls les scores aux échelles expressives des questionnaires et épreuves développementales apparaissent inférieurs aux normes. Au contraire, aucune différence statistique n'est observée entre les performances des enfants avec cardiopathie congénitale et les échantillons normatifs sur le plan des habiletés réceptives à ces âges. Les analyses effectuées sur les données longitudinales démontrent que les performances des participants aux échelles langagières sont significativement inférieures à celles obtenues aux échelles cognitives, tant à 12 qu'à 24 mois. Une interaction est également mise en évidence entre l'âge et la sphère langagière, avec une augmentation des habiletés réceptives entre 12 et 24 mois, alors qu'aucun changement n'est observé dans la sphère expressive. Le second objectif de cet article consistait à explorer l'association entre les habiletés de communication à 12 mois et les capacités langagières à 24 mois, afin d'identifier d'éventuels marqueurs du développement langagier. Les résultats des analyses de corrélation et de régression indiquent que les scores obtenus à 12 mois à l'échelle de communication gestuelle d'un questionnaire parental sont fortement associés à l'ensemble des habiletés langagières à 24 mois. Cette observation suggère ainsi que les habiletés de communication gestuelle à 12 mois pourraient constituer un prédicteur du développement langagier futur. Enfin, alors que le poids à la naissance et le niveau d'éducation maternelle s'avéraient significativement corrélés aux scores de plusieurs échelles langagières à 12 et 24 mois, aucun effet prédicteur de ces variables n'a été mis en évidence.

1.5. Impacts d'un suivi clinique standardisé sur le neurodéveloppement

Cette cinquième étude avait pour objectif d'évaluer l'impact du programme développemental de la CINC sur le fonctionnement moteur, cognitif et comportemental d'enfants avec malformation cardiaque. Il s'agit d'une étude prospective utilisant les données d'évaluations multidisciplinaires administrées à l'âge de trois ans à un échantillon d'enfants avec cardiopathie congénitale ayant bénéficié d'un suivi à la CINC d'une part et, d'autre part, à un échantillon d'enfants avec cardiopathie congénitale ayant reçu un suivi de santé standard. Alors qu'aucune différence significative n'était observée entre les groupes sur le plan des compétences de motricité fine et globale et au niveau du fonctionnement comportemental, le groupe ayant bénéficié du suivi offert par la CINC obtenait de meilleures performances sur le plan du vocabulaire réceptif et tendait à démontrer des scores plus élevés à un sous-test évaluant les compétences visuoconstructives. Par ailleurs, les scores obtenus par les enfants ayant reçu un suivi de santé standard à une épreuve mesurant la mémoire de travail tendaient à être supérieurs à ceux obtenus par les patients de la CINC.

2. Intégration théorique et clinique des résultats

2.1. Réseaux frontaux et difficultés exécutives

Dans l'**article 2** de cette thèse, nous mettons en évidence qu'une proportion plus importante de connexions démontrant une connectivité fonctionnelle réduite chez les nourrissons avec cardiopathie congénitale impliquait les régions frontales, suggérant une atteinte spécifique de ces connexions comparativement aux autres régions corticales. De récentes études combinant des mesures de DTI et d'IRM structurelle et fonctionnelle nous permettent de faire d'intéressants parallèles avec nos observations. Chez les adolescents avec malformation cardiaque corrigée en bas âge, il a notamment été démontré que des performances plus faibles à des épreuves de mémoire de

travail étaient corrélées à une réduction de l'anisotropie fractionnelle dans les lobes frontaux d'une part et, d'autre part, à des anomalies de l'activation cérébrale dans le gyrus frontal inférieur droit (Ehrler et al., 2020; King et al., 2017). Par ailleurs, une étude conduite chez les nouveau-nés prématurés a révélé que la présence d'anomalies diffuses de la matière blanche était associée à une réduction de la connectivité fonctionnelle dans les réseaux fronto-pariétaux et exécutifs, mais pas dans les réseaux moteurs et somato-sensoriels (He & Parikh, 2015). Dans cette population, il semblerait donc que les anomalies de la matière blanche affectent spécifiquement les réseaux fonctionnels responsables des fonctions cognitives de haut niveau, tel le contrôle attentionnel et exécutif (He & Parikh, 2015). Ceci pourrait ainsi constituer une prédisposition aux atteintes fréquemment observées chez les individus nés prématurément sur le plan des fonctions attentionnelles et exécutives, de la vitesse de traitement de l'information et des compétences langagières (Brydges et al., 2018; Sanchez et al., 2019; Van Houdt, Oosterlaan, Van Wassenaeer-Leemhuis, Van Kaam, & Aarnoudse-Moens, 2019). À la lumière de cette littérature, nos résultats nous conduisent à supposer que les réseaux frontaux souffriraient d'une vulnérabilité spécifique qui serait susceptible de constituer le précurseur des difficultés exécutives également documentées chez les patients présentant une cardiopathie congénitale.

Une littérature plus générale, portée sur l'étude des conséquences cognitives des pathologies cérébrales, nous amène néanmoins à formuler une hypothèse alternative en considérant une conceptualisation différente des atteintes exécutives. Il est généralement admis, chez l'adulte, que les fonctions exécutives sont principalement sous-tendues par les régions frontales (Stuss & Alexander, 2000). Néanmoins, cette vision localisationniste traditionnelle a été largement remise en question chez l'enfant. Une étude de Jacobs et collaborateurs (2011) a, en effet, mis en évidence des difficultés exécutives relativement similaires entre, d'une part, les enfants présentant des anomalies frontales et,

d'autre part, ceux présentant des lésions extrafrontales ou des pathologies généralisées touchant autant les lobes frontaux que les régions postérieures et sous-corticales (Jacobs, Harvey, & Anderson, 2011). Les auteurs proposent ainsi que, chez l'enfant, toute lésion ou anomalie cérébrale, indépendamment de sa localisation, est susceptible d'engendrer des atteintes exécutives (Jacobs et al., 2011). Ceci suggère également que le recrutement des régions extrafrontales serait nécessaire pour soutenir les processus exécutifs et que l'intégrité de l'entièreté du cerveau serait essentielle pour que ces fonctions s'opérationnalisent de manière efficace. L'étendue et la sévérité des difficultés exécutives pourraient également dépendre de l'âge de l'enfant au moment où son cerveau subit une atteinte. Les résultats d'une étude de Anderson et collaborateurs (2011) ont, par exemple, révélé que les enfants ayant subi des lésions cérébrales précoces, soit avant l'âge de trois ans, présentaient des déficits exécutifs plus sévères et plus diffus, c'est-à-dire affectant un spectre plus large de sous-compétences exécutives. Au contraire, les enfants ayant subi des atteintes cérébrales plus tardives obtenaient des performances se rapprochant davantage des attentes normatives pour l'âge (Anderson et al., 2010). Ensemble, ces observations suggèrent que l'immaturation du système nerveux central au moment de la lésion conduirait à des difficultés exécutives globales et que certaines périodes développementales s'avéreraient critiques pour l'établissement des différentes composantes exécutives (Anderson et al., 2010). Le cadre conceptuel emprunté à cette littérature pourrait ainsi offrir une nouvelle compréhension des déficits exécutifs documentés chez les patients avec cardiopathie congénitale qui, tel que mentionné dans l'introduction de cette thèse, sont à risque d'atteintes cérébrales dès le deuxième trimestre de grossesse (Limperopoulos et al., 2010; Ortinou et al., 2019). Selon ce cadre conceptuel, les difficultés exécutives pourraient donc constituer les conséquences de la survenue précoce de lésions et anomalies du développement cérébral, même en l'absence d'une atteinte structurelle ou fonctionnelle spécifique des régions frontales.

Ces deux hypothèses s'avèrent compatibles avec la nature des difficultés exécutives documentées chez les enfants présentant une malformation cardiaque, dans la mesure où celles-ci sont présentes dès l'âge préscolaire (Calderon et al., 2014; Gaudet, Paquette, Bernard, et al., 2021) et affectent l'ensemble des sous-compétences exécutives communément distinguées, soit l'inhibition, la flexibilité cognitive, le contrôle attentionnel, la mémoire de travail, la planification et la résolution de problème (Jackson et al., 2021). La compréhension des déficits cognitifs de haut niveau chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale bénéficierait de recherches plus approfondies combinant des mesures de neuroimagerie structurelle et fonctionnelle, ainsi que des données d'évaluations neuropsychologiques, pour confirmer l'une ou l'autre de ces hypothèses. Quel que soit le cadre théorique à l'intérieur duquel on les conceptualise, il convient de porter une attention particulière aux fonctions exécutives, dans la mesure où elles jouent un rôle central dans l'aptitude à commencer l'école, ainsi que dans les apprentissages scolaires et la qualité de vie (Blair, 2002; Bull, Espy, & Wiebe, 2008; Clark, Pritchard, & Woodward, 2010; Sanz et al., 2018). Par ailleurs, les difficultés exécutives sont susceptibles d'accroître la fréquence d'utilisation de services spécialisés et de limiter la capacité de l'enfant à bénéficier des interventions et traitements qui lui sont offerts (Anderson & Ylvisaker, 2010; Calderon et al., 2013).

2.2. Réseaux neuronaux présentant une connectivité augmentée

Alors que la majorité des différences de groupe obtenues dans l'**article 2** montraient une connectivité plus faible chez les nourrissons avec cardiopathie congénitale, nous mettons en évidence un petit sous-ensemble de paires de canaux présentant une connectivité supérieure comparativement aux contrôles. Ce constat, inattendu de prime abord, soulève plusieurs questions et nous amène à formuler plusieurs hypothèses d'interprétation potentielle. Il convient tout d'abord de noter que, bien qu'un retard de la maturation du cerveau des nourrissons avec malformation cardiaque soit

unanimement documenté, certaines études structurelles et fonctionnelles révèlent des résultats conflictuels quant à la manière dont les altérations des réseaux neuronaux se manifestent dans cette population. Des analyses effectuées sur des données d'IRM fonctionnelle ont permis à De Asis-Cruz et collaborateurs (2018) d'identifier des connexions présentant une connectivité fonctionnelle réduite chez les nouveau-nés avec cardiopathie congénitale comparativement aux nouveau-nés en santé. L'étude en IRM de diffusion de Feldmann et collaborateurs (2020) a, au contraire, mis en évidence un patron d'organisation structurelle plus complexe, avec une combinaison de sous-réseaux démontrant une connectivité soit plus faible ou plus forte comparativement aux contrôles. Ces caractéristiques structurelles étaient observées tant avant qu'après la chirurgie cardiaque, soit dans un intervalle de quelques semaines suivant la naissance (Feldmann et al., 2020). Nos résultats, obtenus à l'âge de quatre mois chez des nourrissons ayant subi une chirurgie cardiaque, s'avèrent donc davantage similaires à ceux de cette dernière étude.

Dans le développement typique, la maturation des réseaux structurels précède celle des réseaux fonctionnels (van den Heuvel et al., 2015). Les ressemblances entre les patrons de connectivité structurelle et fonctionnelle augmentent progressivement avec l'âge, témoignant d'un renforcement graduel de la relation entre structure et fonction cérébrales au cours du développement, sous-tendu par la maturation des fibres de matière blanche (P. Hagmann et al., 2010). Dans la lignée de ces observations, nos résultats pourraient ainsi refléter, chez les nourrissons avec cardiopathie, l'émergence de réseaux démontrant une connectivité fonctionnelle plus importante, soutenue par certains réseaux de matière blanche présentant de plus fortes connexions structurelles (Feldmann et al., 2020). D'un autre côté, malgré un renforcement graduel de la ressemblance entre organisation cérébrale structurelle et fonctionnelle, il est possible que la trajectoire de maturation des réseaux fonctionnels soit différente de celle des réseaux structurels, avec une augmentation ou une diminution

de la connectivité qui dépendrait des régions cérébrales ou du type de connexions. Une étude longitudinale en spectroscopie proche infrarouge a permis de mettre en évidence que, de la naissance à l'âge de six mois, cette trajectoire développementale était caractérisée par une augmentation des connexions interhémisphériques entre les régions temporales et pariétales, une diminution de la connectivité dans les régions frontales et une trajectoire en forme de U pour les connexions frontopostérieures (Homae et al., 2010). Il est alors possible d'émettre une hypothèse alternative selon laquelle les quelques connexions présentant une connectivité fonctionnelle possiblement augmentée chez les nourrissons avec cardiopathie pourraient refléter un retard dans la diminution attendue de la connectivité, conduisant à des valeurs de connectivité supérieures comparativement aux contrôles.

Actuellement, la littérature ne permet pas de préciser si une connectivité augmentée, qu'elle soit structurelle ou fonctionnelle, reflète un avantage développemental ou représente la conséquence de certains mécanismes physiologiques qui seraient perturbés chez les patients avec malformation cardiaque. Les résultats d'une étude conduite chez des adolescents ayant subi une chirurgie cardiaque en bas âge, ont révélé des corrélations négatives entre les valeurs d'anisotropie fractionnelle et les performances cognitives (Rollins et al., 2014). Ceci suggérerait que la diminution de la densité axonale dans certaines régions cérébrales pourrait être liée à un meilleur fonctionnement cognitif, alors qu'il serait attendu que ces associations soient positives, c'est-à-dire qu'une plus grande densité axonale refléterait un niveau de maturité cérébrale plus élevé et, de ce fait, un meilleur fonctionnement cognitif (Rollins et al., 2014). Les auteurs de cette étude discutent ainsi de la possibilité que toute altération des mesures d'anisotropie fractionnelle, que celles-ci soient supérieures ou inférieures au groupe de référence, pourrait refléter une altération de l'organisation microstructurelle de la matière blanche susceptible de nuire au développement cognitif (Rollins et al., 2014). Il se peut que cette hypothèse soit également applicable aux réseaux cérébraux fonctionnels.

Néanmoins, davantage de recherches combinant des mesures d'imagerie et des évaluations neuropsychologiques et utilisant des devis longitudinaux nous apparaissent essentielles pour préciser la relation entre les caractéristiques structurelles et fonctionnelles dans les premiers mois de vie et le fonctionnement cognitif ultérieur. À long-terme, le projet de recherche longitudinal dans lequel s'est inscrit l'**article 2** permettra de documenter la stabilité des patrons de connectivité fonctionnelle entre les âges de quatre mois et trois ans, et apportera potentiellement de nouveaux indices pour confirmer ou infirmer l'une ou l'autre des hypothèses avancées dans cette section.

2.3. Lésions neurologiques et anomalies du développement cérébral

Dans l'introduction de cette thèse, nous mentionnions que deux phénomènes physiologiques distincts permettraient d'expliquer les anomalies cérébrales résultant des attaques d'origine ischémique ou hypoxique chez les nouveau-nés avec cardiopathie congénitale. Un processus initial de type destructif serait à l'origine de lésions focales acquises, principalement dans la matière blanche (Volpe, 2014). Ces lésions de la matière blanche sont typiquement conceptualisées comme les anomalies caractéristiques de la prématurité, ou du moins de l'immaturation cérébrale, dans la mesure où elles reflètent la vulnérabilité spécifique des préoligodendrocytes durant le troisième trimestre de grossesse (Miller & Ferriero, 2009). Au terme de la grossesse, ces lignées cellulaires, devenues des oligodendrocytes matures, sont plus résistantes aux attaques ischémiques et hypoxiques, comparativement aux neurones des noyaux gris centraux qui apparaissent alors plus vulnérables (Miller & Ferriero, 2009). De la sorte, les atteintes cérébrales survenant avant le terme de la grossesse engendreraient majoritairement des lésions de la matière blanche, alors que celles qui surviendraient après le terme généreraient plutôt des anomalies dans les noyaux gris centraux (Miller & Ferriero, 2009). Un second phénomène physiologique plus diffus, résultant de ces lésions cérébrales initiales,

mènerait à des altérations ou des retards dans le développement des structures cérébrales (Volpe, 2014).

Certaines études de neuroimagerie fœtale et néonatale, conduites chez les prématurés et les patients avec malformation cardiaque, amènent néanmoins à remettre en question la chronologie de ces mécanismes. En effet, alors que la littérature récente observe une diminution de la prévalence et de la sévérité des lésions de la matière blanche chez les nouveau-nés prématurés, notamment grâce aux progrès effectués sur le plan de la prise en charge néonatale, des anomalies diffuses du développement cérébral demeurent présentes à l'âge équivalent au terme de grossesse (pour une revue, voir Back & Miller, 2014). De plus, alors que la probabilité des lésions de la matière blanche est la plus élevée autour de la 28^e semaine de gestation chez les prématurés, aucune lésion de la matière blanche n'a été documentée chez les fœtus avec cardiopathie congénitale (Dimitropoulos et al., 2013; Guo et al., 2019; Peyvandi et al., 2021). Ces lésions surviendraient au moment de la naissance, dû à l'instabilité hémodynamique inhérente à la transition de la circulation fœtale à la circulation postnatale. Ce constat révèle donc une immaturité des fibres de matière blanche dans la cardiopathie congénitale, de sorte que le cerveau de ces nouveau-nés répondrait aux attaques ischémiques et hypoxiques de la même manière que celui des prématurés (Guo et al., 2019). De plus, il a été observé qu'un âge gestationnel plus jeune au moment de la naissance était corrélé à un volume plus important de lésions de la matière blanche (Guo et al., 2019) et que les nouveau-nés présentant des lésions modérées à sévères présentaient un plus petit volume cérébral durant la grossesse, comparativement aux nouveau-nés présentant des lésions légères (Peyvandi et al., 2021). D'autres études documentent des retards de maturation tant en présence qu'en l'absence de lésions cérébrales identifiées à l'IRM néonatale (Feldmann et al., 2020). Ensemble, ces observations suggèrent que l'immaturité cérébrale au moment de la naissance serait associée à une probabilité accrue de lésions

de la matière blanche et soutiennent l'hypothèse selon laquelle les altérations développementales précéderaient les lésions cérébrales acquises et, en ce sens, en constitueraient davantage le substrat que la conséquence (Dimitropoulos et al., 2013; Guo et al., 2019). Par la suite, il est probable que ces deux types d'anomalies s'influencent mutuellement et exercent une charge cumulative particulièrement néfaste pour la suite du développement cérébral (Dimitropoulos et al., 2013; Feldmann et al., 2020; Guo et al., 2019).

Il semble exister une association statistique entre la présence d'anomalie du développement cérébral en période néonatale, notamment une réduction du volume cérébral total et des volumes de plusieurs régions corticales ou sous-corticales, et le développement moteur, cognitif et langagier des enfants avec cardiopathie congénitale dans les deux premières années de vie (Meuwly et al., 2019; Stegeman et al., 2020). Néanmoins, la contribution spécifique des anomalies de la maturation cérébrale, comparativement aux lésions cérébrales, sur le pronostic neurodéveloppemental et le fonctionnement cognitif ultérieur de ces patients reste à être précisée. Chez les nouveau-nés prématurés, la présence d'anomalies de la maturation et du métabolisme cérébral, mise en évidence à l'IRM entre la naissance et l'âge équivalent au terme, s'avère plus robustement associée aux retards moteurs, cognitifs et langagiers à 18 mois que la présence de lésions de la matière blanche (Chau et al., 2013). Davantage d'études combinant des mesures de neuroimagerie et des évaluations développementales sont donc nécessaires, pour préciser la contribution spécifique de chacun de ces deux types d'anomalies cérébrales au développement des patients avec cardiopathie congénitale. L'élucidation de cette question pourrait avoir d'importantes implications cliniques (Volpe, 2019, 2021). En effet, les retards de maturation cérébrale s'étendent sur une fenêtre temporelle plus large, ce qui pourrait permettre de mettre en place de nouvelles avenues thérapeutiques visant, par exemple, à favoriser la plasticité cérébrale, la myélinisation des axones et la maturation des réseaux neuronaux,

ralentissant potentiellement les processus à l'origine des retards de maturation cérébrale (Back & Miller, 2014; Volpe, 2014, 2019, 2021). Certains auteurs évoquent d'ailleurs plusieurs facteurs susceptibles de jouer un rôle neuroprotecteur, notamment l'amélioration de la nutrition du nourrisson, la prévention des infections, la réduction du stress néonatal et la mise en place d'interventions comportementales précoces (Back & Miller, 2014).

