



Néphropathie diabétique et grossesse

Pregnancy and diabetic nephropathy

اعتلال الكلي المتعلق بمرض السكري في حالة الحمل

A Radoui, I. Haddiyā, Z. Skalli, H. Rhou, F. Ezzaitouni, N. Ouzeddoun, R. Bayahia, L. Benamar

المخلص : مقدمة : إن الحمل لدى مريضة مصابة بداء السكري من الصنف الأول قبل الحمل مع اعتلال الكلي السكري، يشمل بالإضافة للمضاعفات الاستقلابية وتدهور المضاعفات الانتكاسية للسكري مخاطر متعددة بالنسبة للأم والجنين. **الهدف من هذا العمل** هو دراسة تأثير الحمل على تطور اعتلال الكلي السكري وتقييم المخاطر بالنسبة للأم والجنين. **مواد وطرق :** قمنا بإنجاز دراسة استرجاعية تشمل إحدى عشرة حالة حمل لدى تسع مريضات بداء السكري من النوع الأول قبل الحمل مع اعتلال الكلي السكري. قمنا بتقييم على عدة مراحل: قبل السكري عن طريق قياس إفراز الزلال البولي ونسبة الكرياتينين المصلية مع مراقبة توازن نسبة السكري في الدم عن طريق تحديد نسبة الهيموغلوبين (الخضاب الدموي) السكري وكذا الضغط الشرياني كما قمنا بدراسة المتغيرات المتعلقة بالحمل والجنين وخاصة حدوث حالة تسمم الحمل وكيفية الولادة والتشوهات الجنينية ونسبة وفيات المواليد. **النتائج :** يبلغ متوسط عمر المريضات أثناء الحمل $4,1 \pm 2,6$ سنة. كما تبلغ المدة المتوسطة وحدث الحمل $3,5 \pm 4,2$ سنة يتجلى اعتلال الكلي السكري في وجود إفراز الزلال البولي الدقيق في تسع حالات وإفراز بولي البروتينات مع قصور كلوي في حالة واحدة تم اكتشاف اعتلال الكلي السكري أثناء الحمل لدى مريضة واحدة عن طريق الإفراز البولي للبروتينات خلال فترة الحمل، لاحظنا ظهور إفراز الزلال البولي الدقيق من جديد في أربع حالات. بعد الوضع، كان تطور المرض سيئاً لدى المريضة التي تعاني من القصور الكلوي منذ بداية الحمل إذ تدهورت وظيفة الكلي لديها كلياً حيث تستفيد حالياً من الديال الدموي بشكل دوري. ولقد أسفرت حالات الحمل هاته عن تسع مواليد أحياء وعن حالتين وفاة كما لم نسجل أية حالة لتشوهات خلقية أو للتخلف النفسي الحركي. **خاتمة :** يمكن السماح للمريضة المصابة بداء السكري من النوع الأول مع اعتلال الكلي السكري بالحمل شريطة برمجة مسبقة ومتابعة خاصة ومتعددة الاختصاصات. **الكلمات الأساسية :** داء السكري من النوع الأول، حمل، اعتلال الكلي السكري، وفاة الجنين، خُداجة.

Résumé : La grossesse chez une patiente ayant un diabète type 1 pré-gestationnel avec néphropathie diabétique comporte outre les complications métaboliques et l'aggravation des complications dégénératives du diabète, des risques materno-fœtaux. Notre but est d'étudier l'impact de la grossesse sur l'évolution de la néphropathie diabétique et d'évaluer le risque fœtal et maternel.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective à propos de 11 grossesses chez 9 patientes ayant un diabète type 1 pré-conceptionnel avec néphropathie diabétique. Dans l'apparielle nous avons évalué avant, pendant la grossesse et 6 mois après l'accouchement, le stade de la néphropathie diabétique par le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine et la créatinine sérique, l'équilibre glycémique par le dosage de l'hémoglobine glyquée et la tension artérielle. Nous avons également étudié les paramètres obstétricaux et fœtaux notamment la survenue de pré-éclampsie, le terme et la voie d'accouchement et la présence de malformations fœtales ou d'une mortalité périnatale.

