

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation des bénéfices et des risques du clampage tardif
dans l'alloimmunisation fœto-maternelle érythrocytaire :
Étude rétrospective comparative avant-après**

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2021 à 14h00
au Pôle Formation

Par **Alexane TOURNIER**

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent STORME

Monsieur le Docteur Thameur RAKZA

Madame le Docteur Louise GHESQUIERE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises par l'auteur dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations	4
Résumé	5
Abstract	7
Introduction générale	8
Article	10
Introduction	11
Methods.....	13
Results.....	16
Discussion	21
Conclusion	24
Discussion générale	25
Conclusion générale	29
Références bibliographiques	30
Annexes : tables supplémentaires	33

Liste des abréviations

IC : Intervalle de Confiance

DCC : Delayed Cord Clamping

AI : Alloimmunization

ICC : Immediate Cord Clamping

CI : Confidence Intervaal

ET : Exchange Transfusion

IUT : Intra Uterin Transfusion

ASD : Absolute standardized differences

y : years

wk : weeks

d : day

g : grams

dL : deciliter

NICU : Neonatal Intensive Care Unit

Résumé

Introduction : Les bénéfices du clampage tardif sont bien connus chez les nouveaux nés prématurés et également à terme. Toutefois, ils sont très peu étudiés dans la population spécifique des nouveaux nés avec une alloimmunisation érythrocytaire. L'objectif de ce travail est donc d'évaluer les bénéfices et risques du clampage tardif dans cette population spécifique.

Matériels et Méthode : Il s'agit d'une étude comparative avant / après de 2003 à 2018. Ont été inclus tous les nouveaux nés vivants singletons suivis pendant la grossesse pour une alloimmunisation érythrocytaire anti Rhésus ou anti Kell. Les données concernant le suivi néonatal ont été recueillies jusqu'au 4^{ème} mois de vie.

Résultats : 224 nouveaux nés ont été inclus : 125 dans le groupe « clampage immédiat » et 99 dans le groupe « clampage tardif ». L'hémoglobine à la naissance était significativement plus haute dans le groupe de clampage tardif en comparaison au clampage immédiat, avec une différence moyenne d'environ 1,7 g/dL (IC 95% 0,7-2,8). Il n'y avait pas de différence significative entre le taux d'enfants traités par exsanguinotransfusion ou transfusion jusqu'au 4^{ème} mois de vie (Odd Ratio 1,05 ; IC 95% 0,56-1,96). Parmi les enfants traités par exsanguinotransfusion ou transfusion, le délai entre la naissance et la première exsanguinotransfusion ou transfusion était plus long de 8 jours dans le groupe de clampage tardif par rapport au clampage immédiat (Rate Ratio 1,51 ; IC 95% 1,09-2,10). Dans le sous-groupe de nouveau-nés ayant nécessité une transfusion in utero, le nombre total

d'exsanguinotransfusions ou de transfusions était inférieur en cas de clampage tardif par rapport au clampage immédiat (Rate Ratio 0,72 ; IC 95% 0,56-0,93), tout comme le taux d'enfants nécessitant une exsanguinotransfusion (Odd Ratio 0,36 ; IC 95% 0,15-0,82). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre clampage tardif et immédiat concernant la bilirubinémie maximale, le nombre d'heures de photothérapie et l'hémoglobine au 3^{ème} mois de vie.

Conclusion : Notre étude est en faveur d'un bénéfice du clampage tardif dans l'alloimmunisation érythrocytaire fœto-maternelle quel que soit la sévérité de la pathologie – c'est-à-dire en absence ou présence d'anémie anténatale – sans augmentation du risque d'ictère néonatal.

Abstract

Background: Although delayed cord clamping (DCC) has well-known benefits for preterm and term neonates, it has been inadequately assessed in alloimmunized neonates. Our objective was to evaluate the potential benefits and risks of DCC are evaluated in alloimmunized neonates.

Methods: A comparative pre–post study from 2003 to 2018 of all live singleton neonates who were followed for red blood cell alloimmunization (AI) during gestation and confirmed at birth. Neonatal outcome data were collected until four months old.

Results: N=224 neonates were included (immediate cord clamping (ICC) group, n=125; DCC group, n=99). Hemoglobin at birth was significantly lower in the DCC group (mean difference, 1.7 g/dL; 95% confidence interval (CI): 0.7–2.8). There were no significant differences in the rates of exchange transfusion (ET) and/or transfusion through follow-up (odds ratio (OR), 1.05; 95% CI: 0.56–1.96). Among infants treated with ET/transfusion, the time to initial treatment was higher in the DCC group (median difference, 8 days; rate ratio (RR), 1.51; 95% CI: 1.09–2.10). Although no significant heterogeneity was found according to intrauterine transfusion (IUT) or anemia status, the DCC with IUT subgroup had a significantly lower number of ET/transfusion (RR, 0.72; 95% CI: 0.56–0.93) and a lower rate of needing at least one ET (OR, 0.36; 95% CI: 0.15–0.82). We found no significant between-group differences in maximum total bilirubin or hours of phototherapy.

Conclusion: Our results indicate a benefit of DCC in red blood cell AI, regardless of pathology severity (i.e., absence or presence of antenatal anemia) without increased risk of jaundice.

Introduction générale

Le clampage tardif est devenu un soin standard pour les nouveaux nés à terme et prématurés. Il a été recommandé par de nombreuses sociétés savantes dont l'Académie Américaine de Pédiatrie¹, le Collège Américain des Obstétriciens et Gynécologues², et l'Organisation Mondiale de la Santé³. En effet, chez les nouveaux nés prématurés, une revue systématique de la littérature de 5 721 enfants a montré une diminution de la nécessité de transfusion sanguine ainsi qu'une diminution de la mortalité néonatale.⁴ Il n'y avait pas de différence significative concernant l'hyperbilirubinémie entre les deux groupes. Chez les nouveaux nés à terme, une revue systématique de la littérature incluant 3 911 enfants a montré, en cas de clampage immédiat, une diminution de l'hémoglobine à la naissance et une augmentation des déficits en fer entre 3 et 6 mois de vie.⁵ Concernant l'effet à long terme, une étude de 263 enfants a suggéré une augmentation modeste des scores dans les domaines sociaux et de motricité fine à 4 ans de vie en cas de clampage tardif.⁶

Malgré ces bénéfices établis du clampage tardif, compte tenu des risques potentiels d'hyperbilirubinémie, et d'aggravation de l'anémie - et en l'absence de preuve scientifique - le clampage immédiat est considéré dans le monde comme étant la norme en cas d'alloimmunisation érythrocytaire. En effet, les nouveaux nés suivis pour alloimmunisation érythrocytaire sont exclus de la plupart des études sur le clampage tardif à cause de ce potentiel risque d'hyperbilirubinémie secondaire à l'hémolyse, qui peut être responsable d'encéphalopathie hyperbilirubinémique et de ses séquelles neurologiques. Le traitement néonatal de l'alloimmunisation consiste, selon le degré de sévérité en photothérapie, exsanguinotransfusion et/ou transfusion sanguine.⁷⁻⁹

Notre hypothèse est que le volume sanguin additionnel lié au clampage tardif agit comme une première transfusion. Le clampage tardif permettrait donc un plus haut taux d'hémoglobine à la naissance et moins de transfusion postnatale (sanguine ou exsanguinotransfusion), diminuant la morbidité liée à ces procédures. Cependant, les réserves sur le clampage tardif dans l'alloimmunisation érythrocytaire concernent le risque de surcharger le nouveau-né avec davantage d'anticorps maternels et d'érythrocytes incompatibles, responsables d'une augmentation du taux de bilirubine.