2.4. Trajectoire développementale

Alors que la majorité des connaissances sur le neurodéveloppement des individus avec malformation cardiaque a été acquise grâce à des études transversales, relativement peu d'études longitudinales ont été conduites dans cette population. Considérant leur capacité à établir des séquences d'événements et à mettre en évidence des relations de cause à effet, les études longitudinales apportent pourtant un éclairage clinique essentiel. Récemment, un groupe de travail formé de chercheurs et de cliniciens experts dans le domaine du neurodéveloppement des patients avec cardiopathie congénitale a souligné la nécessité de conduire davantage d'études longitudinales dans cette population (Sanz et al., 2021). Les **articles 3** et **4** de la présente thèse, portant sur des données rétrospectives longitudinales, s'inscrivent donc dans ces recommandations scientifiques et contribuent aux efforts collectifs actuels visant à mieux comprendre la trajectoire neurodéveloppementale de ces patients.

Les résultats de ces articles soutiennent l'idée générale selon laquelle la trajectoire développementale des fonctions motrices, cognitives et langagières ne serait pas linéaire (Ilardi et al., 2020; Sanz et al., 2021). En effet, les résultats de l'**article 3** ont révélé une amélioration significative des performances de motricité globale entre 12 et 24 mois, de sorte que les compétences motrices de l'échantillon se situaient dans les normes à 24 mois. Dans l'**article 4**, nous mettons en évidence que les scores de langage réceptif s'amélioreraient significativement entre 12 et 24 mois, alors que les

habiletés expressives demeuraient inférieures aux normes attendues. Ainsi, certaines compétences initialement affectées sont susceptibles de s'améliorer voire de se normaliser au cours du développement, alors que d'autres difficultés peuvent émerger à mesure que les exigences cognitives et comportementales de l'environnement augmentent. Il est donc probable que l'écart entre les enfants neurotypiques et ceux présentant des retards ou des handicaps devienne apparent dans différents domaines à différents âges (Mussatto et al., 2014) et que, par conséquent, les évaluations en bas âge ne puissent pas toujours prédire les difficultés qui pourraient émerger plus tard au cours du développement (Sanz et al., 2021). De fait, il est généralement admis que les échelles développementale se montrent relativement peu efficaces pour prédire le développement futur, tant chez les enfants neurotypiques que chez les enfants prématurés (Luttikhuizen dos Santos, de Kieviet, Königs, van Elburg, & Oosterlaan, 2013; Månsson et al., 2021; Månsson, Stjernqvist, Serenius, Ådén, & Källén, 2019). Une étude de Brosig et collaborateurs (2018) a démontré que, bien qu'il existe une corrélation entre les scores obtenus aux échelles d'évaluation standardisée à deux ans et quatre ans, la proportion d'enfants présentant des retards développementaux est susceptible de changer avec le temps. En effet, une proportion significative d'enfants présentant un fonctionnement normal à deux ans manifestait des retards de développement à quatre ans (Brosig et al., 2018). Alors que les retards développementaux objectivés en bas âge sont susceptibles de persister avec l'âge, il semble que de nouvelles vulnérabilités émergent, de sorte qu'un score normal à deux ans ne peut constituer le marqueur d'un développement futur normal (Brosig et al., 2018). Corroborant ces résultats, une récente étude de notre laboratoire a démontré que, bien que l'évaluation effectuée à deux ans s'avère efficace pour prédire les futures difficultés langagières, elle ne permet pas d'identifier les enfants qui présenteront, à cinq ans, des difficultés sur le plan de l'attention, des fonctions exécutives et des prérequis à la lecture (Gaudet, Paquette, Bernard, et al., 2021). Ainsi, la capacité d'une évaluation à

prédire le développement futur dépendrait de l'âge de l'enfant, mais également de la sphère évaluée, et il est attendu que la sensibilité des outils standardisés augmenterait avec l'âge (Voss, Neubauer, Wachtendorf, Verhey, & Kattner, 2007).

2.5. Identification de facteurs de risque

Tel que suggéré par la publication des recommandations de l'AHA, l'identification de facteurs de risque individuels constituerait une étape clé dans la prévention des comorbidités neurodéveloppementales chez les patients avec malformation cardiaque (Marino et al., 2012). En effet, une meilleure compréhension des mécanismes d'action à l'origine de ces conséquences neurodéveloppementales permettrait d'identifier certains facteurs potentiellement modifiables et de proposer des interventions ciblées qui pourraient, ultimement, favoriser le pronostic neurodéveloppemental de ces patients. À nouveau, les devis longitudinaux apparaissent essentiels dans cette optique, en ce sens qu'ils permettent de mettre en évidence des relations statistiques entre certaines caractéristiques précoces, qu'il s'agisse de facteurs médicaux, génétiques, environnementaux ou de données d'évaluation standardisée, et le fonctionnement ultérieur des individus étudiés. L'**article 4** de la présente thèse participe à ces efforts de prévention en démontrant que les habiletés de communication gestuelle à 12 mois constitueraient un marqueur prédictif du développement langagier futur, tant sur le plan réceptif qu'expressif. Ce résultat, déjà documenté chez les enfants neurotypiques et les enfants prématurés (Iverson & Goldin-Meadow, 2005; Rowe & Goldin-Meadow, 2009; Suttora & Salerni, 2012), permet ainsi de raffiner la compréhension de la trajectoire développementale langagière et offre des données probantes permettant d'ajuster la prise en charge clinique des patients avec cardiopathie congénitale (voir la section *4.1. Retombées cliniques concrètes*, page 229). D'autres études conduites en collaboration avec les cliniciens de la CINC s'inscrivent également dans cette lignée. Dagenais et collaborateurs (2018) ont observé que la

capacité à maintenir la position ventrale chez les nourrissons avec cardiopathie congénitale âgés de quatre mois était associée à une meilleure acquisition de la marche à 18 mois, suggérant la possibilité que l'expérience motrice précoce puisse constituer un facteur potentiellement modifiable pour améliorer les compétences de motricité globale futures (Dagenais et al., 2018). Ces résultats sont d'une grande valeur clinique, tant pour l'équipe soignante que pour la famille de l'enfant, puisqu'ils facilitent la prédiction du développement futur et permettent d'identifier des cibles d'intervention concrètes.

Au sujet de l'identification de facteurs de risque, il convient de souligner l'effet de certaines variables sociales et démographiques sur le pronostic neurodéveloppemental des enfants présentant une cardiopathie congénitale. Par exemple, il a été démontré qu'un statut socioéconomique familial moins élevé était associé à un plus petit périmètre crânien en période néonatale et un plus faible taux de survie à long terme chez les enfants présentant une lésion cardiaque univentriculaire (Bucholz et al., 2020). De même, un plus faible statut socioéconomique est corrélé à davantage de difficultés de motricité et de communication et à un moindre fonctionnement adaptatif, tel qu'estimé à l'âge préscolaire par des questionnaires parentaux (Bucholz et al., 2020). Il semblerait également que les facteurs socioéconomiques influencent la trajectoire développementale de ces patients. Par exemple, un niveau d'éducation maternelle moins élevé ou l'appartenance à une famille de plus faible statut socioéconomique semble associé à un accroissement du risque de difficultés de motricité fine et de communication entre les âges de trois et cinq ans (Bucholz et al., 2021). Considérant leur importance, plusieurs chercheurs et cliniciens soulignent l'importance d'identifier rapidement les facteurs socioéconomiques individuels et d'élaborer des stratégies visant à améliorer le pronostic des enfants provenant de familles ou d'environnements moins favorisés (Cassidy, Rofeberg, Wypij, Bellinger, & Newburger, 2020; Davey, Sinha, Lee, Gauthier, & Flores, 2020).

2.6. Recommandations quant à la prise en charge

Au vu des éléments abordés dans la présente thèse, l'adoption d'une approche développementale apparaît indispensable dans la prise en charge clinique des enfants avec cardiopathie congénitale (Marino et al., 2012). Cette approche devrait impliquer des évaluations systématiques préétablies qu'il importe de respecter, quels que soient les facteurs individuels identifiés et la présentation clinique de l'enfant. Récemment, plusieurs collaborateurs ont poursuivi le travail initié par la publication des recommandations de l'AHA pour étendre ces lignes directrices au suivi neurodéveloppemental des enfants d'âge préscolaire (Ware et al., 2020) et scolaire (Ilardi et al., 2020). Les auteurs proposent notamment un calendrier d'évaluation qui refléterait certaines périodes critiques au cours desquelles d'importantes étapes développementales sont normalement acquises, et indiquent, pour chacun de ces suivis, les domaines développementaux devant faire l'objet d'une évaluation (Ilardi et al., 2020; Ware et al., 2020). À l'âge préscolaire, des dépistages et évaluations systématiques sont ainsi recommandés au congé de l'hôpital à la suite de la chirurgie cardiaque, ainsi qu'aux âges de 6, 18, 36 et 60 mois (Ware et al., 2020). À l'âge scolaire, les évaluations suggérées autour de 8-9, 10-11, 13-14 et 18 ans ciblent des périodes d'importante transition sur le plan du développement cognitif, des apprentissages scolaires et du fonctionnement social et adaptatif (Ilardi et al., 2020).

La mise en place d'un programme de suivi développemental, bien que soutenu par une vaste littérature, se heurte aux contraintes budgétaires auxquelles sont soumis les systèmes de santé et qui peuvent limiter l'accessibilité aux ressources. À cet égard, le suivi systématique proposé par Ilardi et collaborateurs (2020) à l'âge scolaire, composé d'évaluations neuropsychologiques très rapprochées entre 8 et 14 ans, nous apparaît peu réaliste dans un système de soins de santé financé par un état. Il nous semble plus judicieux, au contraire, de cibler en amont les besoins spécifiques de notre

population à la lumière de la trajectoire développementale documentée et d'identifier les patients et les domaines développementaux les plus à risque en fonction de l'âge. Les projets de recherche conduits par nos équipes au fur et à mesure du développement de la CINC contribuent à définir un programme de suivi développemental qui tiendrait compte tant des besoins spécifiques des patients que des contraintes budgétaires. Tout d'abord, notre étude et celle de Dagenais et collaborateurs (2018) ont démontré les bénéfices de l'évaluation à l'âge de quatre mois pour, d'une part, identifier les facteurs de risque individuels susceptibles d'influencer la trajectoire motrice des patients avec malformation cardiaque et, d'autre part, établir des recommandations individualisées permettant de modifier cette trajectoire. Nous avons également montré qu'un dépistage systématique, par l'entremise de questionnaires parentaux, à l'âge de 12 mois permettait d'identifier les enfants qui présentent un risque accru de difficultés langagières. Par ailleurs, les travaux de nos collègues confirment qu'une évaluation standardisée à 24 mois s'avère efficace pour orienter les enfants vers des services d'orthophonie, lorsque leur développement langagier semble plus vulnérable, et pour prédire le développement des prérequis en mathématiques (Gaudet, Paquette, Bernard, et al., 2021). Ces travaux confirment également la nécessité de conduire une évaluation standardisée à l'âge de cinq ans pour dépister les premières difficultés attentionnelles et exécutives et, en conséquence, soutenir le fonctionnement social qui s'avère associé à ces dernières difficultés (Gaudet, Paquette, Doussau, et al., 2021). Cette évaluation devrait également permettre un premier dépistage des prérequis à la lecture et aux mathématiques en vue de l'entrée à l'école (Gaudet, Paquette, Bernard, et al., 2021). Ce même projet a permis d'objectiver les difficultés de motricité fine que nous observions qualitativement à l'âge de trois ans dans l'**article 5** (Bernard et al., 2020).

3. Considérations méthodologiques

3.1. Hétérogénéité de la population clinique étudiée

Les patients avec cardiopathie congénitale constituent une population très hétérogène. Sur le plan médical, il existe un large spectre de lésions cardiaques dont les caractéristiques anatomiques et hémodynamiques influencent la probabilité de survie de l'enfant tout d'abord, mais également la trajectoire chirurgicale, ainsi que la maturation cérébrale, le pronostic développemental et cognitif et la santé physique à long terme. Par ailleurs, certains facteurs génétiques et environnementaux additionnels peuvent influencer le phénotype cardiaque lui-même, la présence de comorbidités médicales et, à nouveau, le pronostic neurodéveloppemental. La recherche en neurosciences dans le domaine des cardiopathies congénitales ne peut faire abstraction de cette hétérogénéité qui, en fonction de la question de recherche, influence la manière dont est sélectionné l'échantillon expérimental. Par exemple, les études de certains de nos collaborateurs visant à évaluer les changements dans le métabolisme et la perfusion cérébrale à la suite de la chirurgie cardiaque requièrent des échantillons très homogènes, composés d'individus très semblables sur le plan des caractéristiques hémodynamiques de la lésion cardiaque (Dehaes et al., 2015). Dans l'**article 5**, dont l'objectif était de documenter l'impact du suivi développemental de la CINC sur le fonctionnement moteur, cognitif et langagier, nous avons recruté tous les patients bénéficiant de ce suivi, sans critères d'exclusion supplémentaires. Ainsi, notre échantillon était composé d'enfants présentant des malformations cardiaques très diverses, certains ayant subi une chirurgie correctrice en période néonatale et d'autres n'ayant été opérés qu'à l'âge d'un an. Nous avons également inclus les enfants présentant des conditions concomitantes, telles que la prématurité ou la présence d'une anomalie génétique non syndromique. Au contraire, les critères de sélection de l'échantillon expérimental de l'**article 2** s'avèrent légèrement différents. Au moment de bâtir de protocole de recherche, aucune

étude n'avait encore documenté le fonctionnement cérébral des patients avec malformation cardiaque. Le manque de données pour établir des hypothèses expérimentales précises quant aux conséquences de la cardiopathie sur le développement des réseaux cérébraux, nous a donc menés à prioriser la sélection d'un échantillon d'enfants partageant une histoire hémodynamique et chirurgicale commune. En plus d'exclure les enfants présentant des facteurs de risque additionnels, tels une naissance prématurée, un retard de croissance intra-utérine, un petit poids de naissance (< 2,5 kg) ou une anomalie génétique confirmée, nous avons donc pris la décision de sélectionner uniquement les enfants dont la malformation cardiaque avait été réparée avant l'âge de 3 mois. Ces critères d'exclusion stricts, particulièrement sur le plan de la lésion cardiaque, ont toutefois contribué à ralentir le recrutement des participants, limitant la taille de notre échantillon et réduisant la puissance statistique de nos analyses. Pour de prochaines études, il nous apparaît pertinent d'élargir des critères de sélection basés sur la nature de la cardiopathie, pour inclure tant les lésions biventriculaires dont la réparation cardiaque s'effectue en période néonatale, que les malformations univentriculaires impliquant plusieurs chirurgies palliatives. Obtenir un échantillon plus important et composé de lésions cardiaques diverses permettrait, d'une part, d'obtenir des résultats plus robustes sur le plan statistique et, d'autre part, d'examiner les similarités ou les différences de connectivité fonctionnelle qui pourraient exister entre diverses classes de cardiopathies ou caractéristiques anatomiques de la lésion cardiaque.

3.2. Apport de l'imagerie cérébrale fonctionnelle

Il est compréhensible que la grande majorité des études ayant examiné la structure et le fonctionnement du cerveau des enfants présentant une lésion cardiaque, ait utilisé des techniques de neuroimagerie basées sur l'IRM, dans la mesure où ces techniques ont la capacité de capturer les anomalies cérébrales affectant principalement les structures sous-corticales dans cette population (De

Asis-Cruz et al., 2018; McQuillen & Miller, 2010). Néanmoins, d'autres techniques d'imagerie apportent un éclairage clinique intéressant pour mieux comprendre le développement cérébral de notre population. Par exemple, en combinant des données d'IRM et d'électroencéphalographie, Birca et collaborateurs (2016) ont révélé que la présence de lésions cérébrales et d'une immaturité structurelle et microstructurelle de la matière blanche était associée à des altérations de la connectivité fonctionnelle chez les nouveau-nés avec malformation cardiaque. Il s'agit de la première étude ayant documenté un tel dysfonctionnement des réseaux neuronaux dans cette population.

Alors que la résolution spatiale de l'IRM permet de localiser précisément les lésions cérébrales ou de documenter la maturation des faisceaux de matière blanche, les coûts opérationnels qui lui sont reliés sont susceptibles de limiter la mise en place de certains devis expérimentaux. Dans l'**article 2**, nous avons utilisé la spectroscopie proche infrarouge pour investiguer les patrons de connectivité fonctionnelle des nourrissons ayant subi une chirurgie cardiaque correctrice. Comparativement à d'autres techniques de neuroimagerie, la spectroscopie proche infrarouge présente plusieurs avantages particulièrement intéressants pour l'étude des populations pédiatriques. Notamment, cette technique est silencieuse et relativement tolérante aux mouvements. Ceci facilite grandement l'acquisition de données chez les nourrissons et les enfants, puisqu'il est possible de présenter des stimuli auditifs durant l'expérimentation et qu'il n'est pas nécessaire d'immobiliser les participants qui peuvent, par exemple, être confortablement installés dans les bras d'un parent (Gervain et al., 2011). La spectroscopie proche infrarouge est également une technique relativement peu coûteuse, ce qui la rend potentiellement accessible à un plus grand nombre d'équipes de recherche et permet de développer des devis longitudinaux à moindres coûts dans le but de documenter les changements développementaux sur le plan du fonctionnement cérébral (Gervain et al., 2011). De ce fait, la

diversification des techniques et des analyses de neuroimagerie ne pourrait qu'être bénéfique pour la compréhension des complications neurodéveloppementales associées aux cardiopathies congénitales.

Par ailleurs, alors que l'imagerie structurelle parvient à révéler la présence d'anomalies sévères ou étendues, telles les lésions résultant des accidents vasculaires cérébraux, elle ne permet pas toujours de détecter les anomalies plus subtiles. Ceci est particulièrement vrai pour les nourrissons présentant une transposition des gros vaisseaux, dont le développement cérébral semble plus mature comparativement aux patients dont les lésions cardiaques sont plus sévères (Claessens et al., 2019). Rappelons également que des altérations de l'organisation structurelle et fonctionnelle des réseaux cérébraux ont été observées en l'absence de lésions cérébrales (De Asis-Cruz et al., 2018; Feldmann et al., 2020) et que, chez les nouveau-nés prématurés, l'imaturité cérébrale semble avoir davantage d'impact sur le développement que les lésions de la matière blanche (Chau et al., 2013). Les dysfonctions cérébrales observées chez les patients avec malformation cardiaque pourraient donc être davantage redevables à l'imaturité cérébrale, particulièrement sur le plan des circuits neuronaux et de la connectivité, qu'aux lésions cérébrales subies à la naissance et pendant la chirurgie cardiaque. À ce titre, il convient de souligner le potentiel de l'imagerie fonctionnelle pour révéler ces altérations développementales plus légères et, ainsi, mieux comprendre les difficultés cognitives rencontrées au quotidien (Peyvandi et al., 2019; Volpe, 2014).

3.3. Bénéfices du suivi développemental

Dans la discussion de l'**article 5**, nous évoquons la possibilité que les évaluations de recherche aient pu avoir été conduites à un trop jeune âge pour mettre en évidence plus robustement l'impact du suivi développemental de la CINC sur le fonctionnement cognitif, moteur et comportemental des enfants présentant une cardiopathie congénitale. En effet, il nous a semblé que certaines échelles, notamment les outils d'évaluation de la motricité fine, ne parvenaient pas à

objectiver les réelles difficultés observées par les examinateurs. Par exemple, les observations qualitatives effectuées par les ergothérapeutes lors de l'évaluation des habiletés de motricité fine ont révélé une instabilité des membres supérieurs à l'origine de tremblements distaux et de difficultés de coordination motrice. Qualitativement, les participants ont rencontré des difficultés lors de la complétion des tâches de dextérité manuelle, tel qu'en témoigne la présence de mouvements syncinétiques. Néanmoins, ces limitations se sont avérées peu détectables quantitativement à l'évaluation standardisée, dans la mesure où les temps d'exécution des tâches, principaux critères de cotation, s'inscrivaient dans les normes attendues pour l'âge. Ainsi, il n'est pas à exclure que le potentiel manque de sensibilité des outils d'évaluation à cet âge puisse avoir nui à la capacité de nos analyses à mettre en évidence l'impact potentiel du suivi systématique offert à la CINC. Les projets de recherche de nos équipes révèlent que ces difficultés de motricité fine deviennent davantage objectivables à l'âge de cinq ans, en ce sens que les enfants réalisent les tâches de dextérité manuelle significativement plus lentement que leurs pairs (Bernard et al., 2020). L'amélioration de la sensibilité des évaluations standardisées avec l'âge laisse envisager qu'il pourrait être plus facile de mettre en évidence les potentiels bénéfiques d'un suivi développemental chez les enfants plus âgés.