Résultats : L'âge moyen de nos patientes au moment de la grossesse est de $26,2 \pm 4,1$ ans. Le délai moyen entre la découverte de la néphropathie diabétique et la grossesse est de $4,2 \pm 3,5$ ans. La néphropathie diabétique était représentée par une microalbuminurie dans 9 cas et une protéinurie avec insuffisance rénale dans un cas. Elle a été découverte pendant la grossesse chez une patiente sous forme d'une protéinurie. Pendant la grossesse, nous avons noté la réapparition de la microalbuminurie dans quatre cas. Après l'accouchement, l'évolution était défavorable chez la patiente avec insuffisance rénale en début de grossesse marquée par une dégradation de la fonction rénale, actuellement la patiente est en hémodialyse périodique. Ces grossesses ont abouti à 9 naissances vivantes et 2 pertes fœtales. Aucune malformation congénitale ni retard psychomoteur n'a été enregistré.

Conclusion : La grossesse peut être autorisée chez la patiente diabétique type 1 avec néphropathie diabétique à condition d'une programmation pré-conceptionnelle et d'une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire.

Mots clés : Diabète type 1, grossesse, néphropathie diabétique.

Abstract : Pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus type 1 and diabetic nephropathy has been associated with an adverse effect on the maternal and fetal outcomes. Objective: The aim of the present study is to determine the impact of pregnancy on diabetic nephropathy and to evaluate both fetal and maternal outcome.

Materials and methods: It is a retrospective study enrolling 11 pregnancies in 9 women with pregestational diabetes mellitus type 1 and diabetic nephropathy. We evaluated before and during pregnancy then 6 months after delivery, diabetic nephropathy stage by urinary albumin excretion and plasma creatinin dosage, glycemic balance by glycated hemoglobin assessment and blood pressure. We also studied obstetrical and fetal parameters especially preeclampsia occurrence, term and way of delivery, fetal malformations or perinatal mortality.

Results: The mean age of our patients at pregnancy is $26,2 \pm 4,1$ years old. The mean duration between diabetic nephropathy and pregnancy is $4,2 \pm 3,5$ years old. Diabetic nephropathy was revealed by microalbuminuria in 9 cases and proteinuria with renal failure in one case. Diabetic nephropathy was discovered during pregnancy in a patient with proteinuria. During pregnancy, we noticed a reappearance of microalbuminuria in four cases. After delivery, the evolution in a patient with renal failure prior to pregnancy was marked by the worsening of renal function, requiring chronic hemodialysis.

These pregnancies did bear out to 9 living births and 2 fetal losses. No congenital malformation neither psychomotor retardation were noticed.

Conclusion: Pregnancies in women with diabetic nephropathy require a multidisciplinary monitoring and intense maternal and fetal surveillance.

Key Words : Diabetes mellitus type 1, Diabetic nephropathy.

Tiré à part : A Radoui : Service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale, hôpital Ibn Sena, CHU de Rabat - Maroc.

Introduction

La néphropathie diabétique est la plus grave des complications à long terme du diabète. Elle affecte environ 30% des patients diabétiques type 1 [1]. Elle est actuellement la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde [1, 2]. L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique est caractérisée par une augmentation progressive de la pression artérielle, du débit d'excrétion urinaire d'albumine et d'une diminution du débit de filtration glomérulaire à raison de 10 à 15 ml/min/an aboutissant au stade terminal de l'insuffisance rénale après 15 à 20 ans d'évolution [3].

La grossesse chez les patientes diabétiques type 1 avec néphropathie diabétique, est une grossesse à risque aussi bien pour la mère que pour l'enfant. Les risques pour la mère sont représentés par les complications obstétricales, l'accélération de la vitesse de progression de la maladie rénale et l'aggravation des complications dégénératives du diabète. Pour le fœtus, le risque reste dominé par l'importance de l'embryofoetopathie diabétique (avortement spontané précoce, retard de croissance intra utérin, mort fœtale in utero, malformations congénitales sévères, macrosomie) et la prématurité [4 - 9].

Par ailleurs, du fait de l'amélioration du pronostic global de la maladie diabétique, d'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques et d'une prise en charge précoce et adaptée, la grossesse chez la femme diabétique peut être raisonnablement envisagée et programmée sous la direction d'une équipe multidisciplinaire.

L'objectif de ce travail est de décrire le profil clinique et biologique des femmes enceintes diabétiques type 1 avec néphropathie diabétique, d'étudier l'impact de la grossesse sur l'évolution de la néphropathie diabétique et d'évaluer le risque fœtal et maternel.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, menée de janvier 1999 à janvier 2010 et ayant concernée 11 grossesses chez 9 patientes ayant un diabète type 1 pré gestationnel compliqué d'une néphropathie diabétique.