Actuellement, il y a peu de preuves du bénéfice du clampage tardif dans l'alloimmunisation. Deux précédentes études ont suggéré un bénéfice du clampage tardif dans cette population sans augmentation des issues défavorables.^{10,11} Cependant, elles se sont concentrées sur les cas d'alloimmunisation sévère et il existe un intérêt à l'évaluation de l'effet du clampage tardif quel que soit la sévérité de l'alloimmunisation. Ainsi, notre objectif était d'évaluer les potentiels bénéfiques et risques du clampage tardif dans cette population par une étude comparative avant/après.

Article

Effect of Delayed Cord Clamping on Red Blood Cell Alloimmunization.

Alexane TOURNIER¹, MS ; Louise GHESQUIERE^{1,2}, MD ; Julien LABREUCHE^{2,3} ; Elodie DRUMEZ^{2,3} ; Julie LEROY¹, MD ; Laurent STORME⁴, MD, PhD ; Thameur RAKZA⁴, MD ; Véronique HOUFFLIN-DEBARGE^{1,2}, MD, PhD ; Charles GARABEDIAN^{1,2}, MD, PhD.

¹ CHU Lille, Department of obstetrics, F-59000 Lille, France

² Univ. Lille, CHU Lille, ULR 2694 - METRICS, F-59000 Lille, France

³ CHU Lille, Department of Biostatistics, F59000-Lille, France

⁴ CHU Lille, Department of neonatology, F-59000 Lille, France

Corresponding author:

Alexane TOURNIER, Ms

CHU Lille, Department of obstetrics

1 rue Eugène Avinée

59037 Lille, France

Tel: 33 +3 03 20 44 66 26 - Fax: 33 +3 03 20 44 63 11

alexane.tournier2@gmail.com

KEYWORDS : Red Blood Cell Alloimmunization, Rhesus, Delayed Clamp Cord, Neonatal anemia, Transfusion

INTRODUCTION

Delayed cord clamping (DCC) has become the standard of care for both preterm and term neonates and is recommended by many professional societies, including the American Academy of Pediatrics,¹ the American College of Obstetricians and Gynecologists,² and the World Health Organization.³ A systematic review of 5,721 preterm infants showed that DCC was associated with less need for blood transfusion and reduced neonatal mortality.⁴ There was no statistical between-group difference in hyperbilirubinemia. A systematic review of 3,911 term infants showed that immediate cord clamping (ICC) was associated with lower hemoglobin concentration at birth and more iron deficiency at age 3–6 months.⁵ A long-term study of 263 infants suggested modestly higher social and fine motor domain scores at the age of four years after DCC at birth.⁶

Despite these established benefits of DCC, its potential risk of hyperbilirubinemia, possible exacerbation of anemia, and absence of supportive evidence have led to ICC being the worldwide norm in Rhesus-alloimmunized infants. Indeed, neonates with red blood cell alloimmunization (AI) have been excluded from most DCC studies due to the potential risk of severe hyperbilirubinemia secondary to hemolysis, which can lead to bilirubin encephalopathy and its ensuing neurological sequelae. According to the degree of severity, neonatal AI treatment may require phototherapy, exchange transfusion (ET), and/or blood transfusions.^{7–9}

Our hypothesis was that the additional blood volume associated with DCC acts as an initial transfusion, allowing a higher rate of hemoglobin at birth and less need for transfusions (either blood transfusions or ET), decreasing neonatal morbidity from those procedures. However, concerns remain regarding DCC in infants with red blood cell AI, including risks of overloading the newborn with additional incompatible red blood cells, leading to increased bilirubin levels. Only two previous studies have suggested benefits of DCC without increased adverse

outcomes, though these focused on only severe AI.^{10,11} Thus, to address the paucity of evidence regarding possible benefits of DCC within the wider AI population (i.e., including all levels of severity), our objective was to evaluate the potential benefits and risks of DCC in a comparative pre–post study.

METHODS

This comparative pre–post study was conducted from January 2003 to December 2018. We included all neonates whose mothers were followed up for AI with Rhesus or Kell antibodies during pregnancy and confirmed by either fetal genotyping or Coombs test at birth. Cases of multiple pregnancies and in utero fetal death were excluded.

In the first study years, intrauterine transfusion (IUT) was indicated whenever the optical index at 450 nm (DOD450) fell in zone III of the Liley diagram.¹² This technique was gradually replaced by ultrasound monitoring of the middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA PSV), which our center began using in 2005. Ultrasound monitoring protocol was used when the antibody titer $>1/16$ or antibody concentration was $>0.7 \mu\text{g/mL}$. Fetal anemia was diagnosed when MCA PSV was $>1.29 \text{ MoM}$ ¹³ and was considered severe when MCA PSV was $>1.55 \text{ MoM}$, when there were ultrasound signs of hydrops fetalis, or when fetal heart rate monitoring showed a sinusoidal rhythm.¹⁴ After IUT or intrauterine exchange transfusion, the fetus was considered anemic if the calculated hemoglobin (using the 0.3 g/dL/day of consumed hemoglobin formula¹⁵) was $<0.84 \text{ MoM}$, corresponding to the definition of mild anemia according to Mari et al.¹³

During pregnancy, IUT was indicated in cases of severe anemia. IUT was performed until the 34th week of gestation, following the previously described identification protocol.¹⁶ Beyond this age, fetal extraction was discussed with the perinatal specialists.

Our center's protocol for DCC in premature infants (i.e., born before gestational week 34) is consistent with the recommendations of the European Resuscitation Council.¹⁷ Since 2009, we have extended our DCC protocol to include cases of red cell AI. We define DCC as cord clamping 30 seconds after birth. Hemoglobin levels were evaluated during the first hours after birth. Our neonatal management protocol is consistent with previous descriptions.⁸

Phototherapy was administered with two devices (Tunnel, Medipréma, Tours, France; Natus neoBLUE, Natus Medical Inc., San Carlos, CA, USA). The neonatal protocol changed during the study period, with phototherapy becoming routine in AI cases in 2011. ET was performed with double-volume transfusion (160 mL/kg) using irradiated and leukocyte-depleted erythrocytes. Our criteria for ET was bilirubin at birth >3.5 mg/dL or levels above threshold in combination with phototherapy failure. The indication for red blood cell transfusion was Hb level at birth <10 g/dL or if clinical symptoms of anemia were present.

Data concerning obstetric history, antenatal management, and neonatal outcomes through to the age of four months were collected, as neonatal late anemia resolves by the age of three months.^{18,19}

Our primary outcome was the number of postnatal ET/transfusions. Our secondary outcomes were the impacts of DCC on hemoglobin level at birth, time from birth to first ET/transfusion, and hemoglobin level at the age of three months. DCC tolerance was defined as the maximum bilirubin level after birth and hours of phototherapy.

Ethics

Ethical approval was granted by the French Ethics Committee of Research in Obstetrics and Gynecology (CEROG OBS 2012-02-04).