Par ailleurs, il est possible que les bénéfices du suivi systématique ne se manifestent pas sur le fonctionnement cognitif, moteur ou comportemental de l'enfant à cet âge, mais soient de nature différente. À ce titre, nos équipes ont organisé durant l'été 2021 un groupe de discussion avec quelques parents d'enfants suivis à la CINC, pour recueillir leurs ressentis par rapport à la prise en charge qui leur était offerte et collecter leurs recommandations en vue de l'amélioration des services. De façon unanime, les parents rapportent que la centralisation des services, la confirmation d'une prise en charge à long terme et la personnalisation des suivis aux besoins de l'enfant ont significativement contribué à diminuer leur niveau de stress. De plus, ils soulignent que la présence

d'une personne ressource (l'infirmière coordonnatrice) ayant une bonne connaissance de leur histoire et de celle de leur enfant et se montrant disponible pour répondre à leurs questions, a été d'un grand réconfort et constitue une force majeure de la prise en charge clinique. L'évaluation des bénéfices psychologiques d'une telle prise en charge clinique constitue une avenue de recherche intéressante dans la mesure où la santé mentale parentale a d'importantes conséquences sur le développement de l'enfant (Chang et al., 2020), ainsi que sur sa qualité de vie et celle de la famille (Ernst et al., 2018). Par le passé, McCusker et collaborateurs (2012) ont démontré les bénéfices d'un programme psychosocial sur la santé mentale maternelle et le fonctionnement familial d'une part et sur le développement cognitif et langagier de l'enfant d'autre part (McCusker et al., 2009, 2012). Pour de prochains projets de recherche visant à mettre en évidence les bénéfices d'un suivi développemental, il conviendrait donc d'adopter une perspective plus globale qui prendrait en considération tant le fonctionnement de l'enfant dans plusieurs sphères développementales, que le bien-être parental et le fonctionnement familial, et d'investiguer les interactions entre les différentes variables collectées.

4. Forces et limites de la thèse

4.1. Retombées cliniques concrètes

À notre sens, l'apport clinique de nos travaux de recherche constitue la principale force de cette thèse. Nos études empiriques s'inscrivent, en effet, dans une collaboration étroite entre l'équipe clinique de la CINC et les équipes de recherche. De fait, toutes les étapes d'élaboration des protocoles de recherche, qu'il s'agisse de nos travaux ou de ceux de nos collaborateurs, ont été menées en partenariat direct avec les professionnels de la CINC. Pour l'**article 5**, par exemple, les outils, la procédure et le calendrier d'évaluation ont été sélectionnés en consultation avec l'équipe clinique, et les évaluations multidisciplinaires de recherche ont été conduites par notre équipe, ainsi que par les

physiothérapeutes et ergothérapeutes de la CINC. Ainsi, les données des évaluations ont pu servir aux professionnels impliqués dans la prise en charge clinique de chacun des patients, en vue de la formulation de recommandations individualisées pour soutenir leur développement et leur orientation vers les services de remédiation les plus pertinents, le cas échéant. De manière générale, les données scientifiques collectées et les résultats de recherche obtenus sont régulièrement présentés à l'équipe soignante, de sorte que chaque professionnel peut participer à l'interprétation des résultats et que l'équipe de recherche bénéficie de l'expertise et des expériences de chacun. Cette étroite collaboration, en plus d'être une formidable opportunité d'apprentissage, a d'importantes retombées cliniques, en ce sens qu'elle apporte à l'équipe clinique les données permettant d'ajuster progressivement le protocole de suivi développemental initialement établi. Les résultats de l'**article 4** ont ainsi mené à deux adaptations majeures qu'il convient de mentionner. Tout d'abord, la faible valeur prédictive des résultats de l'évaluation conduite à 12 mois à l'aide des Échelles développementales de Bayley a mené à l'abandon de cette évaluation systématique dans le programme de suivi développement de la CINC. Les résultats de cet article ont également permis de préciser les critères d'admissibilité en orthophonie à la CINC. Considérant la capacité de l'échelle de communication gestuelle des Inventaires MacArthur-Bates à 12 mois pour prédire les futures habiletés de langage expressif et réceptif, ces critères ont été révisés pour accorder une importance particulière à cette échelle. En conséquence, les enfants obtenant des performances inférieures au 10^e rang centile à cette échelle étaient considérés à risque de retard langagier et se voyaient obtenir une référence vers une évaluation spécifique en orthophonie. Ces adaptations constituent un bel exemple des retombées concrètes auxquelles peuvent mener les données de recherche clinique, qui permettent une amélioration de la prise en charge et une réelle optimisation des ressources humaines et financières de notre système de santé.

4.2. Devis longitudinaux rétrospectifs

La force principale des **articles 3 et 4** réside dans le devis longitudinal utilisé. Tel que discuté précédemment, ces devis permettent de documenter des changements développementaux intra-individuels qu'il serait impossible de mettre en évidence avec des études transversales. Ces devis permettent également de révéler des relations statistiques entre des données précoces, tels des facteurs médicaux, l'acquisition de jalons développementaux ou des performances obtenues à des évaluations standardisées, et des variables d'intérêt collectées ultérieurement. Ensemble, ces renseignements facilitent l'identification de patients qui présenteraient certains facteurs de risque spécifiques et contribuent à la prévention des difficultés futures. La seconde force réside dans le fait que ces études se concentrent sur un domaine développemental précis, soit la motricité globale pour l'**article 3** et le langage pour l'**article 4**. Cette stratégie, particulièrement pertinente lorsque la quantité de données disponibles est limitée, permet d'adapter la méthode de recherche aux données probantes spécifiques aux compétences étudiées. Dans les analyses de régression conduites dans le cadre de l'**article 4**, nous avons ainsi pu cibler *a priori* certains facteurs cliniques et sociodémographiques préalablement associés aux habiletés langagières, ce qui, à notre sens, augmente la sensibilité des analyses statistiques lorsque les échantillons étudiés sont restreints. Il convient toutefois de mentionner que parmi les besoins de recherche actuels en neurocardiologie figurent des études de plus grande envergure, reposant sur des modèles statistiques plus complets et prenant en considération diverses dimensions du fonctionnement de l'enfant (Sanz et al., 2021). Ce type d'études, qui requiert généralement une approche multicentrique, permet d'obtenir une vision plus globale de la trajectoire neurodéveloppementale et psychoaffective de l'enfant et d'investiguer les interactions entre différents facteurs biologiques, médicaux et environnementaux.

En plus des limitations abordées plus en détail dans chacun de ces deux articles, certaines critiques spécifiques aux devis rétrospectifs peuvent être formulées. Notons, par exemple, que ces deux études utilisent les données des évaluations développementales des premiers patients référés à la CINC. Certains aspects du fonctionnement de cette clinique, notamment le calendrier des rendez-vous systématiques, les outils d'évaluation utilisés ou l'implication des différents professionnels en fonction de l'âge de l'enfant, sont susceptibles d'être modifiés à la lumière des données probantes fournies par la littérature scientifique et des ressources professionnelles disponibles. Par exemple, quelques mois après l'ouverture de la CINC, l'évaluation motrice initialement planifiée à l'âge de huit mois a été retirée du calendrier d'évaluation systématique en raison de son faible apport clinique. Dans l'**article 3**, il nous a donc été impossible de comparer le fonctionnement moteur des trois groupes de participants à cet âge, soit au moment où le programme d'intervention précoce à la CINC prenait fin. Par ailleurs, puisque les données de ces études ont été acquises dans un contexte clinique, nous avons peu de contrôle sur la quantité de données manquantes. De plus, les observations qualitatives effectuées par le professionnel de la santé, primordiales à la compréhension clinique et à l'élaboration de recommandations individualisées, sont difficiles à faire valoir dans le cadre d'une étude scientifique dont les résultats sont tributaires de la sensibilité des outils d'évaluation utilisés. Néanmoins, puisque la vocation de nos études est de bénéficier aux patients et aux cliniciens qui participent au suivi de ces enfants, les articles de la présente thèse ont été écrits en collaboration étroite avec les professionnels de la CINC, ce qui nous a permis d'inclure une description qualitative des principales difficultés rencontrées par les participants de nos échantillons et de nuancer les résultats quantitatifs obtenus lorsque ceux-ci ne reflétaient pas la réalité clinique.

4.3. Étude transversale

Plusieurs limites de l'**article 5** ont été abordées dans le manuscrit, notamment la taille d'échantillon limitée et le fait que les évaluateurs n'étaient pas aveugles au groupe d'appartenance des participants. D'autres critiques peuvent également être émises concernant la méthode de recherche employée. À l'instar des études de McCusker et collaborateurs (2009 et 2012), un essai randomisé contrôlé aurait constitué un devis de recherche idéal pour évaluer les potentiels bénéfiques d'un programme de suivi développemental. Néanmoins, la mise en place d'un tel devis soulève des enjeux éthiques importants, dans la mesure où cela aurait impliqué de ne pas offrir de services alors que la littérature documente des difficultés à long terme chez les patients avec cardiopathie congénitale et que des lignes directrices officielles recommandent la mise en place de tels programmes (Marino et al., 2012). L'utilisation d'un groupe contrôle historique, bien que susceptible d'engendrer certains biais, nous est apparue une solution valide pour limiter ces enjeux.

4.4. Étude de spectroscopie proche infrarouge

La principale force de cette étude réside dans la qualité des données de spectroscopie proche infrarouge acquises à notre laboratoire. Le taux d'exclusion des participants sur la base de la qualité des données est inférieur dans notre étude (environ 6 %) comparativement à d'autres recherches conduites en spectroscopie proche infrarouge sur des nourrissons d'âge similaire (30 % et 26 % dans d'autres études ; Kelsey, Farris, & Grossmann, 2021; Lisboa et al., 2020). Parmi les facteurs qui nous ont permis d'obtenir une telle qualité de données, soulignons les efforts déployés dans le cadre de ce projet pour la création d'un casque sur mesure favorisant le confort des nourrissons lors de l'enregistrement de spectroscopie proche infrarouge.

Par ailleurs, la méthode d'analyses utilisée pour mettre en évidence les différences de connectivité fonctionnelle entre les groupes, comporte certaines limitations qu'il convient de souligner. Puisque les analyses sont conduites sur chacun des points de la matrice de connectivité, la méthode appliquée pour corriger l'augmentation du taux d'erreur de type I, due à la multitude de tests statistiques effectués, est très sévère et réduit la sensibilité des analyses (Friston, Holmes, Poline, Price, & Frith, 1996). Des échantillons conséquents, composés de données très homogènes, sont nécessaires pour maintenir une puissance statistique suffisante pour ce type d'analyses. Des efforts sont actuellement fournis dans notre laboratoire pour appliquer différents types d'analyses, telles les analyses basées sur la théorie des graphes, afin de pouvoir documenter les caractéristiques topologiques des réseaux cérébraux, tout en tenant compte de la quantité de données à notre disposition. Enfin, soulignons que les deux groupes démontraient des différences significatives sur le plan du statut socioéconomique et que la proportion de garçons dans l'échantillon de nourrissons avec malformation cardiaque tendait à être supérieure. Considérant l'impact de ces facteurs sur le neurodéveloppement des enfants, nous recommandons de privilégier les méthodes d'appariement des participants pour de futures études.

5. Directions futures

Malgré certaines limites méthodologiques, la présente thèse contribue à la compréhension du neurodéveloppement des enfants présentant une cardiopathie congénitale et permet de soulever plusieurs hypothèses qui méritent une attention plus approfondie dans le futur. Plusieurs avenues de recherche intéressantes ont été mentionnées tout au long de la discussion.

Tout d'abord, rappelons que l'**article 2** de cette thèse s'inscrit dans un projet de recherche longitudinal, dans le cadre duquel des évaluations développementales ont été conduites à 24 et 42

mois et de nouvelles mesures du fonctionnement cérébral ont été acquises à 42 mois. Les prochaines étapes de cette étude permettront de documenter les changements s'opérant entre les âges de quatre mois et trois ans sur le plan du fonctionnement cérébral et d'explorer la relation entre les patrons de connectivité fonctionnelle à quatre mois et le neurodéveloppement ultérieur. Ultimement, l'objectif est de parvenir à identifier des marqueurs cérébraux précoces qui permettraient de prédire les retards développementaux et les difficultés futures sur le plan cognitif, socioaffectif et comportemental. Considérant les critiques formulées à l'égard de la composition et de la taille de l'échantillon expérimental de l'**article 2**, nous avons convenu d'élargir les critères de recrutement des participants à l'âge de 42 mois et, ainsi, d'ajouter une comparaison transversale au devis de recherche initialement établi.

Parmi les avenues de recherche futures, il nous semble pertinent de conduire des études de plus grandes envergures, en comparant la population des enfants avec cardiopathie congénitale à d'autres populations présentant des conditions médicales affectant le développement cérébral, tels la prématurité, l'épilepsie, les accidents vasculaires cérébraux périnataux ou les anomalies génétiques. Alors que les atteintes neurodéveloppementales observées chez les enfants présentant une malformation cardiaque sont fréquemment associées à celles documentées chez les enfants prématurés, considérant les mécanismes neuropathologiques communs entre ces deux conditions, peu d'études ont directement examiné les résultats obtenus dans des cohortes simultanées. Récemment, une étude a comparé les cartes de probabilité du volume et de la localisation des lésions de la matière blanche, obtenues chez les nouveau-nés avec cardiopathie congénitale et ceux nés prématurément, apportant un éclairage clinique intéressant pour préciser les mécanismes pathologiques à l'origine de ces anomalies cérébrales (Guo et al., 2019). La comparaison directe des données obtenues dans plusieurs populations cliniques, permettrait de différencier les mécanismes d'action partagés entre les

conditions et les mécanismes spécifiques à la cardiopathie congénitale (Sanz et al., 2021). Dans le même ordre d'idées, l'utilisation de modèles théoriques empruntés à d'autres champs de recherche, telle l'étude des conséquences des lésions cérébrales d'origine traumatiques (Anderson & Ylvisaker, 2010), pourrait contribuer à une meilleure compréhension de la trajectoire développementale des enfants avec malformation cardiaque.

Enfin, il convient de souligner à nouveau la pertinence d'adopter une approche développementale et globale, tenant compte de diverses variables collectées chez les parents (par exemple, le stress parental, les stratégies d'adaptation mises en place, le fonctionnement familial, etc.), de mesures variées du fonctionnement de l'enfant (par exemple, la qualité de vie, les compétences sociales, le fonctionnement à l'école ou à la garderie, etc.) et de facteurs biologiques, environnementaux ou sociodémographiques (par exemple, le sexe biologique de l'enfant, l'appartenance à un groupe racisé, le statut socioéconomique familial, le quartier de résidence, etc.). Ce type d'approches contribuerait à la prévention des complications non cardiaques en identifiant des facteurs susceptibles d'influencer le développement de l'enfant et en explorant les interactions existantes entre toutes ces variables. En combinant les données de questionnaires parentaux et d'évaluations standardisées, Gaudet et collaborateurs ont récemment confirmé le bénéfice d'une telle approche en révélant la contribution multiple de la cognition sociale, des habiletés langagières et des fonctions exécutives sur le fonctionnement social des enfants avec malformation cardiaque âgés de cinq ans (Gaudet, Paquette, Doussau, et al., 2021). S'inscrivant dans cette approche développementale et faisant suite au travail initié avec l'**article 5**, d'autres recherches sont également en cours dans notre laboratoire afin d'évaluer les impacts du programme de suivi développemental de la CINC sur la trajectoire développementale des enfants d'âge scolaire.

Conclusion générale

Dans l'ensemble, cette thèse contribue aux efforts actuellement déployés dans notre champ de recherche clinique. D'une part, nous avons montré que les altérations des patrons de connectivité fonctionnelle, documentées par d'autres groupes de recherche en période néonatale, semblent persister après la chirurgie cardiaque réparatrice. Nos données de neuroimagerie nous ont également permis de formuler plusieurs hypothèses intéressantes au sujet du développement cérébral fonctionnel de ces patients. D'autre part, nos travaux permettent de mieux comprendre le développement de la motricité et du langage chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale complexe, au cours des périodes où d'importantes étapes développementales sont acquises. À ce titre, l'apport clinique de cette thèse nous apparaît significatif dans la mesure où nous fournissons des pistes concrètes pour une meilleure prévention des difficultés motrices et langagières dans cette population. Enfin, nos travaux suggèrent que la participation à un programme de suivi systématique pourrait permettre de favoriser le développement de certaines compétences cognitives. De manière générale, cette thèse souligne la nécessité d'offrir aux patients présentant une cardiopathie congénitale un suivi développemental standardisé, composé d'évaluations et de dépistages systématiques, permettant d'identifier rapidement les facteurs de risque individuels et, ainsi, d'améliorer le fonctionnement cognitif, comportemental et socioaffectif de ces enfants.

Bibliographie

- Abda, A., Bolduc, M.-E., Tsimicalis, A., Rennick, J., Vatcher, D., & Brossard-Racine, M. (2019). Psychosocial Outcomes of Children and Adolescents With Severe Congenital Heart Defect: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pediatric Psychology, 44*(4), 463–477. <https://doi.org/10.1093/JPEPSY/JSY085>
- Acton, B. V, Biggs, W. S. G., Creighton, D. E., Penner, K. A. H., Switzer, H. N., Petrie Thomas, J. H., ... Robertson, C. M. T. (2011). Overestimating Neurodevelopment Using the Bayley-III After Early Complex Cardiac Surgery. *Pediatrics, 128*(4), 794–800. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0331>
- Acton, B. V, Biggs, W. S. G., Creighton, D. E., Penner, K. a H., Switzer, H. N., Thomas, J. H. P., ... Robertson, C. M. T. (2011). Overestimating Neurodevelopment Using the Bayley-III After Early Complex Cardiac Surgery. *Pediatrics, 128*(4), 794-e800. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0331>
- Agence de la santé publique du Canada. (2013). Les anomalies congénitales au Canada 2013 : Rapport de surveillance sur la santé périnatale. Ottawa, ON.
- Akbar Ladak, L., Sultan Hasan, B., Gullick, J., & Gallagher, R. (2019). Health-related quality of life in congenital heart disease surgery in children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Archive of Disease in Childhood Dis Child, 104*, 340–347. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313653>
- American Academy of Pediatrics. (2006). Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics, 118*(4), 405–420. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1231>
- Anderson, V., Spencer-Smith, M., Coleman, L., Anderson, P., Williams, J., Greenham, M., ...

- Jacobs, R. (2010). Children's executive functions: Are they poorer after very early brain insult. *Neuropsychologia*, 48(7), 2041–2050. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.025>
- Anderson, V., & Ylvisaker, M. (2010). Executive function and the frontal lobes: Themes for child development, brain insult and rehabilitation. *Developmental Neurorehabilitation*, 12(5), 253–254. <https://doi.org/10.3109/17518420903086899>
- Andropoulos, D. B., Hunter, J. V., Nelson, D. P., Stayer, S. A., Stark, A. R., McKenzie, E. D., ... Fraser, C. D. (2010). Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring | Elsevier Enhanced Reader. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139(3), 543–556. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.08.022>
- Back, S. A., & Miller, S. P. (2014). Brain injury in premature neonates: A primary cerebral dysmaturational disorder? *Annals of Neurology*, 75(4), 469–486. <https://doi.org/10.1002/ANA.24132>
- Bellinger, D. C. (2008). Are children with congenital cardiac malformations at increased risk of deficits in social cognition? *Cardiology in the Young*, 18(1), 3–9. <https://doi.org/10.1017/S104795110700176X>
- Bellinger, D. C., Bernstein, J. H., Kirkwood, M. W., Rappaport, L. A., & Newburger, J. W. (2003). Visual-spatial skills in children after open-heart surgery. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 24(3), 169–179. <https://doi.org/10.1097/00004703-200306000-00007>
- Bellinger, D. C., Jonas, R. A., Rappaport, L. A., Wypij, D., Wernovsky, G., Kuban, K. C. K., ... Newburger, J. W. (1995). Developmental and Neurologic Status of Children after Heart Surgery with Hypothermic Circulatory Arrest or Low-Flow Cardiopulmonary Bypass. *The New England Journal of Medicine*, 332(9), 549–555.