Pour toutes les patientes, nous avons analysé les paramètres suivants : l'âge au moment de la grossesse, les antécédents obstétricaux, l'ancienneté du diabète, le type de la néphropathie diabétique, la durée d'évolution de

la néphropathie diabétique par rapport à la grossesse, le déroulement de la grossesse, celui de l'accouchement et le devenir fœtal : le terme et la voie de l'accouchement, le poids du nouveau né, la présence ou non de malformations fœtales, la présence ou non d'une mortalité périnatale.

Nous avons évalué le stade de la néphropathie diabétique par le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine de 24 heures et l'estimation de la fonction rénale par la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault. Ainsi quatre stades ont été distingués :

- Stade 1 : microalbuminurie négative (excrétion urinaire d'albumine < 30 mg/24 heures),
- Stade 2 : microalbuminurie positive (excrétion urinaire d'albumine : 30 à 300 mg/24 heures),
- Stade 3 : macroalbuminurie (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/24 heures) et,
- Stade 4 : insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml par minute par 1,73 m² de surface corporelle.

Selon les recommandations américaines (K/DOQI) [10], l'insuffisance rénale est modérée pour une clairance comprise entre 30 et 60 ml par minute, sévère pour une clairance comprise entre 15 et 30 ml par minute et terminale pour une clairance inférieure à 15 ml par minute. L'hypertension artérielle a été définie par une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg. Le diabète est déséquilibré si l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est supérieure à 7 %. L'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl.

Dans le but de rechercher les conséquences de la grossesse sur l'évolution de la néphropathie diabétique et inversement les conséquences de l'atteinte rénale sur le devenir de la grossesse, nous avons également analysé avant, au cours de la grossesse et 6 mois après l'accouchement les paramètres suivants : La tension artérielle, la présence d'œdème des membres inférieurs, la créatininémie, l'hémoglobine, l'hémoglobine glyquée, l'uricémie, les transaminases et l'excrétion urinaire d'albumine.

La rétinopathie diabétique a été recherchée au fond d'œil et à l'angiographie rétinienne avant et pendant la grossesse. Le suivi des patientes était assuré par une équipe multidisciplinaire composée de néphrologues, diabétologues, gynéco obstétriciens et pédiatres.

Les patientes avec micro-albuminurie ou protéinurie positive et/ou hypertendues étaient mise sous inhibiteurs

de l'enzyme de conversion ± diurétiques avant la grossesse, remplacé par l' α méthyl Dopa au cours de la grossesse. L'insulinothérapie était adaptée en fonction des besoins par le diabétologue.

Nous avons retenu les définitions suivantes :

- Avortement : interruption spontanée de la grossesse entre 16 et 22 semaines d'aménorrhée (SA), mortalité périnatale :

- Mort fœtale survenant au delà de 22 SA ou dans la semaine après accouchement,

- Accouchement prématuré : Naissance vivante avant 37 SA,

- Accouchement à terme : Naissance vivante au delà de 37 SA,

- Pré-éclampsie : Survenue au delà de 20 SA d'une HTA $\geq 140/90$ mmHg + Protéinurie ≥ 0.3 g/24H ou doublement des chiffres de protéinurie.

L'analyse statistique a été réalisée par le SPSS 13.0. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type lorsqu'elles répondent à la loi normale et en médianes et interquartiles IQ : [25 ; 75] lorsqu'elles sont hors la loi normale. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage. La comparaison des médianes a été réalisée par le test de Wilcoxon. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative.

Résultats

Nous avons enregistré 11 grossesses chez 9 patientes ayant un diabète type 1 pré conceptionnel compliqué de néphropathie diabétique parmi 52 femmes diabétiques de type 1 suivies en consultation de néphrologie entre janvier 1999 et janvier 2010.