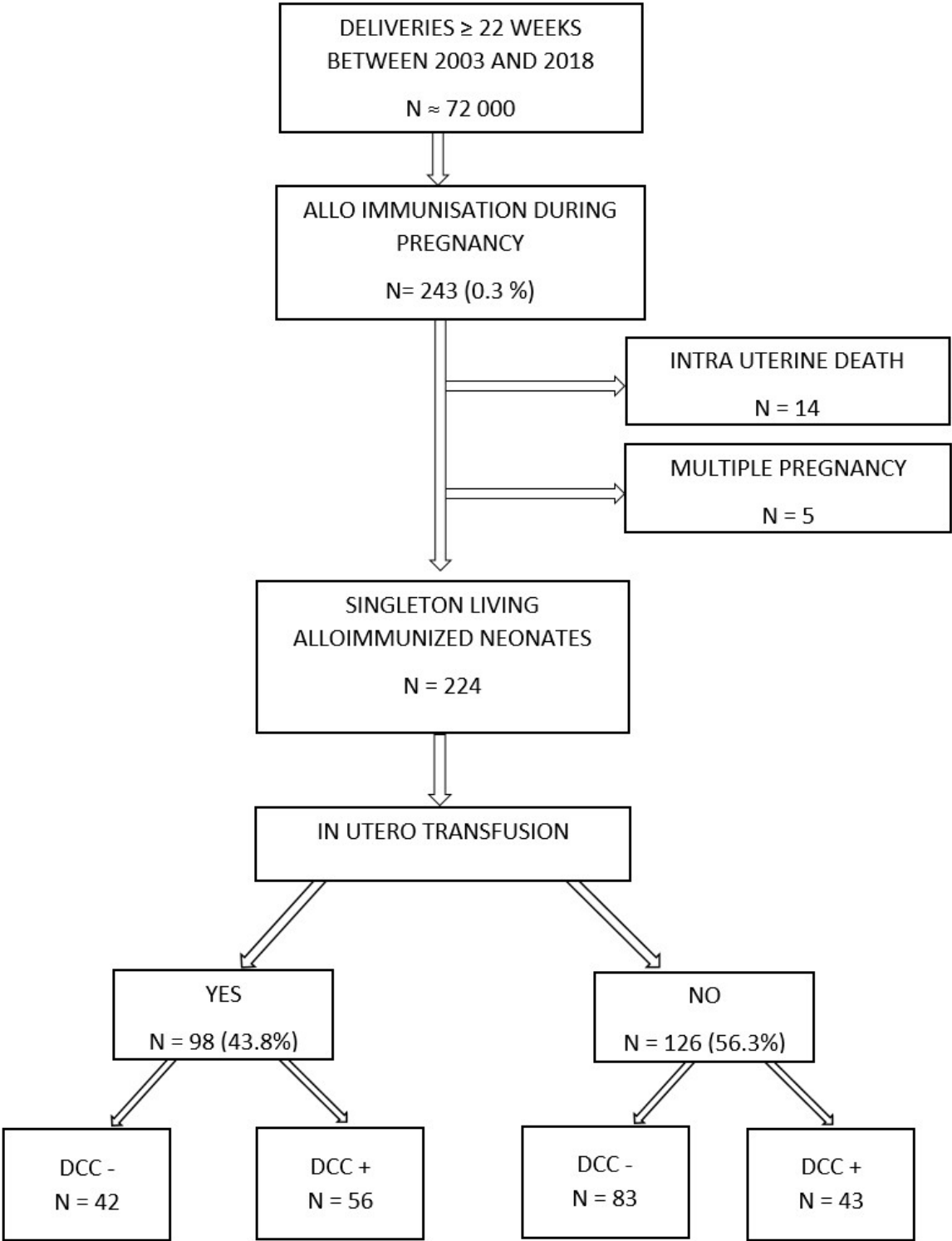
Statistical Analysis

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Quantitative variables are expressed as the mean (standard deviation) or median (interquartile range) according to distribution normality, which was assessed using histograms and the Shapiro–Wilk test. Maternal, fetal, and neonatal characteristics are described according to ICC vs. DCC strategy, both overall and stratified by IUT and prenatal anemia status. Magnitudes of between-group

differences (ICC vs. DCC) were assessed by calculating the absolute standardized differences (calculated on rank transformed data for non-Gaussian distribution). Absolute standardized differences of 20%, 50%, and 80% were interpreted as a small, medium and large, respectively.²⁰ We assessed the effects of DCC vs. ICC on neonatal characteristics and management at birth and during the first four postnatal months using logistic regression models for binary variables (need for ET/transfusion), linear regression models for continuous variables (hemoglobin at birth and maximal bilirubin level), and a negative binomial regression model for discrete variables (number of ETs/transfusions, days from birth to first ET/transfusion, hours of phototherapy). From these models, we derived the odds ratio (OR), mean difference, and rate ratio as effect sizes (with 95% confidence interval (CI)) for DCC vs. ICC. Initial analyses included the overall study sample. Additional analyses were stratified according to IUT and prenatal anemia status by including the corresponding interaction term in regression models. Statistical testing was done at the two-tailed α level of 0.05. Data were analyzed using SAS software (version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

A series of N=224 neonates with AI were included: n=125 in the ICC group and n=99 in the DCC group (Fig 1).



Sample characteristics are described in Table 1. The main antibody was Rhesus D. There were no meaningful between-group differences in maternal age, parity, delivery mode, neonatal weight, arterial pH, or transfer to intensive care. In the DCC group, prenatal anemia was more severe (53.5% with severe anemia vs. 33.6% in the ICC group, Absolute Standardized Difference (ASD)=38.6%) and the rate of IUT during pregnancy was higher (56.6% vs. 33.6% in the ICC group, ASD=47.4%). There were more labor inductions in the DCC group (59.6% vs. 47.6% in the ICC group, ASD=29.4%) and gestational age at birth was lower (35.7 ± 2.3 weeks vs. 36.3 ± 2.6 weeks in the ICC group, ASD=28.8%). There were three neonatal deaths in the ICC group and none in the DCC group. Sample characteristics by prenatal anemia and IUT subgroups are described in Tables S1–S4.

TABLE 1. Maternal, fetal and neonatal characteristics according to immediate or delayed cord clamping.

	Immediate cord clamping (n=125)	Delayed cord clamping (n=99)	Absolute standardized difference (%)
MATERNAL CHARACTERISTICS			
Age, y	30.8 ± 5.5	31.5 ± 5.6	13.7
Parity	2 [1-3]	2 [1-3]	5.3
Number of maternal antibodies ≥2	60/125 (48.0)	43 (42.4)	9.2
Type of main maternal antibody			
RH1	89/124 (71.8)	72/99 (72.7)	8.0
RH 3	10/124 (8.1)	9/99 (9.1)	
RH4	11/124 (8.9)	7/99 (7.1)	
KELL	14/124 (11.3)	11/99 (11.1)	
FETAL CHARACTERISTICS			
Prenatal anemia			
Absence	51/125 (40.8)	26/99 (26.3)	38.6
Mild	29/125 (23.2)	20/99 (20.2)	
Severe	45/125 (36.0)	53/99 (53.5)	
IUT	42/125 (33.6)	56/99 (56.6)	47.4
Number of IUT per pregnancy	2 [1-3]	2 [1-3]	11.4
Gestational age at first IUT, wk	27.0 ± 4.3	27.2 ± 4.3	10.4
Hemoglobin at first IUT, g/dL	6.5 ± 2.5	6.5 ± 2.6	0.1
Delay between last IUT and delivery, d	21 [18-27]	22 [16-28]	7.7
Coombs before delivery,	64 [16-128]	64 [16-128]	9.9
Hydrops fetalis	28/122 (23.0)	31/99 (32.0)	20.3
NEONATAL CHARACTERISTICS			
Cesarean	55/122 (45.1)	52/99 (52.5)	14.9
Induction	59/125 (47.6)	59/99 (59.6)	29.4
Gestational age at birth, wk	36.3 ± 2.6	35.7 ± 2.3	28.8
Birth weight, g	2656 ± 625	2603 ± 574	5.7
Apgar <7 at 5 min	8/115 (7.0)	2/99 (2.0)	24.0
Neonatal arterial PH	7.3 [7.2-7.3]	7.3 [7.2-7.3]	2.5
Transfer-NICU	63/124 (50.8)	54/99 (54.5)	7.5
Number of days in NICU	8 [5-12]	8 [5-14]	5.7
Neonatal death	3/125 (2.4)	0/99 (0.0)	NA

Values are expressed as no./No. (%), median [interquartile range] or mean ± standard deviation.
Abbreviations : NA, not applicable ; IUT, intra uterine transfusion ; NICU, neonatal intensive care unit.