<https://doi.org/10.1056/nejm199503023320901>

Bellinger, D. C., & Newburger, J. W. (2010). Neuropsychological, psychosocial, and quality-of-life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology*, 29(2), 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2010.06.007>

Bellinger, D. C., Newburger, J. W., Wypij, D., Kuban, K. C. K., Adre, J., & Rappaport, L. A. (2009). Behaviour at eight years in children with surgically corrected transposition: The Boston Circulatory Arrest Trial, (December 2008), 86–97. <https://doi.org/10.1017/S1047951108003454>

Bellinger, D. C., Wypij, D., Rappaport, L. A., Jonas, R. A., Wernovsky, G., & Newburger, J. W. (2003). Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: The Boston Circulatory Arrest Trial, 126(5), 11–13. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00711-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00711-6)

Bellinger, D. C., Wypij, D., Rivkin, M. J., Demaso, D. R., Robertson, R. L., Dunbar-masterson, C., ... Newburger, J. W. (2011). Adolescents With d-Transposition of the Great Arteries Corrected With the Arterial Switch Procedure Neuropsychological Assessment and Structural Brain Imaging, 124, 1361–1370. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026963>

Bernard, C., Gagnon, K., Gaudet, I., Doussau, A., Pinchefsky, E., Beaulieu-Genest, L., ... Simard, M.-N. (2020). Motor development in 5-year-old children born with congenital heartd isease. In *CNOC 9th annual session*. Houston, TX.

Bevilacqua, F., Morini, F., Ragni, B., Braguglia, A., Gentile, S., Zaccara, A., ... Aite, L. (2021). Pediatric medical traumatic stress (PMTS) in parents of newborns with a congenital anomaly requiring surgery at birth. *Journal of Pediatric Surgery*, 56, 471–475. <https://doi.org/10.1016/J.JPESURG.2020.07.030>

- Birca, A., Vakorin, V. A., Porayette, P., Madathil, S., Chau, V., Seed, M., ... Hahn, C. D. (2016). Interplay of brain structure and function in neonatal congenital heart disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 3(9), 708–722. <https://doi.org/10.1002/acn3.336>
- Blair, C. (2002). School readiness: Integrating cognition and emotion in a neurobiological conceptualization of children's functioning at school entry. *American Psychologist*, 57(2), 111–127. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.57.2.111>
- Block, A. J., McQuillen, P. S., Chau, V., Glass, H., Poskitt, K. J., Barkovich, A. J., ... Miller, S. P. (2010). Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease | Elsevier Enhanced Reader. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 140(3), 550–557. Retrieved from <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0022522310003302?token=45279B867309F13E979472276C5D401E7943ACA17C5DE2A37A0CE6801FBBCC27C2531D6F7668653D5A829AE3EE61AD8F&originRegion=us-east-1&originCreation=20210616183805>
- Bolduc, M.-È., Lambert, H., Ganeshamoorthy, S., & Brossard-Racine, M. (2019). Structural brain abnormalities in adolescents and young adults with congenital heart defect: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 60, 1209–1224. <https://doi.org/10.1111/DMCN.13975>
- Botto, L. D., Lynberg, M. C., & Erickson, J. D. (2001). Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology*, 12(5), 485–490. <https://doi.org/10.1097/00001648-200109000-00004>
- Brosig, C. L., Bear, L., Allen, S., Simpson, P., Zhang, L., Frommelt, M., & Mussatto, K. A. (2018). Neurodevelopmental outcomes at 2 and 4 years in children with congenital heart disease. *Congenital Heart Disease*, 13(5), 700–705. <https://doi.org/10.1111/chd.12632>

- Brosig, C. L., Butcher, J., Butler, S., Ilardi, D. L., Sananes, R., Sanz, J. H., ... Ware, J. (2014). Monitoring developmental risk and promoting success for children with congenital heart disease: Recommendations for cardiac neurodevelopmental follow-up programs. *Clinical Practice in Pediatric Psychology*, 2(2), 153–165. <https://doi.org/10.1037/cpp0000058>
- Brosig, C. L., Butcher, J., Ilardi, D. L., Sananes, R., Sanz, J. H., Sood, E., ... Ware, J. (2014). Supporting Development in Children With Congenital Heart Disease. *Circulation*, 130(20). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.010064>
- Brosig, C. L., Mussatto, K. A., Kuhn, E. M., & Tweddell, J. S. (2007). Neurodevelopmental Outcome in Preschool Survivors of Complex Congenital Heart Disease: Implications for Clinical Practice. *Journal of Pediatric Health Care*, 21(1), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2006.03.008>
- Brosig, C. L., Olude, O., Hoffmann, R. G., Bear, L., Chin, A., Dasgupta, M., & Mussatto, K. (2011). Implementation of a routine developmental follow-up program for children with congenital heart disease: Early results. *Congenital Heart Disease*, 6(5), 451–460. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2011.00546.x>
- Brosig, C. L., Yang, K., Hoffmann, R. G., Dasgupta, M., & Mussatto, K. (2014). The Role of Psychology in a Pediatric Outpatient Cardiology Setting: Preliminary Results from a New Clinical Program. *The Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 21, 337–346. <https://doi.org/10.1007/s10880-014-9404-5>
- Brossard-Racine, M., Du Plessis, A. J., Vezina, G., Robertson, R., Bulas, D., Evangelou, I. E., ... Limperopoulos, C. (2014). Prevalence and spectrum of in utero structural brain abnormalities in fetuses with complex congenital heart disease. *American Journal of Neuroradiology*, 35(8), 1593–1599. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3903>

- Brossard-Racine, M., Du Plessis, A., Vezina, G., Robertson, R., Donofrio, M., Tworetzky, W., & Limperopoulos, C. (2016). Brain injury in neonates with complex congenital heart disease: What is the predictive value of MRI in the fetal period? *American Journal of Neuroradiology*, *37*(7), 1338–1346. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4716>
- Brydges, C. R., Landes, J. K., Reid, C. L., Campbell, C., French, N., & Anderson, M. (2018). Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: a meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *60*, 452–468. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13685>
- Bucholz, E. M., Sleeper, L. A., Goldberg, C. S., Pasquali, S. K., Anderson, B. R., Gaynor, J. W., ... Newburger, J. W. (2020). Socioeconomic Status and Long-term Outcomes in Single Ventricle Heart Disease. *Pediatrics*, *146*(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1240>
- Bucholz, E. M., Sleeper, L. A., Sananes, R., Brosig, C. L., Goldberg, C. S., Pasquali, S. K., & Newburger, J. W. (2021). Trajectories in Neurodevelopmental, Health-Related Quality of Life, and Functional Status Outcomes by Socioeconomic Status and Maternal Education in Children with Single Ventricle Heart Disease. *Journal of Pediatrics*, *229*, 289-293.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.09.066>
- Bull, R., Espy, K. A., & Wiebe, S. A. (2008). Short-Term Memory, Working Memory, and Executive Functioning in Preschoolers: Longitudinal Predictors of Mathematical Achievement at Age 7 Years. *Developmental Neuropsychology*, *33*(3), 205–228. <https://doi.org/10.1080/87565640801982312>
- Cabral, M. D. I., Liu, S., & Soares, N. (2020). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. *Translational Pediatrics*, *9*(Suppl 1), S104–S113. <https://doi.org/10.21037/TP.2019.09.08>

- Calderon, J., Bellinger, D. C., Hartigan, C., Lord, A., Stopp, C., Wypij, D., & Newburger, J. W. (2019). Improving neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: Protocol for a randomised controlled trial of working memory training. *BMJ Open*, *9*(2), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023304>
- Calderon, J., Bellinger, D. C., & Newburger, J. W. (2019). Autism and Congenital Heart Disease: Evidence and Unresolved Questions. *Pediatrics*, *144*(5). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2019-2752>
- Calderon, J., Bonnet, D., Pinabiaux, C., Jambaqué, I., & Angeard, N. (2013). Use of early remedial services in children with transposition of the great arteries. *The Journal of Pediatrics*, *163*, 1105–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.04.065>
- Calderon, J., Jambaqué, I., Bonnet, D., & Angeard, N. (2014). Developmental Neuropsychology Executive Functions Development in 5-to 7-Year-Old Children With Transposition of the Great Arteries: A Longitudinal Study. *Developmental Neuropsychology*, *39*(5), 365–34. <https://doi.org/10.1080/87565641.2014.916709>
- Cantwell-Bartl, A. M., & Tibballs, J. (2013). Psychosocial experiences of parents of infants with hypoplastic left heart syndrome in the PICU. *Pediatric Critical Care Medicine*, *14*(9), 869–875. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31829b1a88>
- Cao, M., Huang, H., & He, Y. (2017). Developmental Connectomics from Infancy through Early Childhood. *Trends in Neurosciences*, *40*(8), 494–506. <https://doi.org/10.1016/j.ins.2017.06.003>
- Carmichael, S. L., Shaw, G. M., Yang, W., Abrams, B., & Lammer, E. J. (2007). Maternal Stressful Life Events and Risks of Birth Defects. *Epidemiology*, *18*(3), 356–361. <https://doi.org/10.1097/01.EDE.0000259986.85239.87>

- Cassidy, A. R., Ilardi, D., Bowen, S. R., Hampton, L. E., Heinrich, K. P., Loman, M. M., ... Wolfe, K. R. (2018). Congenital heart disease: A primer for the pediatric neuropsychologist. *Child Neuropsychology*, 24(7), 859–902. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1373758>
- Cassidy, A. R., Rofeberg, V., Wypij, D., Bellinger, D. C., & Newburger, J. W. (2020). Socioeconomic status and neurodevelopmental outcome from infancy to adolescence among individuals with dextro-transposition of the great arteries. In *9th Annual Scientific Sessions of the Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative*.
- Cassidy, A. R., White, M. T., DeMaso, D. R., Newburger, J. W., & Bellinger, D. C. (2015). Executive function in children and adolescents with critical cyanotic congenital heart disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 20, 34–49. <https://doi.org/10.1017/s1355617714001027>
- Cassidy, A. R., White, M. T., DeMaso, D. R., Newburger, J. W., & Bellinger, D. C. (2016). Processing speed, executive function, and academic achievement in children with dextro-transposition of the great arteries: Testing a longitudinal developmental cascade model. *Neuropsychology*, 30(7), 874–885. <https://doi.org/10.1037/NEU0000289>
- Chang, L.-Y., Chiu, S.-N., Wang, C.-C., Weng, W.-C., & Chang, H.-Y. (2020). Parenting stress mediates the association between cyanotic congenital heart disease and internalising problems in children and adolescents. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 19(4), 301–309. <https://doi.org/10.1177/1474515119881871>
- Chau, V., Synnes, A., Grunau, R. E., Poskitt, K. J., Brant, R., & Miller, S. P. (2013). Abnormal brain maturation in preterm neonates associated with adverse developmental outcomes. *Neurology*, 81(24), 2082–2089. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000437298.43688.b9>
- Cheatham, S. L., Carey, H., Chisolm, J. L., & Heathcock, J. C. (2015). Early Results of

- Neurodevelopment Following Hybrid Stage I for Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatric Cardiology*, 36, 685–691. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-1065-5>
- Chorna, O., Baldwin, S. H., Neumaier, J., Gogliotti, S., Powers, D., Mouvery, A., ... Maitre, N. L. (2016). Feasibility of a Team Approach to Complex Congenital Heart Defect Neurodevelopmental Follow-Up: Early Experience of a Combined Cardiology/Neonatal Intensive Care Unit Follow-Up Program. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 9, 432–440. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002614>
- Claessens, N. H. P., Breur, J. M. P. J., Groenendaal, F., Wösten-van Asperen, R. M., Stegeman, R., Haas, F., ... Benders, M. J. N. L. (2019). Brain microstructural development in neonates with critical congenital heart disease: An atlas-based diffusion tensor imaging study. *NeuroImage: Clinical*, 21, 101672. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101672>
- Claessens, N. H. P., Moeskops, P., Buchmann, A., Latal, B., Knirsch, W., Scheer, I., ... Von Rhein, M. (2016). Delayed cortical gray matter development in neonates with severe congenital heart disease. *Pediatric Research*, 80(5), 668–674. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.145>
- Clancy, R. R., Mcgaurn, S. A., Wernovsky, G., Spray, T. L., Norwood, W. I., Jacobs, M. L., ... Goin, J. E. (2000). Preoperative Risk-of-Death Prediction Model in Heart Surgery with Deep Hypothermic Circulatory Arrest in the Neonate. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 119(2), 347–357. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(00\)70191-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(00)70191-7)
- Clark, C. A. C., Pritchard, V. E., & Woodward, L. J. (2010). Preschool Executive Functioning Abilities Predict Early Mathematics Achievement. *Developmental Psychology*, 46(5), 1176–1191. <https://doi.org/10.1037/a0019672>
- Clouchoux, C., Plessis, A. J., Bouyssi-Kober, M., Tworetzky, W., McElhinney, D. B., Brown, D. W., ... Limperopoulos, C. (2013). Delayed Cortical Development in Fetuses with Complex

Congenital Heart Disease. *Cerebral Cortex*, 23, 2932–2943.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhs281>

Dagenais, L., Materassi, M., Desnous, B., Vinay, M.-C., Doussau, A., Sabeh, P., ... Birca, A.

(2018). Superior Performance in Prone in Infants With Congenital Heart Disease Predicts an Earlier Onset of Walking. *Journal of Child Neurology*, 33(14), 894–900.

<https://doi.org/10.1177/0883073818798194>

Davey, B., Sinha, R., Lee, J. H., Gauthier, M., & Flores, G. (2020). Social determinants of health and outcomes for children and adults with congenital heart disease: a systematic review.

Pediatric Research, 89(2), 275–294. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01196-6>

De Asis-Cruz, J., Donofrio, M. T., Vezina, G., & Limperopoulos, C. (2018). Aberrant brain functional connectivity in newborns with congenital heart disease before cardiac surgery.

NeuroImage: Clinical, 17(June), 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.020>

Dehaes, M., Cheng, H. H., Buckley, E. M., Lin, P.-Y., Ferradal, S., Williams, K., ... Ellen Grant, P. (2015). Perioperative cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in neonates with single-ventricle physiology. *Biomedical Optics Express*, 6(12), 4749–4767.

<https://doi.org/10.1364/BOE.6.004749>

Demaso, D. R., Calderon, J., Taylor, G. A., Holland, J. E., Stopp, C., White, M. T., ... Newburger,

J. W. (2017). Psychiatric Disorders in Adolescents With Single Ventricle Congenital Heart Disease. *PEDIATRICS*, 139(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2241>

DeMaso, D. R., Calderon, J., Taylor, G. A., Holland, J. E., Stopp, C., White, M. T., ... Newburger,

J. W. (2017). Psychiatric Disorders in Adolescents With Single Ventricle Congenital Heart Disease. *Pediatrics*, 139(3), e20162241. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2241>

Deoni, S. C. L., Mercure, E., Blasi, A., Gasston, D., Thomson, A., Johnson, M., ... Murphy, D. G.

- M. (2011). Mapping Infant Brain Myelination with Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience*, 31(2), 784–791. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2106-10.2011>
- Desnous, B., Lenoir, M., Doussau, A., Marandyuk, B., Beaulieu-Genest, L., Poirier, N., ... Birca, A. (2019). Epilepsy and seizures in children with congenital heart disease: A prospective study. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 64, 50–53. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.11.011>
- Dimitropoulos, A., McQuillen, P. S., Sethi, V., Moosa, A., Chau, V., Xu, D., ... Miller, S. P. (2013). Brain injury and development in newborns with critical congenital heart disease. *Neurology*, 81, 241–248. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E31829BFDCF>
- Dolk, H., McCullough, N., Callaghan, S., Casey, F., Craig, B., Given, J., ... Dabir, T. (2020). Risk factors for congenital heart disease: The Baby Hearts Study, a population-based case-control study. *PLOS ONE*, 15(2), e0227908. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0227908>
- Donofrio, M. T., & Massaro, A. N. (2010). Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome. *International Journal of Pediatrics*, 2010, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2010/359390>
- Ehrler, M., Latal, B., Kretschmar, O., von Rhein, M., & O’Gorman Tuura, R. (2020). Altered frontal white matter microstructure is associated with working memory impairments in adolescents with congenital heart disease: A diffusion tensor imaging study. *NeuroImage: Clinical*, 25, 1021–1023. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102123>
- Ernst, M. M., Marino, B. S., Cassidy, A., Piazza-Waggoner, C., Franklin, R. C., Brown, K., & Wray, J. (2018). Biopsychosocial Predictors of Quality of Life Outcomes in Pediatric Congenital Heart Disease. *Pediatric Cardiology*, 39(1), 79–88. <https://doi.org/10.1007/S00246-017-1730-6/TABLES/3>

- EUROCAT. (2020). Prevalence rates for congenital anomalies in Europe between 2011 and 2018. Retrieved November 30, 2020, from https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
- Feldmann, M., Guo, T., Miller, S. P., Knirsch, W., Kottke, R., Hagmann, C., ... Jakab, A. (2020). Delayed maturation of the structural brain connectome in neonates with congenital heart disease. *Brain Communications*, 2(2), 1–15. <https://doi.org/10.1093/braincomms/cfaa209>
- Ferry, P. C. (1990). Neurologic Sequelae of Cardiac Surgery in Children. *The American Journal of Diseases of Children*, 144(3), 369–373. <https://doi.org/doi:10.1001/archpedi.1990.02150270119040>
- Friston, K. J., Holmes, A., Poline, J. B., Price, C. J., & Frith, C. D. (1996). Detecting Activations in PET and fMRI: Levels of Inference and Power. *NeuroImage*, 4(3), 223–235. <https://doi.org/10.1006/NIMG.1996.0074>
- Fteropoulli, T., Stygall, J., Cullen, S., Deanfield, J., & Newman, S. P. (2013). Quality of life of adult congenital heart disease patients: a systematic review of the literature. *Cardiology in the Young*, 23, 473–485. <https://doi.org/10.1017/S1047951112002351>
- Gallagher, A., Dagenais, L., Doussau, A., Décarie, J.-C., Materassi, M., Gagnon, K., ... Carmant, L. (2017). Significant motor improvement in an infant with congenital heart disease and a rolandic stroke: The impact of early intervention. *Developmental Neurorehabilitation*, 20(3), 165–168. <https://doi.org/10.3109/17518423.2015.1132280>
- Gaudet, I., Paquette, N., Bernard, C., Doussau, A., Harvey, J., Beaulieu-Genest, L., ... Gallagher, A. (2021). Neurodevelopmental Outcome of Children With Congenital Heart Disease: A Cohort Study From Infancy to Preschool Age. *The Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.042>

- Gaudet, I., Paquette, N., Doussau, A., Poirier, N. C., Simard, M.-N., Beauchamp, M., & Gallagher, A. (2021). Social cognition and competence in preschoolers with congenital heart disease. In *CNOC 10th annual session*.
- Gaynor, J. W., Gerdes, M., Zackai, E. H., Bernbaum, J., Wernovsky, G., Clancy, R. R., ... Jarvik, G. P. (2003). Apolipoprotein E genotype and neurodevelopmental sequelae of infant cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *126*(6), 1736–1745.
[https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)01188-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(03)01188-7)
- Gaynor, J. W., Jarvik, G. P., Bernbaum, J., Gerdes, M., Wernovsky, G., Burnham, N. B., ... Clancy, R. R. (2006). The relationship of postoperative electrographic seizures to neurodevelopmental outcome at 1 year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *131*(1), 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.08.062>
- Gaynor, J. W., Kim, D. S., Arrington, C. B., Atz, A. M., Bellinger, D. C., Burt, A. A., ... Russell, M. W. (2014). Validation of association of the apolipoprotein e ϵ 2 allele with neurodevelopmental dysfunction after cardiac surgery in neonates and infants. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *148*(6), 2560–2568.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.07.052>
- Gaynor, J. W., Stopp, C., Wypij, D., Andropoulos, D. B., & Atallah, J. (2015). Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Surgery in Infancy, *135*(5).
- Gerstle, M., Beebe, D. W., Drotar, D., Cassidy, A., & Marino, B. S. (2016). Executive functioning and school performance among pediatric survivors of complex congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*, *173*, 154–159.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.028>
- Gervain, J., Mehler, J., Werker, J. F., Nelson, C. A., Csibra, G., Lloyd-Fox, S., ... Aslin, R. N.