L'âge moyen des patientes au moment de la grossesse est de 26.2 ± 4.1 ans (20 – 33). La durée moyenne d'évolution du diabète chez ces patientes est de 17.2 ± 4.7 ans (10 – 24). La néphropathie diabétique est survenue en moyenne 13 ± 5.1 ans (5 – 22) après la découverte du diabète et le délai moyen entre la découverte de la néphropathie diabétique et la grossesse est de 4.2 ± 3.5 ans (0 – 11). La néphropathie diabétique était représentée par une microalbuminurie dans 9 cas et une protéinurie avec insuffisance rénale dans un cas. La néphropathie diabétique a été découverte pendant la grossesse chez une patiente sous forme d'une protéinurie. Un traitement à base d'inhibiteur de l'enzyme de conversion était instauré avant la grossesse chez 8

patientes. L'évolution chez ces patientes était favorable avec au moment de la grossesse une normalisation de la tension artérielle et une diminution du débit de l'excrétion urinaire d'albumine.

Avant la grossesse, l'hypertension artérielle était présente dans 3 cas (27.3%), les œdèmes des membres inférieurs dans 2 cas (18.2%) et L'Index de Masse Corporel moyen (IMC) était de 21.5 ± 2.4 Kg/m². L'anémie était notée chez 3 patientes avec une hémoglobine moyenne de 12.6 ± 1.05 g/dl (11 – 14). Sur le plan rénal, la créatinine sérique moyenne était de 8.4 ± 2.8 mg/l (5 – 16). Une patiente présentait une insuffisance rénale modérée avant la grossesse avec une créatininémie à 16 mg/l et une clairance de la créatinine à 51 ml/min/1.73 m² de surface corporelle.

Au moment de la grossesse, la microalbuminurie était négative dans 8 cas et positive dans 2 cas et la protéinurie était positive dans un cas. Le taux médian de l'excrétion urinaire d'albumine en début de grossesse était de 9.6 [7.5 – 50] mg/24 heures. Un déséquilibre glycémique pré-conceptionnel était noté dans 6 cas et l'hémoglobine glyquée moyenne était de 7.6 ± 2.06 % (4 – 12). La rétinopathie diabétique était présente chez 8 patientes (72.7%) avant la grossesse (tableau I).

Tableau I : Paramètres cliniques et biologiques avant la grossesse

PARAMÈTRE	NOMBRE	POURCENTAGE (%)
Hypertension artérielle	1	27.3
Œdèmes des membres inférieurs	2	18.2
		Moyenne \pm ET
TAS (mmHg)		120 ± 14
TAD (mmHg)		73 ± 13
IMC (Kg/m ²)		21.5 ± 2.4
EUA (mg/24H)		9.6 [7.5 - 50]*
Créatinine (mg/l)		8.4 ± 2.8 (5 – 16)
Clairance créatinine (ml/min/1.73 m ²)		83.8 ± 20 (51 – 123)
Hémoglobine (g/dl)		12.6 ± 1.05
Hb glyquée (%)		7.6 ± 2.06 (4 – 12)
Triglycérides (g/l)		0.5 ± 0.3
Cholestérol total (g/l)		1.4 ± 0.4

TAS : Tension Artérielle Systolique .

TAD : Tension Artérielle Diastolique,

EUA : Axcrétion urinaire d'Albumine,

IMC : Index de Masse Corporelle, Hb glyquée : hémoglobine glyquée

*Exprimé en médiane et quartiles.

Pendant la grossesse, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été arrêté et l'évolution était marquée par une hypertension artérielle chez 4 patientes (36.3%) ayant nécessité l'administration de l' α méthyl Dopa. Sur le plan rénal, deux patientes ont gardé une microalbuminurie positive et une patiente est restée protéinurique avec une augmentation du débit de l'excrétion urinaire d'albumine. Cependant, parmi les 7 patientes avec une microalbuminurie négative avant la conception, 4 ont positivé la microalbuminurie et 3 sont restées négatives pendant la grossesse. Par ailleurs, une patiente avec un diabète type 1 évoluant depuis 10 ans sans néphropathie diabétique, a développé une protéinurie au cours de sa grossesse. Cependant, nous n'avons pas noté d'aggravation de la fonction rénale chez la patiente avec insuffisance rénale en début de grossesse avec une créatinine sérique qui est restée stable tout au long de la grossesse. Pour les autres patientes, la fonction rénale était normale avec une créatinine sérique moyenne de 6.7 ± 1.4 mg/l ($4.5 - 8.9$) (tableau II, III, IV).