Neonatal outcomes for the overall sample and subgroups are described in Table 2. Overall, hemoglobin at birth was significantly higher in the DCC vs. ICC group, with a mean difference of 1.7 g/dL (95% CI: 0.7–2.8; $P=.001$). The proportion of infants treated with ET/transfusion until the age of four months was similar in the DCC (75.3%) and ICC (74.4%) groups (OR, 1.05; 95% CI: 0.56–1.96). However, among treated infants, time from birth to the first day of ET/transfusion was longer in the DCC group by a median of eight days (rate ratio, 1.51; 95% CI: 1.09–2.10). We found no significant between-group differences in three-month hemoglobin level, maximum total bilirubin, number of phototherapy hours, number of transfusions, or need for ET/transfusion by the age of four months.

In subgroup analyses defined by IUT and prenatal anemia status, no significant heterogeneity in the association between neonatal outcomes and cord clamping were found. However, there were differences in the number of ETs/transfusions and the rate of need for at least one ET by the age of four months. These were lower in the DCC group, although the difference only reached statistical significance between the IUT subgroups (rate ratio, 0.72; 95% CI: 0.56–0.93 and OR, 0.36; 95% CI: 0.15–0.82, respectively).

TABLE 2. Effect of delayed versus immediate cord clamping on neonatal characteristics and management in the global population and in the different subgroups.

	Subgroups	Immediate cord clamping	Delayed cord clamping	Effect size (95%CI)	p-value	p het
Number of ETs/transfusions	Global	2 [0-3]	2 [1-3]	0.93 (0.73 to 1.17) ^a	0.53	-
	No IUT	2 [0-2]	1 [0-2]	0.87 (0.62 to 1.23) ^a	0.43	0.38
	IUT	3 [2-4]	2 [1-3]	0.72 (0.56 to 0.93) ^a	0.01	
	No anemia	0 [0-2]	0 [0-1]	0.92 (0.56 to 1.51) ^a	0.75	0.68
	Anemia	2 [2-4]	2 [1-3]	0.82 (0.65 to 1.04) ^a	0.10	
At least one ET/transfusion	Global	87/117 (74.4)	73/97 (75.3)	1.05 (0.56 to 1.96) ^b	0.88	-
	No IUT	49/78 (62.8)	24/43 (55.8)	0.75 (0.35 to 1.60) ^b	0.45	0.33
	IUT	38/39 (97.4)	49/54 (90.7)	0.26 (0.02 to 2.31) ^b	0.22	
	No anemia	23/48 (47.9)	9/26 (34.6)	0.58 (0.21 to 1.55) ^b	0.27	
	Anemia	64/69 (92.8)	64/71 (90.1)	0.71 (0.21 to 2.37) ^b	0.58	
At least one ET	Global	38/124 (30.7)	22/99 (22.2)	0.65 (0.35 to 1.19) ^b	0.16	-
	No IUT	14/82 (17.1)	4/43 (9.3)	0.50 (0.15 to 1.62) ^b	0.24	0.65
	IUT	24/42 (57.1)	18/56 (32.1)	0.36 (0.15 to 0.82) ^b	0.015	
	No anemia	6/51 (11.8)	0/26 (0.0)	-	-	-
	Anemia	32/73 (43.8)	22/73 (30.1)	0.55 (0.27 to 1.09) ^b	0.088	
Number of transfusions	Global	2 [0-3]	1 [0-3]	0.95 (0.73 to 1.23) ^a	0.69	-
	No IUT	1 [0-2]	1 [0-2]	0.91 (0.62 to 1.33) ^a	0.61	0.42
	IUT	3 [1-4]	2 [1-3]	0.74 (0.55 to 1.02) ^a	0.052	
	No anemia	0 [0-2]	0 [0-1]	1.02 (0.60 to 1.72) ^a	0.94	0.51
	Anemia	2 [1-3]	2 [1-3]	0.84 (0.63 to 1.10) ^a	0.20	
Hemoglobin at birth	Global	12.8±4.0	14.5±3.6	1.7 (0.7 to 2.8) ^c	0.001	
	No IUT	13.8±4.1	16.3±3.4	2.5 (1.1 to 3.9) ^c	<0.001	
	IUT	10.8±2.9	13.1±3.2	2.3 (0.8 to 3.7) ^c	0.002	
	No anemia	15.1±3.4	17.3±3.0	2.3 (0.5 to 4.0) ^c	0.009	
	Anemia	11.3±3.6	13.6±3.4	2.3 (1.2 to 3.5) ^c	<0.001	
Time from birth to the first day of ET/transfusion	Global	2 [1-10]	10 [1-15]	1.51 (1.09 to 2.10) ^a	0.012	-
	No IUT	8 [1-13]	13 [8-16]	1.60 (0.97 to 2.64) ^a	0.063	0.68
	IUT	1 [1-3]	7 [1-14]	1.84 (1.19 to 2.84) ^a	0.006	
	No anemia	9 [2-13]	14 [6-23]	1.28 (0.57 to 2.85) ^a	0.54	0.41
	Anemia	1 [1-8]	9 [1-15]	1.87 (1.31 to 2.65) ^a	0.0005	
Number of phototherapy hours	Global	64 [38-94]	72 [30-94]	1.02 (0.75 to 1.38) ^a	0.91	-
	No IUT	53 [12-88]	32 [3-84]	0.94 (0.62 to 1.41) ^a	0.75	0.95
	IUT	78 [62-112]	75 [54-96]	0.92 (0.57 to 1.46) ^a	0.73	
	No anemia	40 [0-72]	12 [0-75]	0.82 (0.49 to 1.37) ^a	0.45	
	Anemia	72 [56-106]	74 [48-100]	0.96 (0.67 to 1.37) ^a	0.81	
Maximal bilirubin level	Global	220±89	229±110	8.9 (-19 to 37) ^c	0.53	
	No IUT	238±93	247±115	8.5 (-29.2 to 46.3) ^c	0.66	
	IUT	185±69	217±105	31.5 (-9.4 to 72.7) ^c	0.13	
	No anemia	212±100	225±125	12.5 (-37.5 to 62.5) ^c	0.62	
	Anemia	226±82	231±106	5.1 (-28.6 to 38.7) ^c	0.77	

Values are expressed as no./No. (%), median [interquartile range] or mean ±standard deviation unless otherwise as indicated. Abbreviations : IUT, intrauterine transfusion ; ET, exsanguinotransfusion

^a Rate ratio for delayed cord clamping vs. immediate cord-clamping group

^bOdds ratio for delayed cord clamping vs. immediate cord-clamping group

^cDifferences in means between delayed cord clamping vs. immediate cord-clamping group

DISCUSSION

Main Findings

Our results indicate benefits of DCC for infants with red blood cell AI, regardless of pathology severity—i.e., in either the absence or presence of antenatal anemia. We observed a significant increase in hemoglobin levels at birth across AI severity levels, an overall increase in the time to initial ET/transfusion, and a decreased need for postnatal ET/transfusion in cases of severe antenatal AI (i.e., pregnancies with IUT). These benefits were observed without increased risk of jaundice.