- (2011). Near-infrared spectroscopy: A report from the McDonnell infant methodology consortium. *Developmental Cognitive Neuroscience, 1*(1), 22–46.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.07.004>
- Grieve, P. G., Isler, J. R., Izraelit, A., Peterson, B. S., Fifer, W. P., Myers, M. M., & Stark, R. I. (2008). EEG Functional Connectivity in Term Age Extremely Low Birth Weight Infants. *Clinical Neurophysiology, 119*(12), 2712–2720.
<https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2008.09.020>
- Gunn, J. K., Beca, J., Hunt, R. W., Olischar, M., & Shekerdeman, L. S. (2012). Perioperative amplitude-integrated EEG and neurodevelopment in infants with congenital heart disease. *Intensive Care Medicine, 38*(9), 1539–1547. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2608-y>
- Guo, T., Chau, V., Peyvandi, S., Latal, B., McQuillen, P. S., Knirsch, W., ... Miller, S. P. (2019). White Matter Injury in Term Neonates with Congenital Heart Diseases: Topology & Comparison with Preterm Newborns. *NeuroImage, 185*, 742–749.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2018.06.004>
- Hagmann, C., Singer, J., Latal, B., Knirsch, W., & Makki, M. (2016). Regional Microstructural and Volumetric Magnetic Resonance Imaging (MRI) Abnormalities in the Corpus Callosum of Neonates With Congenital Heart Defect Undergoing Cardiac Surgery: *Journal of Child Neurology, 31*(3), 300–308. <https://doi.org/10.1177/0883073815591214>
- Hagmann, P., Sporns, O., Madan, N., Cammoun, L., Pienaar, R., Wedeen, V., ... Grant, P. (2010). White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *PNAS, 107*(44), 19067–19072. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009073107>
- Hagmann, Patric, Grant, P. E., & Fair, D. A. (2012). MR connectomics: a conceptual framework for studying the developing brain. *Frontiers in Systems Neuroscience, 6*(43).

<https://doi.org/10.3389/FNSYS.2012.00043>

He, L., & Parikh, N. A. (2015). Aberrant Executive and Frontoparietal Functional Connectivity in Very Preterm Infants with Diffuse White Matter Abnormalities. *Pediatric Neurology*, *53*, 330–337. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.001>

Helfricht, S., Latal, B., Fischer, J. E., Tomaske, M., & Landolt, M. A. (2008). Surgery-related posttraumatic stress disorder in parents of children undergoing cardiopulmonary bypass surgery: A prospective cohort study. *Pediatric Critical Care Medicine*, *9*(2), 217–223. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318166eec3>

Hoff, G. E. A.-J., Van Den Heuvel, M., Benders, M. J. N. L., Kersbergen, K. J., & de Vries, L. S. (2013). On development of functional brain connectivity in the young brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*(650). <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2013.00650>

Hoffman, J. I. (2019). Epidemiology of congenital heart disease: etiology, pathogenesis, and incidence. In S. Yagel, N. H. Silverman, & U. Gembruch (Eds.), *Fetal cardiology: Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis, and Perinatal Management of Cardiac Diseases, Third edition* (pp. 78–85). Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group. <https://doi.org/10.3109/9781439807989.008>

Hoffman, J. I. E., & Kaplan, S. (2002). The Incidence of Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *39*(12), 1890–1900. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01886-7)

Holm, I., Fredriksen, P. M., Fosdahl, M. A., & Olstad, M. (2007). Impaired Motor Competence in School-aged Children With Complex Congenital Heart Disease. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, *161*(10), 8–10.

Homae, F., Watanabe, H., Otobe, T., Nakano, T., Go, T., Konishi, Y., & Taga, G. (2010).

- Development of Global Cortical Networks in Early Infancy. *The Journal of Neuroscience*, 30(14), 4877–4882. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5618-09.2010>
- Homsy, J., Zaidi, S., Shen, Y., Ware, J. S., Samocha, K. E., Karczewski, K. J., ... Chung, W. K. (2015). De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science*, 350(6265), 1262–1266. <https://doi.org/10.1126/science.aac9396>
- Hottinger, S. J., Liamlahi, R., Feldmann, M., Knirsch, W., Latal, B., & Hagmann, C. F. (2020). Postoperative improvement of brain maturation in infants with congenital heart disease. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. <https://doi.org/10.1053/j.semtevs.2020.11.029>
- Hövels-Gürich, H. H., Bauer, S. B., Schnitker, R., Hinckeldey, K. W., Messmer, B. J., & Seghaye, M.-C. (2008). Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 12, 378–386. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.10.004>
- Hövels-Gürich, H. H., Konrad, K., Wiesner, M., Minkenber, R., Herpertz-Dahlmann, B., Messmer, B. J., & von Bernuth, G. (2002). Long term behavioural outcome after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Archives of Disease in Childhood*, 87, 506–511.
- Hövels-Gürich, H. H., Seghaye, M. C., Schnitker, R., Wiesner, M., Huber, W., Minkenber, R., ... Von Bernuth, G. (2002). Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 124(3), 448–458. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.122307>
- Ilardi, D., Sanz, J. H., Cassidy, A. R., Sananes, R., Rollins, C. K., Shade, C. U., ... Bellinger, D. C. (2020). Neurodevelopmental evaluation for school-age children with congenital heart disease:

- recommendations from the cardiac neurodevelopmental outcome collaborative. *Cardiology in the Young*, 30(11), 1623–1636. <https://doi.org/10.1017/S1047951120003546>
- Ionescu-Ittu, R., Marelli, A. J., Mackie, A. S., & Pilote, L. (2009). Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: Time trend analysis in Quebec, Canada. *BMJ*, 338(7705), b1673. <https://doi.org/10.1136/bmj.b1673>
- Irvine, B., Luo, W., & León, J. A. (2015). *Congenital Anomalies in Canada 2013: A Perinatal Health Surveillance Report by the Public Health Agency of Canada's Canadian Perinatal Surveillance System*. Ottawa, ON. Retrieved from <http://publications.gc.ca>
- Iverson, J. M., & Goldin-Meadow, S. (2005). Gesture Paves the Way for Language Development. *Psychological Science*, 16, 367–371. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.01542.x>
- Jackson, W. M., Davis, N., Calderon, J., Lee, J. J., Feirsen, N., Bellinger, D. C., & Sun, L. S. (2021). Executive functions in children with heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology in the Young*, 1–9. <https://doi.org/10.1017/s1047951121001074>
- Jacobs, R., Harvey, A. S., & Anderson, V. (2011). Are executive skills primarily mediated by the prefrontal cortex in childhood? Examination of focal brain lesions in childhood. *Cortex*, 47(7), 808–824. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.06.002>
- Jenkins, K. J., Correa, A., Feinstein, J. A., Botto, L., Britt, A. E., Daniels, S. R., ... Webb, C. L. (2007). 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*, 115, 2995–3014. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216>
- Jenkins, K. J., & Gauvreau, K. (2002). Center-specific differences in mortality: Preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method. *Journal*

of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 124(1), 97–104.

<https://doi.org/10.1067/mtc.2002.122311>

Kalisch-Smith, J. I., Ved, N., & Sparrow, D. B. (2020). Environmental Risk Factors for Congenital Heart Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 12, a037234.

<https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A037234>

Karmacharya, S., Gagoski, B., Ning, L., Vyas, R., Cheng, H. H., Soul, J., ... Grant, P. E. (2018). Advanced diffusion imaging for assessing normal white matter development in neonates and characterizing aberrant development in congenital heart disease. *NeuroImage: Clinical*, 19, 360–373. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.032>

Kasper, E. K., Gerstenblith, G., Hefter, G., Van Anden, E., Brinker, J. A., Thiemann, D. R., ... Gottlieb, S. H. (2002). A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(3), 471–480. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01761-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01761-2)

Kelsey, C. M., Farris, K., & Grossmann, T. (2021). Variability in Infants' Functional Brain Network Connectivity Is Associated With Differences in Affect and Behavior. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2021.685754/BIBTEX>

Kersbergen, K. J., Leemans, A., Groenendaal, F., van der Aa, N. E., Viergever, M. A., de Vries, L. S., & Benders, M. J. N. L. (2014). Microstructural brain development between 30 and 40 weeks corrected age in a longitudinal cohort of extremely preterm infants. *NeuroImage*, 103, 214–224. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.09.039>

Khalil, A., Suff, N., Thilaganathan, B., Hurrell, A., Cooper, D., & Carvalho, J. S. (2014). Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 43, 14–24.

<https://doi.org/10.1002/uog.13378>

- King, T. Z., Smith, K. M., Burns, T. G., Sun, B., Shin, J., Jones, R. A., ... Mahle, W. T. (2017). fMRI investigation of working memory in adolescents with surgically treated congenital heart disease. *Applied Neuropsychology: Child*, 6(1), 7–21.
<https://doi.org/10.1080/21622965.2015.1065185>
- Kumar, S. D., Dheen, S. T., & Tay, S. S. W. (2007). Maternal diabetes induces congenital heart defects in mice by altering the expression of genes involved in cardiovascular development. *Cardiovascular Diabetology* 2007 6:1, 6(34), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-6-34>
- Laraja, K., Sadhwani, A., Tworetzky, W., Marshall, A. C., Gauvreau, K., Freud, L., ... Newburger, J. W. (2017). Neurodevelopmental Outcome in Children after Fetal Cardiac Intervention for Aortic Stenosis with Evolving Hypoplastic Left Heart Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 184, 130–136. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2017.01.034>
- Laskowitz, D. T., Horsburgh, K., & Roses, A. D. (1998). Apolipoprotein E and the CNS Response to Injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18, 465–471.
- Latal, B. (2016). Neurodevelopmental Outcomes of the Child with Congenital Heart Disease. *Clinics in Perinatology*, 43(1), 173–185. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.012>
- Latal, B., Patel, P., Liamlahi, R., Knirsch, W., O’Gorman Tuura, R., & von Rhein, M. (2016). Hippocampal volume reduction is associated with intellectual functions in adolescents with congenital heart disease. *Pediatric Research*, 80(4), 531–537.
<https://doi.org/10.1038/pr.2016.122>
- Licht, D. J., Shera, D. M., Clancy, R. R., Wernovsky, G., Montenegro, L. M., Nicolson, S. C., ... Vossough, A. (2009). Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 137(3), 529–537.

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.10.025>

Licht, D. J., Wang, J., Silvestre, D. W., Nicolson, S. C., Montenegro, L. M., Wernovsky, G., ...

Detre, J. A. (2004). Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *128*(6), 841–849.

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.07.022>

Lim, J. M., Kingdom, T., Saini, B., Chau, V., Post, M., Blaser, S., ... Seed, M. (2016). Cerebral

oxygen delivery is reduced in newborns with congenital heart disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *152*(4), 1095–1103. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.05.027>

Limperopoulos, C., Majnemer, A., Shevell, M. I., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., Tchervenkov, C., &

Darwish, H. Z. (2002). Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *The Journal of Pediatrics*, *141*, 51–58.

<https://doi.org/10.1067/mpd.2002.125227>

Limperopoulos, C., Majnemer, A., Shevell, M. I., Rosenblatt, B., Rohlicek, C., Tchervenkov, C., &

Darwish, H. Z. (2001). Functional Limitations in Young Children With Congenital Heart Defects After Cardiac Surgery. *Pediatrics*, *108*(6), 1325–1331.

<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000038283.12739.39>

Limperopoulos, C., Tworetzky, W., McElhinney, D. B., Newburger, J. W., Brown, D. W.,

Robertson, R. L., ... Du Plessis, A. J. (2010). Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: Evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and

spectroscopy. *Circulation*, *121*(1), 26–33. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.865568>

Lisboa, I. C., Queirós, S., Miguel, H., Sampaio, A., Santos, J. A., & Pereira, A. F. (2020). Infants'

cortical processing of biological motion configuration – A fNIRS study. *Infant Behavior and Development*, *60*, 101450. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2020.101450>

- Liu, Y., Chen, S., Zühlke, L., Black, G. C., Choy, M., Li, N., & Keavney, B. D. (2019). Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *International Journal of Epidemiology*, *48*(2), 455–463.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
- Long, S. H., Galea, M. P., Eldridge, B. J., & Harris, S. R. (2012). Performance of 2-year-old children after early surgery for congenital heart disease on the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition. *Early Human Development*, *88*, 603–607.
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.01.007>
- Long, S. H., Harris, S. R., Eldridge, B. J., & Galea, M. P. (2012). Gross motor development is delayed following early cardiac surgery. *Cardiology in the Young*, *22*, 574–582.
<https://doi.org/10.1017/S1047951112000121>
- Luttikhuisen dos Santos, E. S., de Kieviet, J. F., Königs, M., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2013). Predictive value of the Bayley Scales of Infant Development on development of very preterm/very low birth weight children: A meta-analysis. *Early Human Development*, *89*(7), 487–496. <https://doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2013.03.008>
- Mahle, W. T., Clancy, R. R., Moss, E. M., Gerdes, M., Jobes, D. R., & Wernovsky, G. (2000). Neurodevelopmental Outcome and Lifestyle Assessment in School-Aged and Adolescent Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics*, *105*(5), 1082–1089.
<https://doi.org/10.1542/PEDS.105.5.1082>
- Mahle, W. T., Tavani, F., Zimmerman, R. A., Nicolson, S. C., Galli, K. K., Gaynor, J. W., ... Kurth, C. D. (2002). An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*, *106*(suppl. I), 109–114.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000032908.33237.b1>

- Majnemer, A., Limperopoulos, C., Shevell, M., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., & Tchervenkov, C. (2006). Health and well-being of children with congenital cardiac malformations, and their families, following open-heart surgery, 157–164. <https://doi.org/10.1017/S1047951106000096>
- Majnemer, A., Limperopoulos, C., Shevell, M., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., & Tchervenkov, C. (2008). Developmental and functional outcomes at school entry in children with congenital heart defects. *The Journal of Pediatrics*, *153*(1), 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.12.019>
- Majnemer, A., Mazer, B., Lecker, E., Carter, A. L., Limperopoulos, C., Shevell, M., ... Tchervenkov, C. (2008). Patterns of use of educational and rehabilitation services at school age for children with congenitally malformed hearts. *Cardiology in the Young*, *18*, 288–296. <https://doi.org/10.1017/S1047951108002114>
- Mandalenakis, Z., Giang, K. W., Eriksson, P., Liden, H., Synnergren, M., Wåhlander, H., ... Dellborg, M. (2020). Survival in children with congenital heart disease: Have we reached a peak at 97%? *Journal of the American Heart Association*, *9*(22), e017704. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017704>
- Månsson, J., Källén, K., Eklöf, E., Serenius, F., Ådén, U., & Stjernqvist, K. (2021). The ability of Bayley-III scores to predict later intelligence in children born extremely preterm. *Acta Paediatrica*, *110*(11), 3030–3039. <https://doi.org/10.1111/apa.16037>
- Månsson, J., Stjernqvist, K., Serenius, F., Ådén, U., & Källén, K. (2019). Agreement Between Bayley-III Measurements and WISC-IV Measurements in Typically Developing Children: *Journal of Psychoeducational Assessment*, *37*(5), 603–616. <https://doi.org/10.1177/0734282918781431>
- Marelli, A. J., Ionescu-Ittu, R., Mackie, A. S., Guo, L., Dendukuri, N., & Kaouache, M. (2014).

- Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*, *130*(9), 749–756. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.008396>
- Marino, B. S., Lipkin, P. H., Newburger, J. W., Peacock, G., Gerdes, M., Gaynor, J. W., ... Mahle, W. T. (2012). Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: Evaluation and management a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *126*(9), 1143–1172. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e318265ee8a>
- Marino, B. S., Sood, E., Cassidy, A. R., Miller, T. A., Sanz, J. H., Bellinger, D., ... Goldberg, C. S. (2020). The origins and development of the Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative: creating innovative clinical, quality improvement, and research opportunities. *Cardiology in the Young*, *30*(11), 1597–1602. <https://doi.org/10.1017/S1047951120003510>
- Matthiesen, N. B., Henriksen, T. B., Agergaard, P., Gaynor, J. W., Bach, C. C., Hjortdal, V. E., & Østergaard, J. R. (2016). Congenital Heart Defects and Indices of Placental and Fetal Growth in a Nationwide Study of 924 422 Liveborn Infants. *Circulation*, *134*(20), 1546–1556. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021793>
- McCusker, C. G., Doherty, N. N., Molloy, B., Rooney, N., Mulholland, C., Sands, A., ... Casey, F. (2009). A controlled trial of early interventions to promote maternal adjustment and development in infants born with severe congenital heart disease. *Child: Care, Health and Development*, *36*(1), 110–117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2009.01026.x>
- McCusker, C. G., Doherty, N. N., Molloy, B., Rooney, N., Mulholland, C., Sands, A., ... Casey, F. (2012). A Randomized Controlled Trial of Interventions to Promote Adjustment in Children With Congenital Heart Disease Entering School and Their Families. *Journal of Pediatric Psychology*, *37*(10), 1089–1103.
- McKenna, R., Rushe, T., & Woodcock, K. A. (2017). Informing the Structure of Executive

- Function in Children: A Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(154). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00154>
- McQuillen, P. S., Barkovich, A. J., Hamrick, S. E. G., Perez, M., Ward, P., Glidden, D. V., ... Miller, S. P. (2007). Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke*, 38(2 PART 2), 736–741. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000247941.41234.90>
- McQuillen, P. S., & Miller, S. P. (2010). Congenital heart disease and brain development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184, 68–86. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05116.x>
- Mellion, K., Uzark, K., Cassedy, A., Drotar, D., Wernovsky, G., Newburger, J. W., ... Marino, B. S. (2014). Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*, 164, 781–788. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2013.11.066>
- Meuwly, E., Feldmann, M., Knirsch, W., von Rhein, M., Payette, K., Dave, H., ... Weiss, M. (2019). Postoperative brain volumes are associated with one-year neurodevelopmental outcome in children with severe congenital heart disease. *Scientific Reports*, 9(10885), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47328-9>
- Miao, Q., Dunn, S., Wen, S. W., Lougheed, J., Reszel, J., Lavin Venegas, C., & Walker, M. (2021). Neighbourhood maternal socioeconomic status indicators and risk of congenital heart disease. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2021 21:1, 21(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/S12884-020-03512-8>
- Miatton, M., De Wolf, D., François, K., Thiery, E., & Vingerhoets, G. (2007). Neuropsychological Performance in School-Aged Children with Surgically Corrected Congenital Heart Disease.

The Journal of Pediatrics, 151, 73–78.

Miller, S. P., & Ferriero, D. M. (2009). From selective vulnerability to connectivity: insight from newborn brain imaging. *Trends in Cognitive Sciences*, 32(9), 496–505.

<https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.010>

Miller, S. P., McQuillen, P. S., Hamrick, S., Xu, D., Glidden, D. V., Charlton, N., ... Vigneron, D. B. (2007). Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *The New England Journal of Medicine*, 357, 1928–1938. <https://doi.org/10.1056/nejmoa067393>

Mlczoch, E., Brugger, P., Ulm, B., Novak, A., Frantal, S., Prayer, D., & Salzer-Muhar, U. (2013). Structural congenital brain disease in congenital heart disease: Results from a fetal MRI program. *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(2), 153–160.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.07.004>

Moret, A., & Mazeau, M. (2019). *Le syndrome dys-exécutif chez l'enfant et l'adolescent - Répercussions scolaires et comportementales* (2e édition). Issy-les-Moulineaux, FR: Elsevier Masson SAS.

Morton, S. U., Maleyeff, L., Wypij, D., Yun, H. J., Newburger, J. W., Bellinger, D. C., ... Im, K. (2020). Abnormal Left-Hemispheric Sulcal Patterns Correlate with Neurodevelopmental Outcomes in Subjects with Single Ventricular Congenital Heart Disease. *Cerebral Cortex*, 30(2), 476–487. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHZ101>

Morton, S. U., Maleyeff, L., Wypij, D., Yun, H. J., Rollins, C. K., Watson, C. G., ... Im, K. (2021). Abnormal Right-Hemispheric Sulcal Patterns Correlate with Executive Function in Adolescents with Tetralogy of Fallot. *Cerebral Cortex*, 31(10), 1–11.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhab114>

Mueller, S., Wang, D., Fox, M. D., Yeo, B. T. T., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., ... Liu, H. (2013).

- Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain. *Neuron*, 77(3), 586–595. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.028>
- Mulkey, S. B., Ou, X., Ramakrishnaiah, R. H., Glasier, C. M., Swearingen, C. J., Melguizo, M. S., ... Bhutta, A. T. (2014). White Matter Injury in Newborns With Congenital Heart Disease: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Pediatric Neurology*, 51, 377–383. <https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2014.04.008>
- Mulkey, S. B., Swearingen, C. J., Melguizo, M. S., Reeves, R. N., Rowell, J. A., Gibson, N., ... Kaiser, J. R. (2013). Academic Proficiency in Children After Early Congenital Heart Disease Surgery. *Pediatric Cardiology*, 35, 344–352. <https://doi.org/10.1007/S00246-013-0781-6>
- Mussatto, K. A., Hoffmann, R. G., Hoffman, G. M., Tweddell, J. S., Bear, L., Cao, Y., & Brosig, C. (2014). Risk and Prevalence of Developmental Delay in Young Children With Congenital Heart Disease. *Pediatrics*, 133(3), 1–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2309>
- Neil, J. J., Shiran, S. I., McKinstry, R. C., Schefft, G. L., Snyder, A. Z., Almlie, C. R., ... Conturo, T. E. (1998). Normal brain in human newborns: apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. *Radiology*, 209(1), 57–66. <https://doi.org/10.1148/RADIOLOGY.209.1.9769812>
- Newburger, J. W., Jonas, R. A., Wernovsky, G., Wypij, D., Hickey, P. R., Kuban, K. C., ... Ware, J. H. (1993). A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00008506-199401000-00017>
- Ng, I. H. X., Bonthrone, A. F., Kelly, C. J., Cordero-Grande, L., Hughes, E. J., Price, A. N., ... Counsell, S. J. (2020). Investigating altered brain development in infants with congenital heart disease using tensor-based morphometry. *Scientific Reports* 2020, 10(14909), 1–10.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-72009-3>

Ofman, J. J., Badamgarav, E., Henning, J. M., Knight, K., Gano, A. D., Levan, R. K., ...

Weingarten, S. R. (2004). Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. *The American Journal of Medicine*, *117*(3), 182–192. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2004.03.018>

Ortinou, C., Alexopoulos, D., Dierker, D., Van Essen, D., Beca, J., & Inder, T. (2013). Cortical folding is altered before surgery in infants with congenital heart disease. *Journal of Pediatrics*, *163*(5), 1507–1510. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.045>

Ortinou, C., Rollins, C. K., Gholipour, A., Yun, H. J., Marshall, M., Gagoski, B., ... Im, K. (2019). Early-Emerging Sulcal Patterns Are Atypical in Fetuses with Congenital Heart Disease. *Cerebral Cortex*, *29*(8), 3605–3616. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy235>

Oster, M. E., Lee, K. A., Honein, M. A., Riehle-Colarusso, T., Shin, M., & Correa, A. (2013). Temporal Trends in Survival Among Infants With Critical Congenital Heart Defects. *Pediatrics*, *131*(5), e1502–e1508. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3435>

Oster, M. E., Watkins, S., Hill, K. D., Knight, J. H., & Meyer, R. E. (2017). Academic Outcomes in Children with Congenital Heart Defects: A Population-based Cohort Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, *10*, e003074.

<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003074>

Owen, M., Shevell, M., Majnemer, A., & Limperopoulos, C. (2011). Abnormal brain structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. *Journal of Child Neurology*, *26*(6), 743–755.

<https://doi.org/10.1177/0883073811402073>

Øyen, N., Diaz, L. J., Leirgul, E., Boyd, H. A., Priest, J., Mathiesen, E. R., ... Melbye, M. (2016).

- Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease. *Circulation*, *133*, 2243–2253. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465>
- Pandit, A. S., Robinson, E., Aljabar, P., Ball, G., Gousias, I. S., Wang, Z., ... Edwards, A. D. (2014). Whole-Brain Mapping of Structural Connectivity in Infants Reveals Altered Connection Strength Associated with Growth and Preterm Birth. *Cerebral Cortex*, *24*, 2324–2333. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHT086>
- Panigrahy, A., Schmithorst, V. J., Wisnowski, J. L., Watson, C. G., Bellinger, D. C., Newburger, J. W., & Rivkin, M. J. (2015). Relationship of white matter network topology and cognitive outcome in adolescents with d-transposition of the great arteries. *NeuroImage: Clinical*, *7*, 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.01.013>
- Paquette, L. B., Wisnowski, J. L., Ceschin, R., Pruetz, J. D., Detterich, J. A., Castillo, S. Del, ... Panigrahy, A. (2013). Abnormal Cerebral Microstructure in Premature Neonates with Congenital Heart Disease. *American Journal of Neuroradiology*, *34*, 2026–2033. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3528>
- Peyvandi, S., & Donofrio, M. T. (2018). Circulatory Changes and Cerebral Blood Flow and Oxygenation During Transition in Newborns With Congenital Heart Disease. *Seminars in Pediatric Neurology*, *28*, 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.05.005>
- Peyvandi, S., Latal, B., Miller, S. P., & Mcquillen, P. S. (2019). The neonatal brain in critical congenital heart disease: Insights and future directions. *NeuroImage*, *185*, 776–782. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.045>
- Peyvandi, S., Lim, J. M., Marini, D., Xu, D., Reddy, V. M., Barkovich, A. J., ... Seed, M. (2021). Fetal brain growth and risk of postnatal white matter injury in critical congenital heart disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *162*(3), 1007–1014.

<https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2020.09.096>

Prsa, M., Sun, L., van Amerom, J., Yoo, S. J., Grosse-Wortmann, L., Jaeggi, E., ... Seed, M.

(2014). Reference ranges of blood flow in the major vessels of the normal human fetal circulation at term by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 7, 663–670. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001859>

Cardiovascular Imaging, 7, 663–670. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001859>

Razzaghi, H., Oster, M., & Reefhuis, J. (2015). Long Term Outcomes in Children with Congenital Heart Disease: National Health Interview Survey. *The Journal of Pediatrics*, 166(1), 119–124.

<https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2014.09.006>

Richards, A. A., & Garg, V. (2010). Genetics of Congenital Heart Disease. *Current Cardiology Reviews*, 6(2), 91–97. <https://doi.org/10.2174/157340310791162703>

Reviews, 6(2), 91–97. <https://doi.org/10.2174/157340310791162703>

Robertson, S. E., Featherstone, D. A., Gacic-Dobo, M., & Hersh, B. S. (2003). Rubella and

congenital rubella syndrome: global update. *Pan American Journal of Public Health*, 14(5),

306–315. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892003001000005>

Rogers, C. E., Lean, R. E., Wheelock, M. D., & Smyser, C. D. (2018). Aberrant structural and

functional connectivity and neurodevelopmental impairment in preterm children. *Journal of*

Neurodevelopmental Disorders, 10(38). <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9253-x>

Rollins, C. K., Watson, C. G., Asaro, L. A., Wypij, D., Vajapeyam, S., Bellinger, D. C., ... Rivkin,

M. J. (2014). White Matter Microstructure and Cognition in Adolescents with Congenital

Heart Disease. *Journal of Pediatrics*, 165(5), 936–944.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.028>

Rose, J., Vassar, R., Cahill-Rowley, K., Guzman, X. S., Stevenson, D. K., & Barnea-Goraly, N.

(2014). Brain microstructural development at near-term age in very-low-birth-weight preterm

infants: An atlas-based diffusion imaging study. *NeuroImage*, 86, 244–256.

<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.09.053>

Rowe, M. L., & Goldin-Meadow, S. (2009). Early gesture selectively predicts later language learning. *Developmental Science*, *12*(1), 182–187. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2008.00764.x>

Rudolph, A. M. (2010). Congenital cardiovascular malformations and the fetal circulation Correspondence to. *Archive of Disease in Childhood Fetal Neonatal Edition*, *95*, 132–136. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.128777>

Rudolph, A. M. (2016). Impaired cerebral development in fetuses with congenital cardiovascular malformations: Is it the result of inadequate glucose supply? *Pediatrics Research*, *80*(2), 172–177. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.65>

Sananes, R., Manlhiot, C., Kelly, E., Hornberger, L. K., Williams, W. G., Macgregor, D., ... Mccrindle, B. W. (2012). Neurodevelopmental Outcomes After Open Heart Operations Before 3 Months of Age. *Annals of Thoracic Surgery*, *93*(5), 1577–1583. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.02.011>

Sananes, R., Manlhiot, C., Kelly, E., Hornberger, L. K., Williams, W. G., MacGregor, D., ... McCrindle, B. W. (2012). Neurodevelopmental outcomes after open heart operations before 3 months of age. *The Annals of Thoracic Surgery*, *93*, 1577–1583. <https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2012.02.011>

Sanchez, K., Spittle, A. J., Cheong, J. L. Y., Thompson, D. K., Doyle, L. W., Anderson, P. J., & Morgan, A. T. (2019). Language in 2-year-old children born preterm and term: a cohort study. *Archive of Disease in Childhood Dis Child*, *104*, 647–652. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315843>

Sanz, J. H., Anixt, J., Bear, L., Basken, A., Beca, J., Marino, B. S., ... Ilardi, D. (2021).

- Characterisation of neurodevelopmental and psychological outcomes in CHD: a research agenda and recommendations from the cardiac neurodevelopmental outcome collaborative. *Cardiology in the Young*, 31(6), 876–887. <https://doi.org/10.1017/S1047951121002146>
- Sanz, J. H., Berl, M. M., Armour, A. C., Wang, J., Cheng, Y. I., & Donofrio, M. T. (2017). Prevalence and pattern of executive dysfunction in school age children with congenital heart disease. *Congenital Heart Disease*, 12, 202–209. <https://doi.org/10.1111/CHD.12427>
- Sanz, J. H., Wang, J., Berl, M. M., Armour, A. C., Cheng, Y. I., & Donofrio, M. T. (2018). Executive Function and Psychosocial Quality of Life in School Age Children with Congenital Heart Disease. *The Journal of Pediatrics*, 202, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.018>
- Sarrechia, I., Miatton, M., De Wolf, D., François, K., Gewillig, M., Meyns, B., & Vingerhoets, G. (2016). Neurocognitive development and behaviour in school-aged children after surgery for univentricular or biventricular congenital heart disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 49, 167–174. <https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZV029>
- Schmithorst, V. J., Panigrahy, A., Gaynor, J. W., Watson, C. G., Lee, V., Bellinger, D. C., ... Newburger, J. W. (2016). Organizational topology of brain and its relationship to ADHD in adolescents with d-transposition of the great arteries. *Brain and Behavior*, 6(8), e00504. <https://doi.org/10.1002/BRB3.504>
- Schmithorst, V. J., Votava-Smith, J. K., Tran, N., Kim, R., Lee, V., Ceschin, R., ... Panigrahy, A. (2018). Structural network topology correlates of microstructural brain dysmaturation in term infants with congenital heart disease. *Human Brain Mapping*, 39, 4593–4610. <https://doi.org/10.1002/HBM.24308>
- Shillingford, A. J., Glanzman, M. M., Ittenbach, R. F., Clancy, R. R., Gaynor, J. W., & Wernovsky,

- G. (2008). Inattention, Hyperactivity, and School Performance in a Population of School-Age Children With Complex Congenital Heart Disease. *Pediatrics*, *121*(4), e759–e767.
<https://doi.org/10.1542/PEDS.2007-1066>
- Sigmon, E. R., Kelleman, M., Susi, A., Nylund, C. M., & Oster, M. E. (2019). Congenital Heart Disease and Autism: A Case-Control Study. *Pediatrics*, *144*(5), 2021.
<https://doi.org/10.1542/peds.2018-4114>
- Stegeman, R., Sprong, M. C. A., Breur, J. M. P. J., Groenendaal, F., De Vries, L. S., Haas, F., ... Claessens, N. H. P. (2020). Early motor outcomes in infants with critical congenital heart disease are related to neonatal brain development and brain injury. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *60*. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15024>
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, *63*(3), 289–298. <https://doi.org/10.1007/S004269900007>
- Sun, L., Macgowan, C. K., Sled, J. G., Yoo, S. J., Manlhiot, C., Porayette, P., ... Seed, M. (2015). Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation*, *131*(15), 1313–1323.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013051>
- Suttora, C., & Salerni, N. (2012). Gestural development and its relation to language acquisition in very preterm children. *Infant Behavior and Development*, *35*, 429–438.
<https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2012.02.008>
- Tsao, P.-C., Lee, Y.-S., Jeng, M.-J., Hsu, J.-W., Huang, K.-L., Tsai, S.-J., ... Kou, Y. R. (2017). Additive effect of congenital heart disease and early developmental disorders on attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a nationwide population-based longitudinal study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *26*, 1351–1359.

<https://doi.org/10.1007/S00787-017-0989-8>

- van den Heuvel, M. P., Kersbergen, K. J., de Reus, M. A., Keunen, K., Kahn, R. S., Groenendaal, F., ... Benders, M. J. N. L. (2015). The Neonatal Connectome During Preterm Brain Development. *Cerebral Cortex*, *25*, 3000–3013. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu095>
- Van Der Linde, D., Konings, E. E. M., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J. M., & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(21), 2241–2247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
- van Egmond-van Dam, J. C., Vliet Vlieland, T. P. M., Kuipers, I. M., Blom, N. A., & ten Harkel, A. D. J. (2021). Improvement of physical activity levels in children and adolescents after surgery for congenital heart disease: preferences and use of physical therapy. *Disability and Rehabilitation*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1924298>
- Van Houdt, C. A., Oosterlaan, J., Van Wassenaer-Leemhuis, A. G., Van Kaam, A. H., & Aarnoudse-Moens, C. S. H. (2019). Executive function deficits in children born preterm or at low birthweight: a meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *61*, 1015–1024. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14213>
- Volpe, J. J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurology*, *8*, 110–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70294-1)
- Volpe, J. J. (2014). Encephalopathy of Congenital Heart Disease- Destructive and Developmental Effects Intertwined. *The Journal of Pediatrics*, *164*, 962–965. <https://doi.org/10.1155/2010/672780>
- Volpe, J. J. (2019). Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and

Potential Interventions. *Pediatric Neurology*, 95, 42–66.

<https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2019.02.016>

- Volpe, J. J. (2021). Primary neuronal dysmaturation in preterm brain: Important and likely modifiable. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 14, 1–6. <https://doi.org/10.3233/npm-200606>
- von Rhein, M., Buchmann, A., Hagmann, C., Dave, H., Bernet, V., Scheer, I., ... Latal, B. (2015). Severe Congenital Heart Defects Are Associated with Global Reduction of Neonatal Brain Volumes. *Journal of Pediatrics*, 167(6), 1259-1263.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.006>
- Von Rhein, M., Buchmann, A., Hagmann, C., Huber, R., Klaver, P., Knirsch, W., & Latal, B. (2014). Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease. *Brain*, 137(1), 268–276. <https://doi.org/10.1093/brain/awt322>
- Voss, W., Neubauer, A.-P., Wachtendorf, M., Verhey, J. F., & Kattner, E. (2007). Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis? *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 96(3), 342–347. <https://doi.org/10.1111/J.1651-2227.2006.00130.X>
- Wang, C.-C., Weng, W.-C., Chang, L.-Y., Chang, H.-Y., Wu, M.-H., Wang, J.-K., ... Chiu, S.-N. (2021). Increased prevalence of inattention-related symptoms in a large cohort of patients with congenital heart disease. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2020, 30, 647–655. <https://doi.org/10.1007/S00787-020-01547-Y>
- Ware, J., Butcher, J. L., Latal, B., Sadhwani, A., Rollins, C. K., Soto, C. L. B., ... Wernovsky, G. (2020). Neurodevelopmental evaluation strategies for children with congenital heart disease aged birth through 5 years: recommendations from the cardiac neurodevelopmental outcome

collaborative. *Cardiology in the Young*, 30(11), 1609–1622.

<https://doi.org/10.1017/S1047951120003534>

Wernovsky, G., & Licht, D. J. (2016). Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease-What Can We Impact? *Pediatric Critical Care Medicine*, 17(8), 232–242.

<https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000800>

Wier, M. L., Yoshida, C. K., Odouli, R., Grether, J. K., & Croen, L. A. (2006). Congenital anomalies associated with autism spectrum disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 500–507. <https://doi.org/10.1017/S001216220600106X>

Wu, W., He, J., & Shao, X. (2020). Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017. *Medicine*, 99(23), e20593.

<https://doi.org/10.1097/md.00000000000020593>

Yu, D., Feng, Y., Yang, L., Da, M., Fan, C., Wang, S., & Mo, X. (2014). Maternal Socioeconomic Status and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of 33 Studies. *PLOS ONE*, 9(10), e111056. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0111056>

Annexes

Chapter 17: Neuropsychologic assessment

Alejandra Hüsser, Solène Fourdain, Anne Gallagher

Neurodevelopment Optical Imaging Laboratory (LIONlab), Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

Handbook of Clinical Neurology, Vol. 174 (3rd series). Neurocognitive Development: Disorders and Disabilities. A. Gallagher, C. Bulteau, D. Cohen and J.L. Michaud,

<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64148-9.00017-X>

Abstract

The purpose of a pediatric neuropsychologic assessment is to evaluate cognitive, behavioral, sensory-motor, perceptual, and socioaffective functioning. A standardized, validated set of tools, questionnaires, and qualitative methods is applied to this end. The neuropsychologist integrates the results of the formal assessment, the case history, and third-party observations to interpret the individual findings across disciplines and draw conclusions about brain–behavior relationships. Various indications for neuropsychologic assessment include the identification of neurodevelopmental difficulties and the characterization of the impact of medical conditions or a pharmaceutical treatment. Prior to the evaluation, as much information as possible must be gathered about the child for efficient and accurate planning. In the context of pediatric neuropsychologic assessments, special challenges requiring more flexibility as regards the duration of the assessment, the use of different age-specific tools, or particular sensitivity when interacting with the child may arise. Neuropsychologic assessment is a cornerstone in the process of diagnosing neurodevelopmental disabilities in children and is frequently a component of a multidisciplinary evaluation. From it can be derived recommendations for the different contexts of a child's life (e.g., family, care team, school).

Keywords: Pediatric population; Neuropsychologic evaluation; Psychometric tests; Standardized cognitive assessment; Brain–behavior relationship; Cognitive functioning

General Aspects of Pediatric Neuropsychologic Assessments

Neuropsychologic assessment is a cornerstone in the process of diagnosing neurodevelopmental disabilities in children and adolescents based on known or presumed brain–

behavioral relationships. It includes the formal evaluation of a variety of cognitive, sensory-motor, and perceptual functions as well as behavior and socioaffective functioning using a standardized, validated set of tools and questionnaires (Evans, 2003; Goldstein and McNeil, 2004; Baron, 2010; Schoenberg and Scott, 2011; Heffelfinger, 2014; Glasel and Mazeau, 2017b, Glasel and Mazeau, 2017c). The standardized and observational results of the assessment provide a detailed picture of the child's intellectual capacities and an overall cognitive profile covering strengths, weaknesses, and sometimes deficits in domains such as attentional and executive functioning, learning and memory, language functions, visuospatial abilities, and overall characteristics of work behavior (e.g., motivation, endurance, performance anxiety) (Evans, 2003; Gorske and Smith, 2009; Reynolds and Fletcher-Janzen, 2009). To draw conclusions on potential dysfunctions the neuropsychologist interprets the results by factoring in data from several sources: (1) the child's behavior during the evaluation; (2) the child's socioaffective well-being; (3) observations reported by caregivers and family members (parents, siblings, and teachers); and (4) the case history, including previous neuropsychologic or other neurodevelopmental assessments, such as occupational or speech therapy, and other clinical examinations, such as hearing and vision tests, imaging data, or laboratory analyses (Snyder et al., 2006; Baron, 2010; Schoenberg and Scott, 2011). For a clinical neuropsychologist the challenge extends beyond simply describing cognitive functioning based on test scores: it involves interpreting all relevant findings from a range of health disciplines (Aylward, 2010; Schoenberg and Scott, 2011). Thus, broad knowledge of basic neuroscience, functional neuroanatomy, neurobiology, neuropathology, clinical psychology, and, in particular, neuro- and psychologic development is vital to properly incorporating neuropsychologic findings into the diagnostic process. This leads to accurate assumptions on brain-behavior relationships. Only an integrative approach such as this allows for proper

identification of the neurologic pathologies that may be responsible for the particular pattern and degree of functional impairments in cognition, behavior, and emotions (Vanderploeg, 2000; Reynolds and Fletcher-Janzen, 2009; Aylward, 2010; Baron, 2010; Koziol and Budding, 2010; Schoenberg and Scott, 2011; Heffelfinger, 2014; Rae-Grant and Parsons, 2014). Finally, detecting and specifying cognitive impairment is the foundation for introducing appropriate intervention strategies.