Tableau II : Evolution des paramètres cliniques et biologiques

Paramètre	Avant grossesse	Pendant grossesse	Après accouchement
HTA (%)	27.3	36.4	36.4
HTA (%)	121 ± 14	123.4 ± 17.6	124.3 ± 12.7
TAD (mmHg)	73.1 ± 13	73.1 ± 15.3	75.4 ± 12.9
Hémoglobine moyenne (g/dl)	12.6 ± 1.1	11.9 ± 0.9	12.8 ± 1.4
Anémie (%)	27.3	54.5	36.3
Créatininémie (mg/l)	8.4 ± 2.8 (5 - 16)	7.6 ± 3 (4.5 - 16)	13.3 ± 16 (4.6-60)
Hémoglobine glyquée (%)	7.6 ± 2	7.4 ± 15	7.4 ± 0.9
EUA (mg/24H)	9.6 [7.5 - 50]*	36 [13 - 400]*	140 [8 - 350]*

HTA : hypertension artérielle,

TAS : tension artérielle systolique,

TAD : tension artérielle diastolique,

EUA : excrétion urinaire d'albumine

*exprimé en médiane et quartiles

Sur le plan ophtalmique, nous avons noté une aggravation de la rétinopathie diabétique durant la grossesse dans un cas ayant nécessité le recours à des séances de laser et l'apparition d'une rétinopathie diabétique dans un autre cas dont l'évolution était défavorable avec décollement rétinien et cécité 3 mois après l'accouchement.

En post partum, la microalbuminurie était négative dans 4 cas et positive dans 4 autres cas et la protéinurie était positive dans 3 cas. L'évolution était défavorable, chez la patiente (n°9), qui a menée 2 grossesses au cours de sa néphropathie diabétique, marquée par une hypertension artérielle mal équilibrée sous trithérapie et une dégradation de la fonction rénale puisque la clairance de la créatinine est passée de 81.6 ml/min/ 1.73 m² à 40 ml/min/ 1.73 m² et de 51 ml/min/m² à 13.4 ml/min/m² avant et 6 mois après l'accouchement au cours de la première et deuxième grossesse respectivement. Actuellement, la patiente est en hémodialyse périodique. Pour les autres patientes, la fonction rénale est restée normale après l'accouchement avec une clairance de la créatinine moyenne à 106 ± 21.8 ml/min/m² ($72 - 138$) (tableau II, III, IV).

Tableau III : Devenir de la néphropathie diabétique et de la grossesse

Patientes	Stade ND grossesse et traitement	EUA avant grossesse	EUA pendant grossesse	EUA après accouchement	Devenir
Patiente 1	Microalbuminurie négative Sous IEC	Microalbuminurie négative Sous IEC	Microalbuminurie positive	microalbuminurie négative	NN à terme, vivant
Patiente 2	Microalbuminurie négative Sous IEC	Microalbuminurie négative Sous IEC	Microalbuminurie Positive	Microalbuminurie Positive	Prématuré, vivant
Patiente 3	Microalbuminurie négative Sous IEC	Microalbuminurie négative Sous IEC	Microalbuminurie Positive	Microalbuminurie Négative	NN à terme, vivant
Patiente 4	Microalbuminurie négative Sous IEC	Microalbuminurie négative Sous IEC	microalbuminurie Positive	microalbuminurie Positive	NN à terme, vivant
Patiente 5	Microalbuminurie Positive Sous IEC	Microalbuminurie Positive Sous IEC	microalbuminurie Positive	microalbuminurie positive	Prématuré, vivant
Patiente 6 1 ^{ère} grossesse 2 ^{ème} grossesse	Microalbuminurie Négative Microalbuminurie Négative Sous IEC	Microalbuminurie Négative Microalbuminurie Négative Sous IEC	Microalbuminurie négative Microalbuminurie Négative	microalbuminurie Négative Microalbuminurie Positive	NN à terme, vivant NN à terme, vivant
Patiente 7	Microalbuminurie Négative	Microalbuminurie Négative	microalbuminurie Négative	microalbuminurie Négative	NN à terme, vivant
Patiente 8	Pas ND	Pas ND	Protéinurie découverte pendant grossesse	Protéinurie	Mortalité périnatale
Patiente 9 1 ^{ère} grossesse 2 ^{ème} grossesse	Microalbuminurie Protéinurie + IR	Microalbuminurie positive Protéinurie+IR Sous IEC	Microalbuminurie positive Protéinurie+IR	Protéinurie Protéinurie+IR	Prématuré, vivant Mortalité périnatale