Interpretation

Though there is a rich literature concerning DCC in preterm and term infants, there remains a paucity of evidence regarding AI cases specifically. The first such data were published by our team regarding IUT cases.¹⁰ There has been only one randomized trial since then, i.e., Sahoo et al. compared n=36 alloimmunized neonates after DCC and n=34 after ICC in a tertiary care center in India.¹¹ With a primary outcome of packed cell volume two hours after birth, that group found an increase in DCC vs. ICC groups. Consistent with our series, Sahoo et al. also found a 15-day increase in the time to initial transfusion, though this was not statistically significant.¹¹

The main advantage of DCC in AI cases may be a reduction in necessary postnatal ET/transfusion. Indeed, ET is performed in severe anemia and severe hyperbilirubinemia to reduce bilirubin levels and further erythrocyte destruction by removing the antibody-coated neonatal erythrocytes and circulating maternal antibodies. However, ET is not without risks. The current mortality rates are <0.3% in term neonates but >10% in preterm neonates.^{21,22} Morbidity rates are still high (up to 24%), even in term neonates, and include cardiorespiratory

instability, apnea, catheter-related complications, thrombocytopenia, and infections.^{9,21–23} Safe, effective strategies to avoid ETs are needed, especially strategies requiring less than one minute. In their randomized trial, Sahoo et al. did not find a decrease in the need for either ET or transfusion.¹¹ We observed both a decrease in the overall need for ET and in the total number of ETs/transfusions in the high risk population (i.e., case of IUT during pregnancy). There was also a trend for cases with suspected prenatal anemia before birth.

Another observed benefit of DCC is the higher rate of hemoglobin at birth, which leads to delayed initial postnatal ET/transfusion. This is of major importance for organizing health resources and, by allowing “scheduled” transfusions, confers less morbidity than emergency procedures.²⁴ We also observed a tendency toward decrease transfusions in our at-risk population (i.e., cases with IUT or prenatal anemia during pregnancy).

Concerns regarding the safety of DCC in cases with red blood cell AI include the risk of increased bilirubin levels from a higher volume of circulating maternal antibodies. This can lead to jaundice and, in severe cases, to neurological dysfunctions such as kernicterus.²⁵ In our sample, we did not observe a difference in either maximum bilirubin levels or hours of phototherapy between the two groups, as did Sahoo et al.¹¹ Although we changed our practices by introducing routine phototherapy in the first hours after birth, this did not increase the total number of hours of phototherapy. However, this may have affected the number of ETs, especially since the rate of ET in red blood cell AI decreased to around 20% after more restrictive guidelines were published by the AAP in 2004.^{9,26} In the current literature, data on jaundice and DCC are variable and ambiguous. While several studies, including a Cochrane meta-analysis, have reported an increase in incidence of hyperbilirubinemia secondary to DCC,^{5,27,28} newer studies have not replicated these findings.^{29–33} In a recent retrospective pre–post study on ABO-incompatible infants delivered by Caesarean section, Ghirardello et al. found an increase in hyperbilirubinemia and duration of hospital stay following DCC.³⁴ We

must therefore remain cautious about the risk of hyperbilirubinemia and favor DCC in red blood cell AI under optimal conditions for monitoring and treating jaundice. However, phototherapy is generally considered a safe procedure. Reports of significant toxicity are exceptionally rare and mostly limited to case reports (as opposed to ET).^{26,35}

Strengths and Limitations

Given the rarity of the pathology under investigation, our sample size was a major study strength. We also included the overall AI sample, which is a representative sample of the population and not only of severe cases requiring IUT. However, without an *a priori* power analysis, we cannot rule out the potential for type II error from low statistical power. Nor can we exclude the possibility of false positive findings due to type I error from multiple comparisons. Moreover, due to the pre–post study design, potential covariates may be unevenly distributed between groups. The two groups were not fully comparable. In the DCC group, antenatal anemia was more severe, there were more IUT cases during pregnancy, more inductions, and a lower gestational age at birth. These factors may have influenced the study findings. Another potential bias is the change in neonatal phototherapy protocols during the study period.

CONCLUSION

DCC has proven benefits, including increased hemoglobin levels at birth and decreased need for transfusion in preterm neonates. Herein, we have shown DCC benefits within a sample of neonatal red blood cell AI cases, regardless of antenatal anemia severity. With optimal monitoring and management of jaundice, we recommend DCC in infants at risk for red blood cell AI neonatal anemia. Future studies should determine the optimal duration of DCC, including risk-to-benefit balance analyses of higher hemoglobin at birth versus hyperbilirubinemia.

Discussion générale

Résultats principaux

Notre étude est en faveur d'un bénéfice du clampage tardif dans l'alloimmunisation érythrocytaire quel que soit la sévérité de la pathologie – c'est à dire en l'absence ou en présence d'anémie anténatale. En effet, nous avons observé une augmentation significative des taux d'hémoglobine à la naissance quel que soit la sévérité de l'alloimmunisation, ainsi qu'une augmentation globale du délai avant la première exsanguinotransfusion et/ou transfusion. En cas d'alloimmunisation anténatale sévère (grossesse avec transfusion in utero), nous avons observé une diminution du besoin d'exsanguinotransfusion ainsi que du nombre total d'exsanguinotransfusion et/ou transfusion. Ce bénéfice a été observé sans augmentation du risque d'ictère néonatal.

Interprétation

La littérature scientifique est riche en ce qui concerne le clampage tardif chez le nouveau-né prématuré et à terme, mais il existe peu de preuve dans le cas spécifique d'alloimmunisation érythrocytaire. Les premières données publiées sont celles de notre équipe dans les cas de transfusion in utéro.¹⁰ Ensuite, il n'y a eu qu'une seule étude randomisée réalisée par Sahoo et al. qui ont comparé 36 nouveaux nés alloimmunisés après clampage tardif et 34 après clampage immédiat dans un centre de soins tertiaires en Inde.¹¹ Leur résultat principal était le volume sanguin à deux heures de vie, et ils ont observé une augmentation de ce volume sanguin en cas de clampage tardif en comparaison avec l'immédiat. Comme observé dans notre série, Sahoo et al. ont aussi trouvé une augmentation du délai avant première transfusion de 15 jours, mais de façon non significative.