Indications

Many indications may lead to a referral for a neuropsychologic evaluation (see Table 17.1 for an overview of these). These indications are significant in determining the scope of the assessment and establishing the principal hypothesis (Rae-Grant and Parsons, 2014).

First, a neuropsychologic assessment is indicated whenever cognitive or behavioral difficulties are observed and neurodevelopmental alterations are suspected. Hence, such an assessment contributes substantially to the diagnosis of pathologies with varying etiologies. In this context the neuropsychologist must consider different causes and clinical conditions that may be associated with the specific neuropsychologic profile (pattern of cognitive and behavioral strengths and impairments), including neurodevelopmental disorders, functional or structural cerebral pathologies, psychiatric disorders, metabolic malfunctioning, and pharmacologic treatment (Snyder et al., 2006; Heilbronner et al., 2009; Deutsch Lezak et al., 2012c). In some cases, the clinical picture may require a differential diagnosis and the neuropsychologist must specifically address the differentiation between various disorders (e.g., between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and a learning disorder, an autism spectrum disorder (ASD) and a language disability, ADHD and anxiety). In addition, numerous scientific publications (Giedd, 2004; Goldstein and McNeil, 2004; Baron, 2010; Paquette et al., 2015; Skeide and Friederici,

2016) outline the ongoing neuronal maturation that occurs throughout childhood until late adolescence. These maturational processes may, on one hand, show significant alterations due to pathologic events and thus enhance impairments or, on the other hand, allow the child or adolescent to outgrow or compensate for impairments despite the pathologic influence. Thus the neuropsychologic assessment can contribute to understanding the complex interactions between cognitive impairment, the underlying pathology, and the child's (neuro-) development and can be used to track developmental trajectories (Goldstein and McNeil, 2004; Reynolds and Fletcher-Janzen, 2009; Aylward, 2010; Baron, 2010).

Second, a neuropsychologic assessment may be requested to identify and document the impact of a clinical condition (e.g., traumatic brain injury, cerebral hemorrhages, brain tumor, cerebral malformation) on the child's cognitive abilities and behavior (Vanderploeg, 2000; Snyder et al., 2006; Schoenberg and Scott, 2011). This type of assessment will provide a comprehensive cognitive profile of the child, which can guide the clinical team in his or her care. In some cases, the impact of a known clinical condition can be estimated only through follow-up evaluations as part of a long-term neurodevelopmental monitoring (Snyder et al., 2006; Aylward, 2010; Glasel and Mazeau, 2017b).

A third indication is associated with specific pathologies that require pharmaceutical treatment. In these cases, the neuropsychologic assessment aims to demonstrate pharmaceutical effectiveness or document adverse side effects on cognitive functioning. For example, in children with ADHD, it may be of interest to evaluate the potential improvement of attentional and executive functions related to medication (Brown and Daly, 2009; Faraone and Buitelaar, 2010). Also, patients with epilepsy must be monitored for the potential side effects of antiepileptic drugs

on processing speed, attention, and memory functions (Lagae, 2006; Bennett and Ho, 2009; Yu et al., 2015).

Although neuropsychologic assessment by itself is not an intervention, its conclusions will lead to recommendations that may include intervention strategies and professional follow-up (Aylward, 2010; Baron, 2010; Schoenberg and Scott, 2011; Deutsch Lezak et al., 2012b). Interventions will be personalized to each child based on his or her strengths and deficits. One core element of such interventions is building on the individual's intact functions and strengths to reduce dysfunctions (Aylward, 2010; Baron, 2010; Schoenberg and Scott, 2011; Deutsch Lezak et al., 2012c). Another important point is early diagnosis for the purpose of early intervention (Nadel and Poss, 2007). In several pediatric clinical populations (e.g., ASD, children born prematurely or with congenital heart disease), early intervention has been shown to improve neurodevelopmental outcomes, probably due to brain plasticity in children (Procianoy et al., 2009; Kern et al., 2013; Gallagher et al., 2017). Ultimately, follow-up evaluations are used to monitor the efficacy of intervention programs and make individual adjustments.

Neuropsychologic assessment may also be part of presurgical protocols. For example, children with refractory epilepsy (i.e., who have not experienced a significant reduction in seizures despite several forms of treatment) may be candidates for surgical removal of the epileptic zone (Wiebe, 2000; Téllez-Zenteno and Hernández-Ronquillo, 2012; Holmes et al., 2013). In this situation, a neuropsychological assessment will be useful in investigating language and memory function lateralization and identifying the location of the cerebral area to be removed or spared, resulting in a targeted evaluation. In such cases, the neuropsychologist should be aware of the general scope of the surgical procedure. Furthermore, the pre- and postsurgical assessments can

be compared to estimate the impact of the surgery on the child's cognitive functioning (Berl et al., 2017).

In a scientific context, a neuropsychologic assessment has various applications. It can be used to: (1) detect potential neuropsychologic markers for the development or course of a disease and thus to identify at-risk populations; (2) determine the effectiveness of interventions or treatments; (3) document the child's development; (4) establish a referent group of healthy children to develop normalized data for adequate interpretation of clinical data and detect altered functions in clinical populations; or (5) study the behavioral aspects that influence the child's performance during neuropsychologic evaluation, such as task engagement (Schoenberg and Scott, 2011; Deutsch Lezak et al., 2012b).

Finally, there may also be forensic/legal indications for a neuropsychologic assessment. Here, the formal assessment of cognitive functioning and behavior is considered an expert report for estimating cause-and-effect relationships (e.g., cognitive impairments or behavioral alterations related to injuries) or the potential alteration of liability due to dysfunctions known to affect behavior, emotion, and cognition, and thus decision-making capacity (e.g., intellectual disabilities that alter comprehension of social interactions and other people's needs or the expression of the child's own needs; psychologic conditions associated with an altered perception of reality; brain injuries with significant impact on behavior and personality) (Schoenberg and Scott, 2011; Deutsch Lezak et al., 2012b).

Minimum information required to efficiently plan an assessment

While the attending physician or another professional is often the referring party, the evaluation may also be requested by the child's parents based on their observations or at the school's recommendation, in which case there is no referral letter. Whoever requires the

assessment, adequate information should be obtained before an evaluation to efficiently plan and conduct the assessment (see Table 17.2 for an overview of guidelines) (Snyder et al., 2006; Annett and Dencoff, 2010). In addition to the specific indications, complaints, and questions, the neuropsychologist would benefit from knowing about previously diagnosed clinical conditions, suspected developmental alterations or behavioral/cognitive regression (e.g., learning disorders, ADHD, ASD, language disabilities, epilepsy syndromes), or physical handicaps (e.g., blindness or hearing loss; any condition requiring a bedside assessment). In fact, these conditions may influence the child's performance or explain a discrepancy between chronologic and developmental ages, which may require a modified protocol and thus the use of alternative tools, such as nonverbal intelligence tests (Nadel and Poss, 2007; Yeates et al., 2010; Heffelfinger, 2014; Glasel and Mazeau, 2017a, Glasel and Mazeau, 2017c). Any information that may guide the hypotheses and interpretation is useful. For example, if a differential diagnosis is necessary and the range of potential pathologies is already restricted, these pathologies should be named to address specific hypotheses (Noël, 2007; Rae-Grant and Parsons, 2014).

As children and adolescents grow quickly and continuously, within a short age range they show significant differences in their cognitive performance levels. Consequently, there is a need for adapted tools that are sensitive to minor developmental changes as well as for specific norms (Giedd, 2004; Goldstein and McNeil, 2004; Baron, 2010; Paquette et al., 2015; Skeide and Friederici, 2016). Knowing the child's chronologic age prior to the assessment is crucial to properly plan the first appointment. This will help the neuropsychologist choose tests designed for the child's age group, including appropriate types of stimuli (i.e., nonverbal stimuli or more playful activities for younger children) and the availability of age-specific norms. Finally, the attention span differs significantly within age groups with younger children having shorter spans. It is thus

necessary to adjust the duration of the assessment and the number of separate meetings based on the age of the child to allow the measuring of a valid performance. Knowledge of any previous evaluations conducted in other settings, such as private or public healthcare facilities or school, greatly supports the neuropsychologist in planning the evaluation. For instance, if the previous assessment was carried out shortly before the current one, some parts of it do not need to be repeated (e.g., a thorough intellectual assessment may not be necessary), while certain tests may have to be replaced to prevent repetition effects (Matson et al., 2009). If the child performed specific tasks a few weeks or months ago, his or her performance would not be valid if the same tests were repeated, because the enhanced performance may be attributable to a repetition (or learning) effect rather than to actual improvement in the functions. Further, for a follow-up evaluation, the interpretation mainly focuses on comparing the current and previous assessments to address individual progress or regression. In such cases the neuropsychologist benefits from insight into previous report(s).

Pharmaceutical treatment can affect a child's performance during the neuropsychologic assessment. Without knowledge of the child's pharmaceutical record and current medication, the neuropsychologist may falsely attribute underperformance to pathologic processes or overestimate certain functions that are improved due to medication. That is why it is essential to be aware of the list of medications a child is currently taking. In some cases, the effectiveness of a medication may also be of particular interest or constitute the main indication for the assessment. The neuropsychologist may thus consider comparing the child's performance with and without medication (e.g., in children with ADHD) (Snyder et al., 2006; Reynolds and Fletcher-Janzen, 2009; Rae-Grant and Parsons, 2014).

Specific Stages and Considerations of the Pediatric Neuropsychologic Assessment

The following section will give readers a better understanding of the various information sources available for a neuropsychologic assessment. These include the child's case history, the evaluation of cognitive and behavioral functions, and a screening of the socioaffective well-being. The overall duration of the formal assessment ranges from 2 to 6 h, but can last as long as 8 h. It depends on variables like the child's age, his or her medical condition and developmental status, case complexity, the indications, the depth of evaluation required, and the patient's cooperation and motivation.

Case history

Neuropsychologists begin gathering information for their interpretation as soon as a patient is referred for or books a neuropsychologic assessment. The indication for the assessment helps the neuropsychologist draft specific questions that will be addressed during the process (Noël, 2007). Several sources of information must then be consulted to reconstruct the case history, allowing for different perspectives on the child's cognitive, behavioral, and socioaffective condition, both previous and current (see Table 17.3).

To begin, the patient's medical record (e.g., public health service) or earlier clinical reports usually include the findings of previous clinical examinations conducted by other professionals (e.g., neuropsychologists, psychologists, neurologists, speech or occupational therapists), and the record summary can guide the hypothesis for the assessment.

The evaluation itself starts with the anamnesis, or initial interview, which is guided by the referral question leading to the neuropsychologic assessment (Snyder et al., 2006; Noël, 2007; Heffelfinger, 2014). The purpose of the anamnesis is to understand and gather information on the child's general development and the milestones met. It specifically addresses past and current cognitive or behavioral difficulties in the varied contexts of daily life (e.g., at home, school

or daycare, with peers) (Matson et al., 2009; Heffelfinger, 2014). When conducted with the pediatric population, this process differs significantly from that conducted with adults. In fact the child may be unable to recover precise time-related personal information and may have trouble describing symptoms. Parents and caregivers must therefore be involved. Nevertheless, the child's own point of view on present difficulties, examples of daily challenges, and the level of suffering should be given a great deal of consideration, whenever possible. As children age and mature and as their introspective abilities and verbal skills grow, their personal perspective carries increasingly greater weight (Bauer et al., 2010; Bergen and Woodin, 2010; Cotton Bronk, 2010).

Parents or primary caregivers usually provide a great deal of information, giving the neuropsychologist a broad picture of the child's behavior in ordinary, day-to-day contexts (Noël, 2007; Heffelfinger, 2014). These observations are the main source of information and should be incorporated into the anamnesis for deeper insight into the child's early development and the family's medical history. Furthermore, the caregiver's perspective reveals how the child's dysfunctions affect family dynamics. It is sometimes a good idea to conduct a separate meeting or phone interview with the caregivers/parents before or after the neuropsychologic evaluation to discuss sensitive information that may affect the child or take up too much time during the initial assessment session.

Developmental questionnaires filled out by the primary and external caregivers (e.g., teachers) are another source of information. These provide a standardized approach to address factual, specific information about the child's developmental milestones and behavioral traits with peers and adults, as well as a summary of additional medical records (Matson et al., 2009). Whenever possible, such questionnaires should be completed before the date of the assessment to

free up significantly more time for the anamnesis and adapt the protocol to the child's specific needs.

Apart from the primary caregivers, it is also useful to consider other sources of information, such as siblings and members of the extended family who are in regular contact with the child. If the child already attends daycare or school, the teacher could add another valuable perspective. This is also an opportunity to identify behavioral incongruences between home and school. Only a profound knowledge of the child's environment will result in realistic, effective recommendations for intervention strategies that will support his or her development and further involve members of his or her social environment.

Now that the neuropsychologist has consulted multiple sources of information to elucidate the grounds for the referral or appointment, the case history, and a range of perspectives on the child's difficulties, he or she is ready to formally evaluate the patient's cognitive and behavioral functioning.

Cognitive assessment

The assessment of cognitive and behavioral functioning will start with the child alone while the family is usually asked to wait outside. Meanwhile, they can complete questionnaires given by the neuropsychologist. The use of quantitative and qualitative tools makes up the core of the evaluation process.

Quantitative assessment

Quantitative tools are among the fundamental elements that neuropsychologists use to estimate a child's functioning in various domains (see Table 17.4). However, quantitative assessment of cognitive, motor and behavioral functions is far from a purely dichotomic

categorization: functions are not just labeled “normal” or “abnormal,” but are estimated on a continuous scale ranging from impaired to gifted. Further, the neuropsychologic assessment is a patient-centered and hypothesis-oriented approach, not just the administration of a single battery of tests that overlooks certain cognitive functions. Each standardized psychometric test or group of tests should be carefully chosen to answer a specific question, based on the nature, intensity, mechanisms, and potential causes of the child's difficulties (Glasel and Mazeau, 2017a). Even when the assessment is properly planned, the list of selected tools is often modified during the evaluation by adding or removing tests based on the child's performance and behavior during the clinical interview or the assessment. Thus, the neuropsychologist must be highly flexible and ready to change the plan at any time during the assessment.

The main advantages of using standardized, valid, and reliable tools are: (1) cognitive functions are conceptualized based on widely used theoretical concepts, which facilitates communication among clinical professionals and allows comparability; (2) standardization of the administration procedure (e.g., detailed verbatim instructions and nonverbal procedures for exact introduction and administration, if necessary; guidelines on how many times a task should be explained, how one should react to the child's questions, or how much the neuropsychologist can push the child to receive an answer) allows interindividual comparisons; (3) each test or subtest has been designed to assess specific functions or abilities, which leads to precise interpretation of the results; and, finally, (4) the results are scored in a systematic process that maps individual results based on standardized scores.

Pediatric psychometric tests have long been based on theoretical concepts developed for adults. It has only been a few decades since standardized tests for the pediatric population, deduced from specific scientific findings in children, began to be developed in a significant manner. Today,

child neuropsychologists have access to several batteries of tests that have been standardized on substantial normative pediatric samples (Snyder et al., 2006). Hence, standardized assessment tools establish acceptable statistical limits of interindividual variability and can be used to categorize a child's individual performance in relation to an age-specific normative sample (impaired, below average, average, above average, exceptional) (Glasel and Mazeau, 2017a). For certain neuropsychologic test batteries, language- or culture-specific norms supplement age-specific references for even more accurate measurement of the child's functioning.

Despite important advances in standardized age-specific neuropsychologic assessments as well as major advances in the documentation of developmental patterns in the pediatric population, it remains a challenge to differentiate between developmental delay and permanent impairment (delay vs disorder) (e.g., Giedd, 2004; Goldstein and McNeil, 2004; Baron, 2010; Paquette et al., 2015; Skeide and Friederici, 2016). This is also due to the individual variability of functional development among children, different developmental courses within cognitive domains, and maturation rates of different brain areas. In some cases, only repeated neuropsychologic assessments provide adequate interpretations of an individual developmental trajectory.

Further, there also remain certain statistical challenges regarding the availability of well-standardized assessment tools. First, some tools are based on very small samples, thereby limiting generalization in terms of statistical means. Second, the sample may be drawn from individuals who do not accurately represent the patient population, which introduces potential distortion for the distribution. These limits may prevent the neuropsychologist from assessing the effect of demographic and socioeconomic factors on cognitive performances. Some standardized tests are based on samples of children diagnosed with various neuropsychologic conditions, allowing for classification of a child's performance within the normative sample of a specific pathologic

population, which can be highly relevant for some children. However, these clinical normative samples are still scant, but their number should increase considerably in the future.

Qualitative assessment

In the neuropsychologic assessment process the qualitative assessment is as important as the quantitative assessment. In addition, when a child cannot complete the quantitative assessment due to age or developmental, medical, or motivational restrictions, qualitative observations are of particular value. This part of the evaluation will be discussed in this section.

While quantitative assessment is a standardized process, qualitative assessment is based mainly on the neuropsychologist's observation and requires a high degree of expertise. The child's behavior must be observed from the first direct contact with the child and the family (Snyder et al., 2006). Throughout the clinical interview, the neuropsychologist must be alert to the child's verbal, motor (e.g., pencil grasp), and attentional abilities (e.g., whether the child understands questions and responds appropriately), the family dynamics, the child's temperament and behavioral particularities (e.g., anxious, approachable, calm, nail biting), and interaction with the neuropsychologist (e.g., eye contact, extroverted or reserved) (Noël, 2007). During the sessions, the neuropsychologist must continuously observe how the child approaches tasks and understands instructions, whether he or she is confident in his or her performance, or how fast he or she finishes tasks (working speed). With respect to age and developmental stage, it is also of particular importance to pay attention to the child's expressive and receptive language, including vocabulary, syntax, morphology, comprehension, grammar, pragmatics, articulation, pronunciation, speed of speech or fluidity of speech, and lexical access. Regarding attentional skills the focus should be on distractibility, the capacity to sustain attention, the tolerance to mental effort, hyperactivity, and the capacity to sit still for a long period. Further, the observations must include fine motor

functions, such as prehension, pencil grasp maturity, motor control while writing, and the handling of toys and testing material (e.g., blocks), as well as gross motor skills, such as coordination, walking, running, and general body language. The qualitative assessment of cognitive and behavioral function illustrates that the neuropsychologic assessment is far from a purely psychometric assessment. In particular, when quantitative assessment produces surprising or inconsistent results, the qualitative assessment contributes to a better understanding (e.g., signs of fatigue during a task administered right before the break or clues of anxiety during a challenging task).

Behavioral and socioaffective functioning

The impact of socioaffective well-being on cognitive functions has been widely investigated. As such, the child's psychologic state at the time of the evaluation must be considered to properly interpret the etiology of the identified phenotype, i.e., the pattern of cognitive strengths and impairments (Glasel and Mazeau, 2017a). For example, it is widely known that symptoms of anxiety or depression are frequently associated with distractibility, concentration problems, or memory problems (Gualtieri and Morgan, 2008; Rock et al., 2018). On the other hand, socioaffective dysfunction may also be a consequence of cognitive impairment or developmental delay (Tavano et al., 2007). In fact, cognitive impairment can result in reduced academic performance, altered social relationships, and limited social participation, or a disruptive family dynamic, which in turn may lead to symptoms of anxiety, feelings of helplessness, low self-esteem, and depressive mood. The neuropsychologic assessment should therefore screen for specific behavioral and socioaffective difficulties that would require further psychologic consultation. However, the neuropsychological assessment does not include a complete psychologic evaluation, i.e., a detailed exploration of the child's emotional and relational experiences, unresolved

unconscious conflicts, or personality development. Usually, a variety of questionnaires is used to screen for socioemotional characteristics like aggressive behavior, disobedience, anxiety, and symptoms of depression. It is important to emphasize that screening does not always allow for a final psychologic diagnosis or replace a comprehensive psychologic evaluation. However, it does help identify whether the child's performance may have been hampered by a psychologic condition, and the interpretation of the assessment should take this information into account. If socioaffective deviations are observed, the child should be referred to a clinical psychologist.