ND : néphropathie diabétique,

IR : insuffisance rénale,

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion,

NN : nouveau né

Ces grossesses ont abouti à 9 naissances vivantes dont 6 à terme et 3 prématurés avec un poids de naissance moyen de 2380 ± 547 g. Deux cas de mortalité périnatale ont été notés (tableau III). L'accouchement était réalisé par voie basse dans 6 cas et par césarienne dans 5 cas. Aucune

malformation congénitale ni retard psychomoteur n'a été enregistré après un suivi moyen de 17.4 mois. Aucun cas de pré éclampsie n'a été noté chez nos patientes.

Afin de ressortir l'impact de la grossesse sur la néphropathie diabétique, nous avons suivi le débit de l'excrétion urinaire d'albumine avant, pendant la grossesse et après l'accouchement et nous avons constaté une aggravation de l'excrétion urinaire d'albumine qui est passée de 9.6 [7.5 - 50] mg/24 heures avant la grossesse à 140 [8 - 350] mg/24 heures après l'accouchement. Cette aggravation est statistiquement significative ($p = 0.021$) (tableau IV).

Tableau IV : Evolution de la néphropathie diabétique après l'accouchement

Patientes	EUA avant grossesse (mg/24 H)	EUA après accouchement (mg/24H)	EUA après accouchement (mg/24H)	Créatinine après accouchement (mg/l)
Patiente 1	7.5	5.5	8.4	10
Patiente 2	8	274	9.5	9.4
Patiente 3	7.8	8	8.2	6.8
Patiente 4	9.6	192	8	9.5
Patiente 5	105	140	6.7	6
Patiente 6				
1 ^{ère} grossesse	7	8	7	5
2 ^{ème} grossesse	16	39	5	4.6
Patiente 7	14	3	9.7	8
Patiente 8	0	800	6	8
Patiente 9				
1 ^{ère} grossesse	50	350	8	20
2 ^{ème} grossesse	350	2000	16	60
Médiane ± quartiles	9.6 [7.5 - 50]	140 [8 -350]	8 [6.7 - 9.5]	8 [6 - 10]

Discussion

La grossesse des patientes diabétiques de type 1 constitue, au même titre que celle des patientes diabétiques de type 2, une grossesse à haut risque en terme de malformations congénitales, de prématurité et de mortalité périnatale. Le risque de malformations congénitales sévères

est multiplié par 2 à 3 et rend compte de 50 à 60% de la mortalité périnatale [11]. La survenue de ces malformations est directement dépendante de l'hyperglycémie péri-conceptionnelle [12]. En effet, le risque tératogène lié à l'hyperglycémie est maximum en début de grossesse, de la conception à la 4^{ème} semaine de vie embryonnaire. La mort fœtale in utero survient essentiellement au cours des diabètes déséquilibrés et au cours des néphropathies diabétiques [13]. Sa prévalence en France est de 3.5% sur une série de 229 grossesses associées à un diabète pré-existant [14]. Le taux de prématurité chez les patientes diabétiques type 1 enceintes avec néphropathie diabétique est très supérieur à celui observé dans la population générale [15]. Cette prévalence élevée de la prématurité s'explique par la grande fréquence de la pré-éclampsie au cours de ces grossesses à risque [6]. Cependant, malgré tous ces risques fœtaux, le taux de survie périnatale au cours de ces grossesses diabétiques reste élevé de l'ordre de 95 à 100% [7, 16].

Ekbom et al [6] ont montré que la présence d'une micro-albuminurie avant la grossesse et le déséquilibre glycémique péri-conceptionnel chez les patientes diabétiques type 1 sont associés à un risque élevé d'accouchement prématuré. Combs et al [17], ont montré également une prévalence élevée de la pré-éclampsie et de la prématurité chez les patientes diabétiques type 1 avec une excrétion urinaire d'albumine en début de grossesse entre 190 et 499 mg/24 heures. Plusieurs autres études ont montré la corrélation entre l'équilibre glycémique péri-conceptionnel et le taux d'avortements précoces, de malformations fœtales, de prématurité et de mortalité périnatale [5, 6, 18, 19]. Dans une autre étude publiée par Khoury et al [20], il a été rapporté qu'un taux de créatinine élevé en début de grossesse (supérieur à 15 mg/l) était un facteur de risque d'accouchement prématuré et d'hypoglycémie néonatale indépendamment du débit de l'excrétion urinaire d'albumine et du contrôle glycémique.