L'avantage principal du clampage tardif en cas d'alloimmunisation pourrait être la diminution du besoin postnatal d'exsanguinotransfusion ou de transfusion. En effet, l'exsanguinotransfusion est réalisée dans les anémies sévères ou les hyperbilirubinémies sévères pour diminuer les taux de bilirubine et la destruction des érythrocytes, en retirant les érythrocytes néonataux incompatibles et les anticorps maternels circulants. Mais l'exsanguinotransfusion n'est pas sans risque. Les taux de mortalité actuels sont inférieurs à 0.3% chez les nouveaux nés à terme mais supérieurs à 10% chez les nouveaux nés prématurés.^{21,22} La morbidité reste également élevée (jusque 24 %) même chez les nouveaux nés à terme. Elle comprend l'instabilité cardio respiratoire, les apnées, les complications liées au cathéter, la thrombopénie et les infections.^{9,21-23} Des stratégies efficaces et sûres pour éviter les exsanguinotransfusions sont nécessaires, surtout si ces solutions prennent moins d'une minute. Dans leur essai randomisé, Sahoo et al n'ont pas mis en évidence de diminution du besoin d'exsanguinotransfusion ni de transfusion sanguine. Nous avons observé à la fois une diminution du besoin d'exsanguinotransfusion mais aussi du nombre total d'exsanguinotransfusion/transfusion dans les populations à haut risque – c'est à dire en cas de transfusion in utero en cours de grossesse. Il y avait également une tendance à ces diminutions dans les cas d'alloimmunisation avec suspicion d'anémie anténatale.

Un autre bénéfice observé était le taux augmenté d'hémoglobine à la naissance, permettant de retarder la première exsanguinotransfusion et/ou transfusion post natale. C'est une information d'importance majeure pour l'organisation des soins avec la possibilité de transfusions "programmées" moins morbides que celles en urgence.²⁴ Nous avons également observé une tendance à la diminution du nombre de transfusions dans les populations à risque, c'est à dire en cas de transfusion in utero ou d'anémie prénatale.

Les réserves sur la sûreté du clampage tardif dans l'alloimmunisation érythrocytaire concernent le risque d'augmentation du taux de bilirubine dû à une augmentation du volume d'anticorps

maternels circulants. Cela peut être responsable d'ictère néonatal voir dans les cas sévères de troubles neurologiques comme l'encéphalopathie hyperbilirubinémique.²⁵ Dans notre population, nous n'avons pas observé de différence entre les groupes dans les taux maximaux de bilirubine ni dans le nombre d'heures de photothérapie, tout comme Sahoo et al..¹¹ Bien que nous ayons changé nos pratiques en introduisant de la photothérapie systématique les premières heures après la naissance, cela n'a pas augmenté le nombre total d'heures de photothérapie. A noter, que cela pourrait avoir affecté le nombre d'exsanguinotransfusions, surtout au vu de la diminution du taux d'exsanguinotransfusion autour de 20% depuis que des recommandations plus restrictives ont été publiées par l'Académie Américaine de Pédiatrie en 2004.^{9,26} Dans la littérature, les données sur l'ictère et le clampage tardif sont variables et discordantes. Alors que plusieurs études, dont une méta analyse de la Cochrane, ont reporté une augmentation de l'incidence de l'hyperbilirubinémie après clampage tardif,^{5,27,28} des études plus récentes ne retrouvent pas les mêmes résultats.²⁹⁻³³ Dans une étude récente rétrospective type avant/après sur l'incompatibilité ABO d'enfants nés par césarienne, Ghirardello et al. ont observé une augmentation de l'hyperbilirubinémie et de la durée d'hospitalisation en cas de clampage tardif.³⁴ Nous devons donc rester prudents concernant le risque d'hyperbilirubinémie et favoriser le clampage tardif dans l'alloimmunisation érythrocytaire quand les conditions de surveillance et de traitement de l'ictère sont optimales. Cependant, la photothérapie est généralement considérée comme une procédure sûre ; et les rapports sur sa toxicité sont exceptionnels et limités le plus souvent à des cas cliniques (contrairement à l'exsanguinotransfusion).^{26,35}

Forces et limites

Une des forces de notre étude est la taille de notre population, compte tenu de la faible prévalence de la pathologie étudiée. Nous avons également inclus un échantillon représentant toute la population d'alloimmunisation érythrocytaire et non pas uniquement les cas sévères

nécessitant une transfusion in utero. Cependant, n'ayant pas réalisé de calcul à priori du nombre de sujets nécessaires, nous ne pouvons pas exclure une potentielle erreur de type 2 par manque de pouvoir statistique. Nous ne pouvons pas non plus exclure la possibilité de faux positifs liés à une erreur de type 1 par multiples comparaisons.

De plus, en raison de la conception de l'étude (avant/après), de potentielles covariables peuvent être inégalement réparties entre les deux groupes. Les deux groupes n'étaient pas non plus complètement comparables. Dans le groupe clampage tardif, l'anémie était plus sévère avec plus de transfusion in utero, plus de déclenchement et un âge gestationnel de naissance plus faible. Ces facteurs peuvent influencer les résultats. Un autre biais est le changement de pratique lors de la période d'étude concernant la photothérapie néonatale.

Conclusion générale

Le clampage tardif a déjà prouvé ses bénéfices en augmentant l'hémoglobine à la naissance et en diminuant les besoins transfusionnels des prématurés. Dans cette étude, nous avons montré le bénéfice du clampage tardif dans la population spécifique des alloimmunisations érythrocytaires, quel que soit la sévérité de l'anémie anténatale. Si le dépistage et la prise en charge de l'ictère néonatal peuvent être optimums, nous recommandons le clampage tardif pour les nouveaux nés susceptibles de présenter une anémie néonatale par alloimmunisation érythrocytaire. Les études futures doivent déterminer la durée idéale du clampage tardif en prenant en compte la balance bénéfice risque d'un plus haut taux d'hémoglobine versus la survenue d'une hyperbilirubinémie.

Références bibliographiques

1. Liyanage SK, Ninan K, McDonald SD. Guidelines on Deferred Cord Clamping and Cord Milking: A Systematic Review. *Pediatrics* 2020; 146: e20201429.
2. Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth: ACOG Committee Opinion, Number 814. *Obstet Gynecol* 2020; 136: e100–e106.
3. *Guideline: Delayed Umbilical Cord Clamping for Improved Maternal and Infant Health and Nutrition Outcomes*. Geneva: World Health Organization, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310511/> (2014, accessed 29 April 2021).
4. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD003248.
5. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD004074.
6. Andersson O, Lindquist B, Lindgren M, et al. Effect of Delayed Cord Clamping on Neurodevelopment at 4 Years of Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 631.
7. De Boer IP, Zeestraten ECM, Lopriore E, et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 54.e1–4.
8. Garabedian C, Rakza T, Thomas D, et al. Neonatal outcome after fetal anemia managed by intrauterine transfusion. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1535–1539.
9. Ree IMC, Smits-Wintjens VEJ, van der Bom JG, et al. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol* 2017; 10: 607–616.
10. Garabedian C, Rakza T, Drumez E, et al. Benefits of Delayed Cord Clamping in Red Blood Cell Alloimmunization. *Pediatrics* 2016; 137: e20153236.
11. Sahoo T, Thukral A, Sankar MJ, et al. Delayed cord clamping in Rh-alloimmunised infants: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 881–889.
12. Garabedian C, Vaast P, Behal H, et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 192: 27–30.
13. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9–14.