Interpretation

Once the formal neuropsychologic assessment is completed, the neuropsychologist must organize and summarize all results to interpret the findings (see Table 17.4). By integrating quantitative findings (the performance in the psychometric assessment of cognitive and behavioral functioning) with qualitative findings (observations of the behavior during the direct contact with the child) the neuropsychologist is able to determine whether the child's performance for a specific subfunction is within, above, or below the norm—respectively, representing the norm, a strength, or a weakness. The combination of results for each cognitive function (e.g., flexibility, inhibition, organization skills) leads to an integrated estimation of the cognitive level within a class of functions (e.g., executive functions). The overall picture of the results gives a global profile of the child's cognitive capacities and allows for identification of individual strengths and weaknesses and, in some cases, deficits. The established performance profile should be interpreted in the context of the normative sample, as well as in consideration of intraindividual variability. Different tests assessing the same function may result in contradictory findings. The neuropsychologist must then identify potential explanations for these discrepancies: assessment using different modalities (e.g., verbal vs nonverbal memory functions); timing of administration within the assessment

session, which can affect the child's level of fatigue or anxiety (e.g., at the beginning or end of the session or before or right after a break); or other explanations (e.g., motivational or attentional fluctuations).

Overall, the interpretation process requires the neuropsychologist to consider the patient's entire history, including: (1) the case history, i.e., medical records, developmental reports and questionnaires, and third-party observations; (2) the profile of the child's performance revealed by the quantitative and qualitative assessment; and (3) his or her socioaffective well-being. The final step is the integration of the individual findings across disciplines, i.e., neuroscience, functional neuroanatomy, neurobiology, neurology, neuropathology, clinical psychology, and, in particular, neurologic and psychologic development. This leads to conclusions about brain–behavior relationships that enable the neuropsychologist to identify possible underlying neurologic processes and potential pathologic conditions. The conclusion should reflect the initial indication and specific questions. This emphasizes yet again the importance of specifying the indications, complaints, and questions from the outset to maximize the efficiency of the neuropsychologic assessment.

The findings of the assessment will be summarized in a neuropsychologic report, allowing third parties to be informed of and to understand the conclusions (Rae-Grant and Parsons, 2014). This report is also intended for clinical professionals in other disciplines, the child's primary caregivers, and significant individuals in regular contact with the child (e.g., teachers). It must be written in plain, objective language. Usually, it contains the following sections: (1) the indications, complaints, and questions; (2) the case history; (3) the findings of the qualitative assessment; (4) the results of the formal evaluation; (5) the conclusions regarding cognitive and behavioral

functions, the assumptions, and the diagnosis of underlying pathologies; and (6) personalized recommendations for interventions to address the difficulties identified.

Pediatric Neuropsychologic Assessment in Specific Situations

Although there are certain well-known similarities between pediatric and adult neuropsychologic assessments, different approaches and techniques must be applied to each population (e.g., Reynolds and Fletcher-Janzen, 2009; Baron, 2010). A number of factors influence the interpretation of a pediatric assessment, and expertise on adult brain–behavior relationships does not apply to children in the same way. The following paragraphs explore the distinctive characteristics and challenges that are met when conducting assessments of children, and these will be illustrated with examples of pathologic conditions.

First, various behavioral dysfunctions can affect the child's cooperation and motivation. In this case, if the neuropsychologist wishes to properly assess the child's best performance, he or she will need to have strategies at hand to keep the child interested. Depending on the extent and severity of the behavioral dysfunctions the neuropsychologic protocol requires substantial adjustments. For example, in children with an intellectual disability (ID), frequently alternating between the evaluation and play-breaks to reward them for their efforts is crucial. Thus, the duration of the formal assessment is limited and the assessment requires a rather narrow protocol with a focus on the most important functions.

Second, language abilities can be limited, and the comprehension of instructions may be challenging. Standardized administration therefore requires adjusted instructions. Tools that use simple, nonverbal instructions can be used to overcome this challenge. These are often used for children with ID to assess cognitive functioning despite limited verbal skills.

Third, a limited attention span can have significant effects on the neuropsychologic assessment, as it affects more aspects than just the tasks assessing attentional functions. It is often challenging for the neuropsychologist to keep the child's attention during the evaluation, and thus flexibility to adjust the protocol (e.g., the need to break down a task into several blocks, taking numerous short breaks) or creative strategies (e.g., running around and other physical activity between tasks) may be crucial to obtain valid results. Among others the cognitive profile of children with ADHD is characterized by attentional and executive difficulties (WHO, 1992; APA, 2013). In these cases, there is often a frequent need for breaks, as attention and concentration decline and fluctuate, or because impulsive and hyperactive behavior causes interruptions. This may result in quite divergent results for similar tasks and functions, which the neuropsychologist should not only attribute to cognitive underperformance but also interpret as due to attentional difficulties. Overall, the validity of the psychometric results may be reduced, which emphasizes the importance of qualitative observations to estimate the influence of attentional difficulties on all the neuropsychologic results.

Fourth, impaired social skills and altered communicative capacities can render the interaction during the assessment difficult and often unpredictable (e.g., children suspected to have or diagnosed with ASD). In these cases, the neuropsychologist's observations of social cues and elements of the interaction are of great importance. There are also certain standardized tools for evaluating specific social abilities, such as nonsense stories or stories with ironic content and real-life situations. During the entire assessment the neuropsychologist should pay particular attention to his or her style of interacting with the child to maximize the extent and quality of the assessment. Children with ASD or with social difficulties may show reduced flexibility and ability to adapt to a social situation. Adjusting to a new setting demands significantly more time and cognitive

resources for these children. The child's focus of attention can also be quite different; some aspects of the room or certain objects may attract unusual attention, while focus on the task itself is low. Finally, the child may also have trouble understanding implicit requests or may show a low underlying level of tolerance when trying to complete a task. The neuropsychologist should be aware of these particularities, limit the sources of distraction, allow more time for the child to become familiar with the setting, and be particularly clear when introducing a task.

Last, the selection of tests depends largely on the child's developmental age. Where there is a considerable developmental delay (e.g., ID, in some children with ASD), the developmental age may differ significantly from the child's chronologic age (Koziol and Budding, 2010; Mazeau and Pouhet, 2014). As a consequence, the neuropsychologist will have to adjust the choice of tests during the initial interview to include more playful tasks. For instance, when evaluating a 6-year-old showing a developmental delay, the use of tools for preschoolers may be more appropriate than the school-age batteries normally applied. This generally requires the neuropsychologist to develop a broad range of expertise, a deep knowledge of the available tools, and a high degree of flexibility.

Conclusion

The main objective of the neuropsychologic assessment is to document neurodevelopmental alterations within various cognitive and behavioral domains, sensory-motor and perceptual functions, and socioaffective functioning. Subsequently, it aims to propose appropriate explanations for the specific pattern of impairments previously documented. To do so the neuropsychologist not only integrates the results of the extensive formal quantitative and qualitative assessment, but also considers observational reports by caregivers and the case history.

The main expertise of a clinical neuropsychologist lies in the integrative and multidisciplinary interpretation of the findings. This ultimately allows him or her to specify potential neurodevelopmental pathologies, document the impact of structural abnormalities, and draw profound assumptions about brain–behavior relationships. The neuropsychologic assessment is frequently part of a multidisciplinary evaluation, from which recommendations are derived for various contexts of the child's daily life (e.g., family, care team, school). In fact, it provides significant guidance in introducing or adjusting the appropriate therapeutic and intervention programs addressing the difficulties identified. Further, the assessment also finds application within a scientific context, where it contributes to documenting normal development or, in legal cases, justifying conclusions about causal relationships.

Since the acquisition of valid, reliable performances that accurately reflect a child's cognitive potential depends largely on his or her motivation, cooperation, and concentration, the pediatric neuropsychologic assessment in particular requires a high degree of flexibility on the part of the neuropsychologist (e.g., regarding the evaluation protocol, the duration of each session, and the interaction with the child). That is why efficient preparation for the evaluation is essential. This also depends on a range of information the neuropsychologist must know prior to the assessment (e.g., chronologic age, known pathologies, pharmaceutical treatment).

Future advances in pediatric neuropsychologic assessments should address the development of more sophisticated tools. This includes, for example, establishing larger normative samples that improve statistical power, building pathologic normative samples to facilitate the categorization of results, or augmenting sociocultural norms. Further, there should be a deeper understanding of the importance of pediatric neuropsychologic assessments to the child's neurodevelopment and an

exchange of information with other disciplines. This may pave the way for more holistic protocols and make diagnosis as well as intervention more effective.

References

- Annett, R.D. & Dencoff, J.E., 2010. The pediatric diagnostic interview and neurobehavioral evaluation. In A. S. Davis, ed. *Handbook of pediatric neuropsychology*. New York, NY, USA: Springer Publishing Company, LLC, pp. 435–441.
- APA, A.P.A., 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)* 5th ed. A. P. A. APA, ed., Arlington, VA, USA: The American Psychiatric Association Publishing.
- Association québécoise des neuropsychologues, 2018. Les fonctions cognitives. Available at: <https://aqnp.ca/la-neuropsychologie/les-fonctions-cognitives/#Fonctionsexecutives> [Accessed September 17, 2018].
- Aylward, G.P., 2010. Neuropsychological assessment of newborns, infants, and toddlers. In A. S. Davis, ed. *Handbook of pediatric neuropsychology*. New York, NY, USA: Springer Publishing Company, LLC, pp. 201–212.
- Baron, I.S., 2010. Maxims and a Model for the Practice of Pediatric Neuropsychology. In K. O. Yeates et al., eds. *Pediatric neuropsychology : research, theory, and practice*. New York, NY, USA: Guilford Press, pp. 473–498.
- Bauer, P.J., Lukowski, A.F. & Pathman, T., 2010. Neuropsychology of Middle Childhood Development (6 - 11 Years Old). In A. S. Davis, ed. *Handbook of pediatric neuropsychology*. New York, NY, USA: Springer Publishing Company, LLC, pp. 37–46.
- Bennett, T.L. & Ho, A.R., 2009. The Neuropsychology of Pediatric Epilepsy and Antiepileptic Drugs. In C. R. Reynolds & E. Fletcher-Janzen, eds. *Handbook of Clinical Child Neuropsychology*. New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, LLC, pp. 505–528.

- Bergen, D. & Woodin, M., 2010. Neuropsychological Development of Newborns, Infants and Toddlers (0 to 3 Years Old). In A. S. Davis, ed. *Handbook of pediatric neuropsychology*. New York, NY, USA: Springer Publishing Company, LLC, pp. 15–30.
- Berl, M.M., Smith, M. Lou & Bulteau, C., 2017. ILAE survey of neuropsychology practice in pediatric epilepsy surgery evaluation. *Epileptic Disorders*, 19(2), pp.166–177.
- Brown, R.T. & Daly, B.P., 2009. Neuropsychological Effects of Stimulant Medication on Children’s Learning and Behavior. In C. R. Reynolds & E. Fletcher-Janzen, eds. *Handbook of Clinical Child Neuropsychology*. New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, LLC, pp. 529–580.
- Cotton Bronk, K., 2010. Neuropsychology of Adolescent Development (12 to 18 Years Old). In A. S. Davis, ed. *Handbook of pediatric neuropsychology*. New York, NY, USA: Springer Publishing Company, LLC, pp. 47–57.
- Deutsch Lezak, M. et al., 2012a. *Neuropsychological Assessment* 5th ed. M. Deutsch Lezak et al., eds., New York, NY, USA: Oxford University Press, Inc.
- Deutsch Lezak, M. et al., 2012b. The Practice of Neuropsychological Assessment. In M. Deutsch Lezak et al., eds. *Neuropsychological assessment*. New York, NY, USA: Oxford University Press, Inc., pp. 3–14.
- Deutsch Lezak, M. et al., 2012c. Theory and practice of neuropsychological assessment. In *Neuropsychological assessment*. New York, NY, USA: Oxford University Press.
- Evans, J.J., 2003. Basic concepts and principles of neuropsychological assessment. In P. Halligan, U. Kischka, & J. C. Marshall, eds. *Handbook of clinical neuropsychology*. Oxford, UK: Oxford University Press, pp. 15–26.

- Faraone, S. V. & Buitelaar, J., 2010. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(4), pp.353–364.
- Fuster, J.M., 1995. *Memory in the cerebral cortex: An empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate*, Cambridge, MA, USA: The MIT Press.
- Gallagher, A. et al., 2017. Significant motor improvement in an infant with congenital heart disease and a rolandic stroke: The impact of early intervention. *Developmental Neurorehabilitation*, 20(3), pp.165–168.
- Giedd, J.N., 2004. Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021(1), pp.77–85.
- Glasel, H. & Mazeau, M., 2017a. *Conduite du bilan neuropsychologique chez l'enfant* 3e ed. MASSON, ed., Issy-les-Moulineaux cedex, FR: Elsevier Masson SAS.
- Glasel, H. & Mazeau, M., 2017b. Le cœur du bilan. In MASSON, ed. *Conduite du bilan neuropsychologique chez l'enfant*. Issy-les-Moulineaux cedex, FR: Elsevier Masson SAS, pp. 69–87.
- Glasel, H. & Mazeau, M., 2017c. Les outils du neuropsychologue. In MASSON, ed. *Conduite du bilan neuropsychologique chez l'enfant*. Issy-les-Moulineaux cedex, FR: Elsevier Masson SAS, pp. 21–68.
- Goldstein, L.H. & McNeil, J.E., 2004. *Clinical Neuropsychology: A Practical Guide to Assessment and Management for Clinicians* Edited by L. H. Goldstein & J. E. McNeil, eds., Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

- Gorske, T.T. & Smith, S.R., 2009. *Collaborative Therapeutic Neuropsychological Assessment* 1st ed. T. T. Gorske & S. R. Smith, eds., New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, LLC.
- Gualtieri, C.T. & Morgan, D.W., 2008. Frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(7), pp.1122–1130.
- Heffelfinger, A., 2014. Issues in the Assessment of Children. In M. W. Parsons et al., eds. *Clinical Neuropsychology: A Pocket Handbook for Assessment*. Washington, DC, USA: American Psychological Association, pp. 114–131.
- Heilbronner, R.L. et al., 2009. American Academy of Clinical Neuropsychology Consensus Conference Statement on the Neuropsychological Assessment of Effort, Response Bias, and Malingering. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(7), pp.1093–1129.
- Holmes, G., Sirven, J. & Fisher, R.S., 2013. Temporal Lobe Epilepsy (TLE). Epilepsy Foundation. Available at: <https://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes/temporal-lobe-epilepsy-aka-tle> [Accessed April 30, 2018].
- Kern, J.K. et al., 2013. Prospective, blinded exploratory evaluation of the PlayWisely program in children with autism spectrum disorder. *The Yale journal of biology and medicine*, 86(2), pp.157–67.
- Koziol, L.F. & Budding, D.E., 2010. Pediatric Neuropsychological Testing: Theoretical Models of Test Selection and Interpretation. In A. S. Davis, ed. *Handbook of pediatric neuropsychology*. New York, NY, USA: Springer Publishing Company, LLC, pp. 443–455.
- Lagae, L., 2006. Cognitive side effects of anti-epileptic drugs: The relevance in childhood epilepsy. *Seizure*, 15(4), pp.235–241.

- Matson, J.L., Matson, M.L. & Andrasik, F., 2009. *Assessing Childhood Psychopathology and Developmental Disabilities* J. L. Matson, F. Andrasik, & M. L. Matson, eds., New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, LLC.
- Mazeau, M. & Pouhet, A., 2014. Mémoires : fonctionnement, développement, déficits. In M. Mazeau & A. Pouhet, eds. *Neuropsychologie et troubles des apprentissages chez l'enfant: du développement typique aux dys-*. Issy-les-Moulineaux cedex, FR: Elsevier Masson SAS, pp. 169–217.
- Nadel, S. & Poss, J.E., 2007. Early detection of autism spectrum disorders: Screening between 12 and 24 months of age. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 19(8), pp.408–417.
- Naglieri, J.A. & Otero, T.M., 2010. Cognitive assessment system: Redefining intelligence from a neuropsychological perspective. In A. S. Davis, ed. *Handbook of pediatric neuropsychology*. New York, NY, USA: Springer Publishing Company, LLC, pp. 319–333.
- Noël, M.-P., 2007. Chapitre 1: L'anamnèse dans le bilan neuropsychologique de l'enfant. In M.-P. Noël, ed. *Bilan neuropsychologique de l'enfant*. Mardaga, BE: PSY-Évaluation, mesure, diagnostic, pp. 7–16.
- Paquette, N. et al., 2015. Developmental patterns of expressive language hemispheric lateralization in children, adolescents and adults using functional near-infrared spectroscopy. *Neuropsychologia*, 68, pp.117–125.
- Procianoy, R.S., Mendes, E.W. & Silveira, R.C., 2009. Massage therapy improves neurodevelopment outcome at two years corrected age for very low birth weight infants. *Early Human Development*, 86, pp.7–11.

- Rae-Grant, A. & Parsons, M.W., 2014. Neuropsychology in the Clinical Setting: Conceptual and Practical Issues. In M. W. Parsons et al., eds. *Clinical Neuropsychology: A Pocket Handbook for Assessment*. Washington, DC, USA: American Psychological Association, pp. 9–30.
- Reynolds, C.R. & Fletcher-Janzen, E., 2009. *Handbook of Clinical Child Neuropsychology* 3rd ed. C. R. Reynolds & E. Fletcher-Janzen, eds., New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, LLC.
- Rock, P.L. et al., 2018. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44, pp.2029–2040.
- Schachter, S.C., Shafer, Patricia O. & Sirven, J.I., 2014. Seizure and Epilepsy Medicines. *Epilepsia*.
- Schoenberg, M.R. & Scott, J.G., 2011. *The Little Black Book of Neuropsychology: A Syndrome-Based Approach* 1st ed. M. R. Schoenberg & J. G. Scott, eds., New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, LLC.
- Skeide, M.A. & Friederici, A.D., 2016. The ontogeny of the cortical language network. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(5), pp.323–332.
- Snyder, P.J., Nussbaum, P.D. & Robins, D.L., 2006. *Clinical Neuropsychology* 2nd ed. P. J. Snyder, ed., Washington, DC, USA: American Psychological Association.
- Tavano, A. et al., 2007. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain*, 130, pp.2646–2660.
- Téllez-Zenteno, J.F. & Hernández-Ronquillo, L., 2012. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012, pp.1–5.
- Vanderploeg, R.D., 2000. *Clinician's Guide to Neuropsychological Assessment* 2nd ed. R. D. Vanderploeg, ed., New York, NY, USA: Routledge.

Wechsler, D., 1944. *The measurement of adult intelligence* 3rd ed. D. Wechsler, ed., Baltimore, MD, USA: The Williams & Wilkins Company.

WHO, W.H.O., 1992. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines* 10th ed. WHO, ed., Geneva, CH: World Health Organization.

Wiebe, S., 2000. Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 27(1), pp.6–10.

Yeates, K.O. et al., 2010. *Pediatric Neuropsychology* 2nd ed. K. O. Yeates et al., eds., New York, NY, USA: Guilford Press.

Table 1. Main indications for a pediatric neuropsychological assessment

- Cognitive and behavioral difficulties
 - Impact of medical conditions
 - Effects of pharmaceutical treatment
 - Guidance for interventions
 - Brain surgery
 - Scientific documentation of normal neurodevelopment
 - Liability and causal relationships in a legal/forensic context
-

Table 2. Information that contributes to the planning of the neuropsychological assessment

○ Questions and indications	
○ Child's chronological age	○ Previous neuropsychological
○ Clinical pathologic(s) and developmental alteration(s)	evaluation(s)

Table 3. Sources of information for the case history

- Medical record, including previous evaluations
 - Attending physician and other allied health professionals
 - Patient
 - Parent / primary caregiver
 - Teachers
 - Siblings or extended family
 - Developmental questionnaires
-

Table 4. Cognitive functions commonly evaluated in a neuropsychological assessment

General intellectual functioning	Global capacity to act purposefully, to think rationally and to deal effectively with the environment (Wechsler 1944, p. 3).
Attention	Immediate, selective, sustained or divided: Allocation of resources and efforts towards an object or a task (Naglieri & Otero 2010, p. 320).
Executive functions	Inhibition, flexibility, planning, working memory, etc.: Capacity to respond in an adaptative manner to novel situations and coordinate cognitive, emotional and social skills (Deutsch Lezak et al. 2012c, p. 666).
Learning and memory	Verbal and non-verbal, short- and long-term: Capacity to retain information and utilize it for adaptative purposes (Fuster 1995; in Deutsch Lezak et al. 2012a).
Language	Capacity to verbally interact (expressive and receptive).
Learning abilities	Reading, writing, mathematics.
Visual and visuo-spatial capacities	Ability to visually perceive the size and color of objects as well as their spatial orientation and relation (Association Québécoise des Neuropsychologues 2018).