Dans notre étude, nous avons enregistré 3 cas de prématurité qui sont survenus chez des patientes avec une excrétion urinaire d'albumine positive pendant la grossesse (microalbuminurie dans 2 cas et protéinurie dans 1 cas) et 2 de ces 3 patientes étaient en déséquilibre glycémique avant et pendant la grossesse.

Nous avons également enregistré 2 cas de mortalité périnatale. Le premier était noté chez la patiente chez qui la néphropathie diabétique était découverte pendant

la grossesse et le 2ème cas était noté chez la patiente avec protéinurie et insuffisance rénale avant et pendant la grossesse. Cependant, aucun cas d'avortement ni de malformation fœtale n'a été noté dans notre étude.

La prévalence de la pré-éclampsie est élevée au cours des grossesses diabétiques et varie de 50 à 70% [5, 9, 21]. Cette prévalence élevée expose à un risque accru d'accouchements prématurés et de retard de croissance intra-utérin [6]. Il est cependant bien établi que le risque de survenue de la pré-éclampsie est plus important en présence d'une insuffisance rénale, d'une hypertension artérielle, d'une protéinurie massive et d'un déséquilibre glycémique péri-conceptionnel [9, 21, 22]. Dans notre étude, aucun cas de pré-éclampsie n'a été rapporté.

Plusieurs études ont analysé l'évolution de la néphropathie diabétique au cours de la grossesse et après l'accouchement. Ainsi, Kimmerle et al [7], ont montré que le pourcentage des femmes enceintes et diabétiques avec une protéinurie supérieure à 3g/j est passé de 14% en début de la grossesse à 53% à la fin de la grossesse. Aussi, Reece et al [9] ont enregistré une aggravation de la protéinurie avec apparition d'un syndrome néphrotique chez 71% des femmes diabétiques au cours de la grossesse. Certains auteurs rapportent également que la présence d'une insuffisance rénale est associée à un risque élevé de détérioration de la fonction rénale au cours de la grossesse [23]. Godon et al [16] ont montré que les facteurs de risque d'aggravation de la fonction rénale au cours des grossesses diabétiques avec néphropathie diabétique sont une protéinurie supérieure à 1g/ jour et une clairance de la créatinine inférieure à 90 ml/min/1.73 m² de surface corporelle en début de grossesse.

Ceci concorde avec nos résultats puisque nous avons constaté une aggravation de la fonction rénale chez la patiente en insuffisance rénale et protéinurie en début de grossesse avec une clairance de la créatinine qui est passée de 51 ml/min avant la grossesse à 13 ml/min/m² SC après l'accouchement, la patiente est actuellement en hémodialyse périodique. Nous avons également noté une aggravation significative de l'excrétion urinaire d'albumine après l'accouchement. Ainsi, nous avons noté que les patientes avec microalbuminurie ou protéinurie positives avant la grossesse restent positives pendant et après l'accouchement avec augmentation du débit de l'excrétion urinaire d'albumine. Ceci souligne l'importance d'un contrôle strict de la néphropathie diabétique avant d'envisager toute grossesse.

La grossesse expose également à un risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique pouvant aboutir à une prolifération néovasculaire menaçant la fonction visuelle. L'ancienneté du diabète et l'existence d'une rétinopathie avant la conception influencent cette aggravation qui est majorée par l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle au cours de la grossesse [24]. Cependant, une rétinopathie diabétique proliférative diagnostiquée et traitée avant la conception et bien surveillée n'est pas une contre-indication à la grossesse [18].

Dans notre étude nous avons noté une aggravation de la rétinopathie diabétique chez une patiente avec rétinopathie diabétique avant la grossesse et apparition d'une rétinopathie diabétique chez une autre patiente dont l'évolution était défavorable après l'accouchement avec décollement rétinien et cécité.

Enfin, il est à noter que le taux de césariennes est élevé dans ce type de grossesse et peut atteindre 50%, contre 17% dans la population non diabétique [25]. Ce taux élevé est lié à la sévérité du diabète et au risque élevé de survenue d'une pré-éclampsie [26]. Il est également lié au risque accru de dystocie des épaules et d'élongation du plexus brachial chez un fœtus macrosome. Dans notre étude, l'accouchement a été réalisé par césarienne dans 5 cas.