14. Ghesquière L, Garabedian C, Coulon C, et al. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018; 47: 197–204.
15. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, et al. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1550–1556.
16. Garabedian C, Philippe M, Vaast P, et al. Is intrauterine exchange transfusion a safe procedure for management of fetal anaemia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 179: 83–87.
17. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics* 2010; 126: e1319-1344.
18. al-Alaiyan S, al Omran A. Late hyporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med* 1999; 27: 112–115.
19. Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 265–271.
20. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992; 112: 155–159.
21. Chitty HE, Ziegler N, Savoia H, et al. Neonatal exchange transfusions in the 21st century: a single hospital study. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 825–832.
22. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, et al. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics* 2007; 120: 27–32.
23. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, et al. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004; 144: 626–631.
24. Stainsby D. ABO incompatible transfusions--experience from the UK Serious Hazards of Transfusion (SHOT) scheme Transfusions ABO incompatible. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang* 2005; 12: 385–388.
25. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res* 2013; 74: 86–100.
26. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297–316.
27. Arca G, Botet F, Palacio M, et al. Timing of umbilical cord clamping: new thoughts on an old discussion. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2010; 23: 1274–1285.

28. Dipak NK, Nanavat RN, Kabra NK, et al. Effect of Delayed Cord Clamping on Hematocrit, and Thermal and Hemodynamic Stability in Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr* 2017; 54: 112–115.
29. Rana A, Agarwal K. Safety of Delayed Umbilical Cord Clamping in Preterm Neonates Less than 34 weeks Gestation. *Indian J Pediatr* 2017; 84: 414.
30. Katheria AC, Brown MK, Faksh A, et al. Delayed Cord Clamping in Newborns Born at Term at Risk for Resuscitation: A Feasibility Randomized Clinical Trial. *J Pediatr* 2017; 187: 313-317.e1.
31. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2017; 377: 2445–2455.
32. Wang M, Mercer JS, Padbury JF. Delayed Cord Clamping in Infants with Suspected Intrauterine Growth Restriction. *J Pediatr* 2018; 201: 264–268.
33. Nesheli HM, Esmailzadeh S, Haghshenas M, et al. Effect of late vs early clamping of the umbilical cord (on haemoglobin level) in full-term neonates. *JPMA J Pak Med Assoc* 2014; 64: 1303–1305.
34. Ghirardello S, Crippa BL, Cortesi V, et al. Delayed Cord Clamping Increased the Need for Phototherapy Treatment in Infants With AB0 Alloimmunization Born by Cesarean Section: A Retrospective Study. *Front Pediatr* 2018; 6: 241.
35. Xiong T, Qu Y, Cambier S, et al. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1247–1255.

Annexes : tables supplémentaires

TABLE S1. Maternal, fetal and neonatal characteristics according to immediate or delayed cord clamping, in the absence of intrauterine transfusion during pregnancy.

	Absence of Intrauterine Transfusion		Absolute standardized difference (%)
	Immediate cord clamping (n=83)	Delayed cord clamping (n=43)	
MATERNAL CHARACTERISTICS			
Age, y	30.6 ± 5.2	31.0 ± 5.7	8.1
Parity	1 [1-3]	1 [1-2]	2.9
Number of maternal antibodies ≥2	35/83 (42.2)	14/43 (32.6)	20.0
Type of main maternal antibody			
RH1	56/82 (68.3)	29/43 (67.4)	34.4
RH 3	8/82 (9.8)	8/43 (18.6)	
RH4	8/82 (9.8)	4/43 (9.3)	
KELL	10/82 (12.2)	2/43 (4.7)	
FETAL CHARACTERISTICS			
Prenatal anemia			
Absence	46/83 (55.4)	22/43 (51.2)	22.6
Mild	23/83 (27.7)	10/43 (23.3)	
Severe	14/83 (16.9)	11/43 (25.6)	
Coombs before delivery,	64 [16-128]	64 [16-128]	9.9
Hydrops fetalis	2/83 (2.4)	4/42 (9.5)	30.4
NEONATAL CHARACTERISTICS			
Cesarean	21/81 (25.9)	17/43 (39.5)	29.3
Induction	47/83 (56.6)	25/43 (58.1)	14.0
Gestational age at birth, wk	37.5 ± 1.9	37.4 ± 2.0	12.0
Birth weight, g	2864 ± 581	2869 ± 612	10.2
Apgar <7 at 5 min	5/81 (6.2)	0/43 (0.0)	NA
Neonatal arterial PH	7.3 [7.2-7.3]	7.2 [7.2 -7.3]	28.7
Transfer-NICU	29/83 (35.4)	13/43 (30.2)	11.0
Number of days in NICU	6 [4-9]	8 [5-14]	54.8
Neonatal death	0/83 (0.0)	0/43 (0.0)	NA

Values are expressed as no./No. (%), median [interquartile range] or mean ± standard deviation.

Abbreviations : NA, not applicable ; IUT, intra uterine transfusion ; NICU, neonatal intensive care unit.

TABLE S2. Maternal, fetal and neonatal characteristics according to immediate or delayed cord clamping, in case of intrauterine transfusion during pregnancy.

	Intrauterine Transfusion		Absolute standardized difference (%)
	Immediate cord clamping (n=42)	Delayed cord clamping (n=56)	
MATERNAL CHARACTERISTICS			
Age, y	31.0 ± 6.0	31.9 ± 5.6	14.2
Parity	2 [2-3]	2 [1-3]	15.5
Number of maternal antibodies ≥2	17/42 (40.5)	27/56 (48.2)	15.6
Type of main maternal antibody			
RH1	33/42 (78.6)	43/56 (76.8)	27.1
RH 3	2/42 (4.8)	1/56 (1.8)	
RH4	3/42 (7.1)	3/56 (5.4)	
KELL	4/42 (9.5)	9/56 (16.1)	
FETAL CHARACTERISTICS			
Prenatal anemia			
Absence	5/42 (11.9)	4/56 (7.1)	19.2
Mild	6/42 (14.3)	10/56 (17.9)	
Severe	31/42 (73.8)	42/56 (75.0)	
IUT			
Number of IUT per pregnancy	2 [1-3]	2 [1-3]	11.4
Gestational age at first IUT, wk	27.0 ± 4.3	27.2 ± 4.3	10.4
Hemoglobin at first IUT, g/dL	6.5 ± 2.5	6.5 ± 2.6	0.008
Delay between last IUT and delivery, d	21 [18-27]	22 [16-28]	7.7
Hydrops fetalis	26/39 (66.7)	27/55 (49.1)	36.2
NEONATAL CHARACTERISTICS			
Cesarean	34/41 (82.9)	35 (62.5)	47.1
Induction	12/41 (29.3)	34/56 (60.7)	66.6
Gestational age at birth, wk	34.0 ± 2.3	34.5 ± 1.6	27.2
Birth weight, g	2236 ± 488	2404 ± 456	35.3
Apgar <7 at 5 min	3/34 (8.8)	2/56 (3.6)	NA
Neonatal arterial PH	7.3 [7.2-7.3]	7.2 [7.2 -7.3]	26.0
Transfer-NICU	34/42 (81.0)	41/56 (73.2)	18.5
Number of days in NICU	9 [7-19]	7 [6-14]	46.7
Neonatal death	3/42 (7.1)	0/56 (0.0)	NA

Values are expressed as no./No. (%), median [interquartile range] or mean ± standard deviation.

Abbreviations : NA, not applicable ; IUT, intra uterine transfusion ; NICU, neonatal intensive care unit.

TABLE S3. Maternal, fetal and neonatal characteristics according to immediate or delayed cord clamping, in the absence of fetal anemia during pregnancy.