Conclusion

La survenue d'une grossesse chez une femme atteinte d'un diabète type 1 compliqué de néphropathie diabétique a longtemps constitué un sujet de préoccupation et d'inquiétude. Les observations rapportées faisaient état d'une proportion anormalement élevée de mort fœtale in utero, de retard de croissance et de prématurité notamment lorsqu'il existait une hypertension artérielle, un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale.

Cependant, les progrès de la néphrologie, la diabétologie et de l'obstétrique ont permis d'obtenir un pronostic fœtal et maternel pratiquement analogue à celui des femmes normales, au prix d'un contrôle strict de la maladie diabétique et de ses complications dès le début de la grossesse.

L'amélioration des grossesses diabétiques passe donc avant tout par une indispensable collaboration multidisciplinaire et par une programmation des grossesses.

Références

- Schroder W, Hevl W. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Z Geburtshilfe Neonatal* 1997; 201 (3): 75 – 81.
- Held PJ, Port FK, Blagg CR, et al. The United States renal data system's 1990 annual data report: an introduction. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 16 (Suppl. 2):1–106
- Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002, 45 : 36 – 41.
- Carr DB, Koontz GL, Gardella C, et al. Diabetic nephropathy in pregnancy : sub-optimal hypertensive control associated with preterm delivery. *Am J Hypertension* 2006, 19 : 513 – 519.
- Dunne FP, Chowdhury TA, Hartland A, et al. Pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by nephropathy. *JM* 1999,92 : 451 – 454.
- Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001, 24: 1739 – 1744.
- Kimmerle R, Zass RP, Cupisti S, et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: a long term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995, 38: 227- 235.
- Nielsen LR, Muller C, Damm P, et al. Reduced prevalence of early antihypertensive treatment during pregnancy. *Diabet Med* 2006, 23: 426- 431.
- Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, et al. Diabetic nephropathy: pregnancy performance and foetomaternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 159: 56 – 66.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl. 1) : S1–266
- Kitzmler JL, Buchanan TA, Kjos S, et al. Preconception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996; 19: 514–41.
- Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79–82
- Lepercq J, Timsit J. Diabètes préalables à la grossesse : complications périnatales. *Archives de pédiatrie* 2005, 12 : 763–765
- Lepercq J, Groupe Diabète et grossesse – ALFE-DIAM. Complications périnatales associées au diabète pré-gestationnel : enquête multicentrique française 2000. *Diabetes Metab* 2002 ; 28 : 1S28
- Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, et al. Development of the main indicators of perinatal health in metropolitan France between 1995 and 1998. Results of the national perinatal survey. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30 : 552 – 64
- Gordon M, Landon MB, Samuels P, et al. Perinatal outcome and long term follow up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3) : 401 – 409
- Combs CA, Rosenn B, Kitzmler JL, et al. Early pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1993; 82 : 802 - 807
- Lepercq J, Timsit J. Diabète et grossesse. *Ann Med Interne*, 1999, 150 : 419 – 424
- Rolland C. Diabète et grossesse. *La revue du praticien* 1995 ; 45 : 771 – 776
- Khoury JC, Miodovnik M, LeMasters G, et al. Pregnancy outcome and progression of diabetic nephropathy. What's next? *J Maternal Fetal and Neonatal Med* 2002; 11:238 –244
- Hopp H, Vollert W, Ebert A, et al. Diabetic retinopathy and nephropathy complications in pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55 (5) : 275 - 9
- Sobezak M, Wilezynski J, Cypriak K. Pregnancy in women with diabetic nephropathy. *Ginekol Pol;* 2000, 71 (8): 893 – 9
- Reece EA, Leguizamon G, Homko C. Stringent controls in diabetic nephropathy associated with optimization of pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Med.* 1998; 7 (4): 213 – 216
- Irfan S, Arain TM, Shaukat A, et al. Effect of pregnancy on diabetic nephropathy and retinopathy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004; 14 (2) : 75 - 8
- Gestation and Diabetes in France Study Group: Diabetes Care, 1991; 14: 994 – 1000
- Dicker D, Feldberg D, Karp M, et al. Preconceptional diabetes control in insulin-dependent diabetes mellitus patients with continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *J Perinat Med* 1987; 15 : 161–7.