	Absence of prenatal anemia		Absolute standardized difference (%)
	Immediate cord clamping (n=51)	Delayed cord clamping (n=26)	
MATERNAL CHARACTERISTICS			
Age, y	31.6 ± 5.4	32.0 ± 5.4	6.2
Parity	1 [1-3]	2 [1-3]	10.7
Number of maternal antibodies ≥2	25/51 (49.0)	8/26 (30.8)	37.9
Type of main maternal antibody			
RH1	31/51 (62.0)	16/26 (61.5)	64.3
RH 3	5/51 (10.0)	7/26 (26.9)	
RH4	5/51 (10.0)	2/26 (7.7)	
KELL	9/50 (18.0)	1/26 (3.8)	
FETAL CHARACTERISTICS			
IUT			
Number of IUT per pregnancy	3 [2-3]	3 (2-3)	0.0
Gestational age at first IUT, wk	25.2 ± 4.0	27.4 ± 3.7	47.4
Hemoglobin at first IUT, g/dL	7.2 ± 1.6	7.2 ± 2.2	7.6
Delay between last IUT and delivery, d	1 [0-2]	11 [3-14]	49.2
Coombs before delivery,	32 [8-96]	16 [4-64]	22.7
Hydrops fetalis	4/51 (7.8)	3/25 (12.0)	13.9
NEONATAL CHARACTERISTICS			
Cesarean	15/51 (29.4)	10/26 (38.5)	19.2
Induction	22/51 (43.1)	12/26 (46.2)	13.3
Gestational age at birth, wk	37.6 ± 3.0	37.4 ± 3.1	9.4
Birth weight, g	2929 ± 727	2826 ± 848	4.3
Apgar <7 at 5 min	1/49 (2.0)	2/26 (7.7)	NA
Neonatal arterial PH	7.3 [7.2-7.3]	7.2 [7.1-7.3]	30.0
Transfer-NICU	13/51 (25.5)	7/26 (26.9)	3.3
Number of days in NICU	7 [2-14]	14 [8-22]	11.6
Neonatal death	1/51 (2.0)	0/26 (0.0)	NA

Values are expressed as no./No. (%), median [interquartile range] or mean ± standard deviation.

Abbreviations : NA, not applicable ; IUT, intra uterine transfusion ; NICU, neonatal intensive care unit.

TABLE S4. Maternal, fetal and neonatal characteristics according to immediate or delayed cord clamping, in case of fetal anemia during pregnancy.

	Prenatal Anemia (mild/severe)		Absolute standardized difference (%)
	Immediate cord clamping (n=74)	Delayed cord clamping (n=73)	
MATERNAL CHARACTERISTICS			
Age, y	30.1 ± 5.5	31.4 ± 5.7	21.4
Parity	2 [1-3]	2 (1-3)	3.0
Number of maternal antibodies ≥2	39/74 (52.7)	38/73 (52.1)	1.3
Type of main maternal antibody			
RH1	58/74 (78.4)	56/73 (76.7)	26.6
RH 3	5/74 (6.8)	2/73 (2.7)	
RH4	6/74 (8.1)	5/73 (6.8)	
KELL	5/74 (6.8)	10/73 (13.7)	
FETAL CHARACTERISTICS			
IUT			
Number of IUT per pregnancy	2 [1-4]	2 [1-3]	13.0
Gestational age at first IUT, wk	27.3 ± 4.3	27.2 ± 4.4	12.4
Hemoglobin at first IUT, g/dL	6.4 ± 2.6	6.4 ± 2.7	2.8
Delay between last IUT and delivery, d	22 [20-27]	23 [17-29]	1.4
Coombs before delivery,	128 [64-256]	64 [32-128]	18.7
Hydrops fetalis	24/71 (33.8)	28/72 (38.9)	10.6
NEONATAL CHARACTERISTICS			
Cesarean	40/71 (56.3)	42/73 (57.5)	2.4
Induction	37/73 (50.7)	47/73 (64.4)	30.4
Gestational age at birth, wk	35.4 ± 1.8	35.2 ± 1.6	12.4
Birth weight, g	2464 ± 456	2527 ± 426	16.5
Apgar <7 at 5 min	7/66 (10.6)	0/73 (0.0)	NA
Neonatal arterial PH	7.3 [7.2-7.3]	7.3 [7.2-7.3]	8.7
Transfer-NICU	50/73 (68.5)	47/73 (64.4)	8.7
Number of days in NICU	8 [5-12]	7 [5-12]	15.6
Neonatal death	2/74 (2.7)	0/73 (0.0)	NA

Values are expressed as no./No. (%), median [interquartile range] or mean ± standard deviation.

Abbreviations : NA, not applicable ; IUT, intra uterine transfusion ; NICU, neonatal intensive care unit

AUTEUR : Nom : TOURNIER

Prénom : Alexane

Date de Soutenance : 16 septembre 2021

Titre de la Thèse : Évaluation des bénéfices et des risques du clampage tardif dans l'alloimmunisation fœto-maternelle érythrocytaire : Étude rétrospective comparative avant-après.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : Alloimmunisation érythrocytaire, rhésus, clampage tardif, anémie néonatale, transfusion

Résumé :

Introduction : Les bénéfices du clampage tardif sont bien connus chez les nouveaux nés prématurés et également à terme. Toutefois, ils sont très peu étudiés dans la population spécifique des nouveaux nés avec une alloimmunisation érythrocytaire. L'objectif de ce travail est donc d'évaluer les bénéfices et risques du clampage tardif dans cette population spécifique.

Matériels et Méthode : Il s'agit d'une étude comparative avant / après de 2003 à 2018. Ont été inclus tous les nouveaux nés vivants singletons suivis pendant la grossesse pour une alloimmunisation érythrocytaire anti Rhésus ou anti Kell. Les données concernant le suivi néonatal ont été recueillies jusqu'au 4^{ème} mois de vie.

Résultats : 224 nouveaux nés ont été inclus : 125 dans le groupe « clampage immédiat » et 99 dans le groupe « clampage tardif ». L'hémoglobine à la naissance était significativement plus haute dans le groupe de clampage tardif en comparaison au clampage immédiat, avec une différence moyenne d'environ 1,7 g/dL (IC 95% 0,7-2,8). Il n'y avait pas de différence significative entre le taux d'enfants traités par exsanguinotransfusion ou transfusion jusqu'au 4^{ème} mois de vie (Odd Ratio 1,05 ; IC 95% 0,56-1,96). Parmi les enfants traités par exsanguinotransfusion ou transfusion, le délai entre la naissance et la première exsanguinotransfusion ou transfusion était plus long de 8 jours dans le groupe de clampage tardif par rapport au clampage immédiat (Rate Ratio 1,51 ; IC 95% 1,09-2,10). Dans le sous-groupe de nouveau-nés ayant nécessité une transfusion in utero, le nombre total d'exsanguinotransfusions ou de transfusions était inférieur en cas de clampage tardif par rapport au clampage immédiat (Rate Ratio 0,72 ; IC 95% 0,56-0,93), tout comme le taux d'enfants nécessitant une exsanguinotransfusion (Odd Ratio 0,36 ; IC 95% 0,15-0,82). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre clampage tardif et immédiat concernant la bilirubinémie maximale, le nombre d'heures de photothérapie et l'hémoglobine au 3^{ème} mois de vie.

Conclusion : Notre étude est en faveur d'un bénéfice du clampage tardif dans l'alloimmunisation érythrocytaire fœto-maternelle quel que soit la sévérité de la pathologie – c'est-à-dire en absence ou présence d'anémie anténatale – sans augmentation du risque d'ictère néonatal.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Asseseurs : Monsieur le Professeur Laurent STORME

Monsieur le Docteur Thameur RAKZA

Madame le Docteur Louise GHESQUIERE

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN