

Recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour la pratique clinique

Acidocétose diabétique et état hyperglycémique hyperosmolaire

Nicole Glaser¹ | Maria Fritsch² | Leena Priyambada³ | Arleta Rewers⁴ |
Valentino Cherubini⁵ | Sylvia Estrada⁶ | Joseph I. Wolfsdorf⁷ | Ethel Codner⁸

¹ Department of Pediatrics, Section of Endocrinology, University of California, Davis School of Medicine, Sacramento, California, USA

² Department of Paediatric and Adolescent Medicine, Division of General Paediatrics, Medical University of Graz, Austria Medical University of Graz

³ Division of Pediatric Endocrinology, Rainbow Children's Hospital, Hyderabad, India

⁴ Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Colorado, Aurora, CO, USA

⁵ Department of Women's and Children's Health, G. Salesi Hospital, Ancona, Italy

⁶ Department of Pediatrics, Division of Endocrinology and Metabolism, University of the Philippines-College of Medicine, Manila, Philippines

⁷ Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁸ Institute of Maternal and Child Research, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

Auteure correspondante : Nicole Glaser, MD, Division of Endocrinology, University of California, Davis, School of Medicine, Sacramento, California, USA, Email: nsglaser@ucdavis.edu, Telephone +1 916-734-7098, Fax: +1 916-734-7070

1. RÉSUMÉ DES NOUVEAUTÉS OU DIFFÉRENCES

Les modifications apportées aux recommandations précédentes sont les suivantes :

- Les critères biochimiques pour le diagnostic de l'acidocétose diabétique (ACD) comprennent un bicarbonate sérique inférieur à 18 mmol/l.
- Perfusion du ou des bolus liquidiens initiaux durant 20 à 30 minutes.
- Il n'est plus considéré comme nécessaire de favoriser une augmentation de la natrémie pendant le traitement de l'ACD.
- L'accent est davantage mis sur les différences dans les recommandations thérapeutiques pour l'état hyperglycémique hyperosmolaire (EHH) et le tableau mixte d'ACD et d'EHH (ACD hyperosmolaire) par rapport au traitement standard de l'ACD.

2. RÉSUMÉ

Les **critères biochimiques** pour le diagnostic d'ACD sont :

- hyperglycémie (glycémie > 11 mmol/l [=200 mg/dl]) ;
- pH veineux < 7,3 ou bicarbonate sérique < 18 mmol/l (C) ;
- cétonémie (β -hydroxybutyrate sanguin ≥ 3 mmol/l) (C) ou cétonurie modérée ou importante.

Tous les enfants ou soignants ne font pas mention des symptômes classiques du diabète (polyurie, polydipsie) au moment du diagnostic d'ACD et les autres symptômes d'ACD ne sont pas spécifiques. Par conséquent, des mesures glycémiques capillaires doivent être envisagées pour tous les enfants ayant une respiration rapide ou des vomissements et des douleurs abdominales sans diarrhée.

Les recommandations suivantes s'appuient sur les données probantes actuellement disponibles et sont destinées à servir d'orientation générale à la prise en charge de l'ACD. Étant donné que la variabilité individuelle du tableau clinique de l'ACD est considérable (allant de légère à sévère et potentiellement mortelle), certains enfants peuvent avoir besoin d'un traitement spécifique qui, sur l'avis du médecin traitant, peut parfois être en dehors de l'éventail des options présentées ici. Le jugement clinique doit servir à déterminer le traitement optimal pour chaque enfant et les ajustements opportuns doivent reposer sur une surveillance clinique et biochimique continue de la réponse au traitement.

L'évaluation d'urgence doit suivre les recommandations générales pour la réanimation pédiatrique avancée (*Pediatric Advanced Life Support* ou PALS) et comprend la mesure immédiate de la glycémie, des cétones sanguines ou urinaires, des électrolytes sériques et des gaz du sang, ainsi qu'une évaluation du niveau de conscience. **E** Deux cathéters intraveineux périphériques doivent être mis en place. **E**

La prise en charge doit avoir lieu dans un centre expérimenté dans le traitement de l'ACD chez l'enfant et où les constantes vitales, l'état neurologique et les résultats biologiques peuvent faire l'objet d'une surveillance régulière. **E** Lorsque les contraintes géographiques impliquent une prise en charge dans un centre moins expérimenté, un médecin expert en ACD doit apporter son soutien par téléphone ou vidéoconférence. **E**

Une surveillance minutieuse de la réponse clinique et biochimique au traitement est nécessaire afin que des ajustements opportuns puissent être effectués lorsque les données cliniques ou biologiques l'indiquent. **E**

Le **traitement a pour objectif** de corriger la déshydratation et l'acidose, d'inverser la cétose, de progressivement rétablir l'hyperosmolalité et la concentration de glucose dans le sang à un niveau proche de la normale, de surveiller les complications aiguës et d'identifier et de traiter tout événement déclencheur.

Le remplacement liquidien doit commencer avant l'instauration de l'insulinothérapie. Augmenter le volume à l'aide d'un ou plusieurs bolus de solution saline à 0,9 % perfusés pendant 20 à 30 minutes pour rétablir la circulation périphérique **E**. Calculer le débit ultérieur d'administration des liquides (solution saline de 0,45 à 0,9 %), y compris les besoins en liquides d'entretien, dans le but de remplacer les pertes liquidiennes estimées sur 24 à 48 heures. **A**

Insulinothérapie : commencer par 0,05 à 0,1 U/kg/h (il est possible d'envisager 0,05 U/kg/h avec un pH > 7,15) au moins une heure APRÈS le début du remplacement liquidien. **B**

Potassium : si l'enfant présente une hyperkaliémie (potassium > 5,5 mmol/l), *différer* le traitement de remplacement du potassium jusqu'à ce que le débit urinaire soit documenté. Commencer le traitement liquidien intraveineux avec des liquides ne contenant pas de potassium et mesurer le potassium toutes les heures. Commencer la perfusion de potassium lorsque le potassium est inférieur à 5,5 mmol/l. Dans les rares cas pédiatriques d'hypokaliémie (potassium inférieur à 3 mmol/l), *différer* l'insulinothérapie et administrer un bolus de potassium (sans dépasser 0,5 mEq/kg/h) parallèlement à un monitoring cardiaque. Sinon, commencer par 40 mmol de potassium par litre. **E**

L'administration de **bicarbonate** n'est pas recommandée, sauf pour le traitement de l'hyperkaliémie potentiellement mortelle ou pour l'acidose sévère (pH veineux < 6,9) *avec des signes d'atteinte de la contractilité cardiaque.* **C**

Les signes avant-coureurs et les symptômes d'une lésion cérébrale sont notamment : apparition de céphalées ou de vomissements après le début du traitement ou céphalées s'aggravant progressivement ou sévères, ralentissement de la fréquence cardiaque non lié au sommeil ou à l'amélioration du volume intravasculaire, modification de l'état neurologique (irritabilité, léthargie, confusion, incontinence), signes neurologiques spécifiques (paralysies des nerfs crâniens entre autres), diminution de la saturation en oxygène. **C** L'hypertension est fréquente chez les enfants ayant une ACD et ne doit pas être considérée comme un signe avant-coureur d'une lésion cérébrale en l'absence d'autres conclusions.

Chez les enfants présentant de multiples facteurs de

risque de lésion cérébrale (concentration sérique élevée d'azote uréique (> 20 mg/dl), acidose sévère (pH < 7,1), hypocapnie sévère (pCO₂ < 21 mmHg), âge < cinq ans), disposer de mannitol ou d'une solution saline hypertonique au chevet du patient et calculer la dose requise. **E** Si l'état neurologique se détériore de manière aiguë, un traitement hyperosmolaire par mannitol ou solution saline hypertonique doit être administré immédiatement. **C**

Prévention : la prise en charge de l'ACD n'est pas complète tant que l'identification et le traitement de la cause n'ont pas été tentés. L'ACD sans pathologie antérieure chez un enfant atteint de diabète connu est presque toujours le résultat d'injections d'insuline inappropriées ou d'une interruption de l'administration d'insuline, le plus souvent à la suite d'un dysfonctionnement du cathéter de la pompe à insuline. Dans un diabète d'apparition récente, l'ACD est souvent la conséquence d'un retard de diagnostic. **E**

Les critères de **l'état hyperglycémique hyperosmolaire (EHH)** comprennent tous les points suivants :

- glycémie > 33,3 mmol/l (600 mg/dl) ;
- pH veineux > 7,25 ; pH artériel > 7,3 ;
- bicarbonate sérique > 15 mmol/l ;
- légère cétonurie, d'absente à légère ;
- osmolalité sérique efficace > 320 mOsm/kg.

Dans l'EHH, les objectifs du traitement liquidien initial sont d'augmenter le volume intra et extravasculaire, de rétablir une perfusion rénale normale et de favoriser une diminution progressive de la natrémie corrigée et de l'osmolalité sérique. Les différences de stratégie thérapeutique entre l'EHH et l'ACD sont notamment le volume de liquide administré, le moment de l'administration de l'insuline et la surveillance de la baisse de la natrémie corrigée.

Dans l'EHH, commencer **l'administration d'insuline** à une dose de 0,025 à 0,05 U/kg/h une fois que le glucose plasmatique diminue de moins de 3 mmol/l (50 mg/dl) par heure avec du liquide seul. **C** Les débits d'administration de liquides, en tant qu'à la fois bolus initial pour rétablir la circulation et remplacement des pertes en cours, sont sensiblement plus élevés que pour l'ACD.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

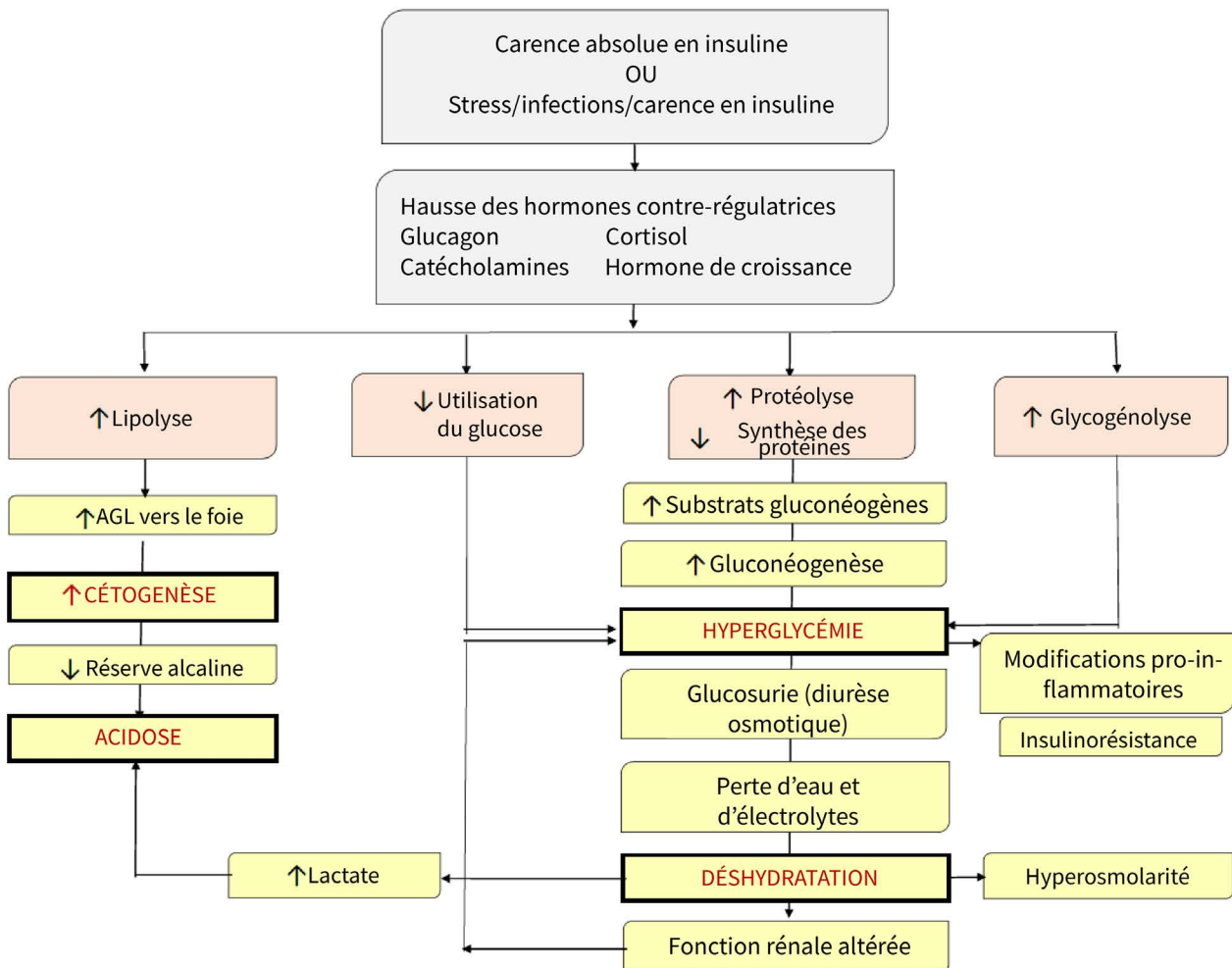
L'ACD résulte d'une carence en insuline circulante et d'une augmentation des taux d'hormones contre-régulatrices : glucagon, catécholamines, cortisol et hormone de croissance.¹⁻³ Dans la plupart des cas, l'ACD est causée par un diabète d'apparition récente, des injections d'insuline oubliées, une interruption de l'administration d'insuline chez les enfants utilisant une pompe ou une prise en charge inadéquate d'une infection. Une carence sévère en insuline survient en cas de diabète de type 1 (DT1) non diagnostiqué auparavant et lorsque les injections d'insuline ne sont pas effectuées, délibérément ou accidentellement (en particulier la composante à action prolongée d'un schéma basal-bolus) ou lorsque les doses d'insuline sont considérablement réduites, par exemple lors d'une maladie intercurrente telle qu'une gastro-entérite. Les enfants qui utilisent une pompe à insuline peuvent rapidement développer une ACD lorsque l'administration d'insuline échoue pour une raison

quelconque.⁴ Une carence relative en insuline se produit lorsque les concentrations d'hormones contre-régulatrices augmentent considérablement dans des conditions telles que septicémie, traumatismes ou maladies fébriles, qui submergent les mécanismes homéostatiques et entraînent une décompensation métabolique bien que le patient injecte la dose d'insuline habituellement recommandée.

La combinaison d'une carence absolue ou relative en insuline et de concentrations élevées d'hormones contre-régulatrices accélère le passage à l'état catabolique avec augmentation de la production de glucose par le foie et les reins (par glycogénolyse et gluconéogenèse) et altération de l'utilisation périphérique du glucose, ce qui entraîne une hyperglycémie et une hyperosmolalité. Une carence insuliniq

ue et des concentrations élevées d'hormones contre-régulatrices augmentent également la lipolyse et la cétogenèse et provoquent une cétonémie et une acidose métabolique. Une hyperglycémie dépassant le seuil rénal habituel d'environ 10 mmol/l (180 mg/dl) associée à une hypercétonémie provoque une diurèse osmotique et une perte inévitable d'électrolytes (sodium, potassium, phosphate, magnésium) entraînant une déshydratation, souvent aggravée par des vomissements associés à une cétose sévère. Ces changements surstimulent la production d'hormones du stress, ce qui induit une insulino

Figure 1. Physiopathologie de l'acidocétose diabétique. © 2006 American Diabetes Association. D'après *Diabetes Care*, Vol. 29, 2006:1150-1159. Réimprimé avec l'autorisation de l'*American Diabetes Association*.



L'ACD se caractérise par une déplétion hydrique et électrolytique sévère des compartiments liquidiens intra et extracellulaires ;⁵ la plage typique des pertes est présentée au tableau 1.

Tableau 1. Pertes de liquides et d'électrolytes dans l'acidocétose diabétique et besoins en liquides d'entretien chez les enfants sains.

	Pertes moyennes (fourchette) par kg	Besoins liquides d'entretien sur 24 h
Eau	70 ml (30-100)	* ≤ 10 kg 100 ml/kg/24 h 11-20 kg 1000 ml + 50 ml/kg/24 h pour chaque kg de 11 à 20 > 20 kg 1500 ml + 20 ml/kg/24 h pour chaque kg > 20
Sodium	6 mmol (5-13)	2-4 mmol†
Potassium	5 mmol (3-6)	2-3 mmol
Chlorure	4 mmol (3-9)	2-3 mmol
Phosphate	0,5-2,5 mmol	1-2 mmol

Les données proviennent de mesures effectuées chez quelques enfants et adolescents seulement.¹²⁵⁻¹²⁹ Pour un patient lambda, les pertes réelles peuvent être inférieures ou supérieures aux fourchettes indiquées.

* Trois méthodes sont couramment utilisées pour déterminer les besoins en eau d'entretien chez l'enfant : la formule de Holliday-Segar²⁷⁴ (tableau 1), une formule de Holliday-Segar simplifiée (cf. ci-après) et une formule basée sur la surface corporelle pour les enfants pesant plus de 10 kg (1500 ml/m²/24 h).²⁷⁵

† Les besoins en électrolytes d'entretien chez l'enfant sont indiqués pour 100 ml de liquide IV d'entretien.^{275,276}

Méthode de Holliday-Segar simplifiée : < 10 kg 4 ml/kg/h ; 11-20 kg 40 + 2 ml/kg/h pour chaque kg compris entre 11 et 20 ; > 20 kg 60 + 1 ml/kg/h pour chaque kg supérieur à 20.

Malgré une déshydratation importante, les enfants conservent généralement une pression artérielle normale, voire même élevée,^{7,8} probablement en raison de concentrations plasmatiques de catécholamines élevées, d'une libération accrue d'hormone antidiurétique en réponse à une hyperosmolalité (qui augmente la pression artérielle via les récepteurs de la vasopressine 2), d'une pression osmotique accrue due à une hyperglycémie marquée ou d'autres facteurs.^{7,8} Un débit urinaire important persiste en raison de la glucosurie jusqu'à ce qu'une déplétion volumique extrême entraîne une diminution critique du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Au moment de la présentation, les pertes spécifiques d'un enfant varient en fonction de la durée et de la sévérité de la maladie, de la mesure dans laquelle l'enfant a pu maintenir l'apport liquidien et électrolytique et du type d'aliments et de liquides consommés avant la prise en charge médicale. La consommation de liquides riches en glucides (jus de fruits ou boissons gazeuses contenant du sucre) peut exacerber l'hyperglycémie.⁹

Manifestations cliniques de l'acidocétose diabétique

- Déshydratation
- Tachypnée, dyspnée de Kussmaul
- Nausées, vomissements et douleurs abdominales qui peuvent ressembler à une affection abdominale aiguë
- Confusion, somnolence

4. DÉFINITION DE L'ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE (ACD)

Le diagnostic d'ACD repose sur la triade hyperglycémie, cétose et acidose métabolique ; cependant, les critères biochimiques spécifiques servant à définir l'ACD varient selon les régions du monde et les différentes études de recherche.³ Les trois critères biochimiques suivants doivent obligatoirement être présents pour le diagnostic d'ACD :¹⁰

- hyperglycémie (glycémie > 11 mmol/l [200 mg/dl]) ;
- pH veineux < 7,3 ou bicarbonate sérique < 18 mmol/l ;
- cétonémie* ou cétonurie.

* Bien qu'elle ne soit pas universellement disponible, la concentration de bêta-hydroxybutyrate (BOHB) dans le sang doit être mesurée chaque fois que cela est possible. Une valeur de BOHB sanguin supérieure ou égale à 3 mmol/l est un indicateur sensible d'ACD,¹¹ mais n'est pas aussi spécifique qu'une valeur supérieure ou égale à 5,3 mmol/l, dont l'exactitude est optimale (~91 %) pour prédire une ACD chez l'enfant hyperglycémique se présentant aux urgences.¹² Les cétones urinaires sont généralement supérieures ou égales à 2+ (« modérées ou importantes »). La cétonurie détecte l'acétoacétate et l'acétone, mais pas le BOHB, la principale cétone de l'ACD.¹³ Par conséquent, le seul recours aux tests urinaires peut sous-estimer la sévérité de la cétonémie. Plusieurs médicaments contenant du sulfhydryle (captopril, N-acétylcystéine, mesna, pénicillamine) et l'acide valproïque, partiellement éliminé en tant que métabolite contenant des cétones,¹⁴ donnent des tests urinaires faux positifs.^{15,16} Les bandelettes urinaires périmées ou conservées dans des conditions inappropriées peuvent donner des résultats faux négatifs.¹⁷

Les enfants partiellement traités et ceux qui ont consommé peu ou pas de glucides peuvent avoir une glycémie légèrement élevée, appelée « acidocétose euglycémique ». ^{18,19} Cela peut être dû à l'inanition ou au jeûne, à un régime pauvre en glucides et riche en graisses ou à l'utilisation non indiquée d'inhibiteurs du SGLT.²⁰⁻²³ La prise en charge de l'acidocétose euglycémique doit respecter les recommandations standard de l'ACD, exception faite que les liquides contenant du dextrose doivent être instaurés plus tôt, immédiatement après l'expansion volémique initiale. La concentration de bicarbonate sérique seule peut se substituer au pH veineux pour diagnostiquer l'ACD et déterminer la sévérité chez l'enfant dont le diabète sucré est d'apparition récente et constitue une solution de remplacement au pH veineux dans les cas où la mesure du pH n'est pas disponible.²⁴

La fréquence du diabète de type 2 dans la tranche d'âge pédiatrique augmente dans le monde entier.²⁵⁻²⁸ Au total, 5 à 25 %

des enfants atteints de diabète de type 2 ont une ACD au moment du diagnostic.^{29,30} Dans l'étude SEARCH for Diabetes in Youth aux États-Unis, l'ACD survenait chez près de 6 % des jeunes atteints de diabète de type 2.^{31,32}

La **sévérité de l'ACD** est classée selon le degré d'acidose :^{10,33}

- légère : pH veineux < 7,3 ou bicarbonate sérique < 18 mmol/l ;²⁴
- modérée : pH < 7,2 ou bicarbonate sérique < 10 mmol/l ;
- sévère : pH < 7,1 ou bicarbonate sérique < 5 mmol/l.

L'ACD se distingue de l'EHH, qui se caractérise par une hyperglycémie sévère et une osmolalité sérique nettement accrue sans cétose et acidose substantielles. L'EHH peut survenir chez les enfants atteints de diabète de type 2,^{30,34-36} de diabète de type 1³⁷ et de mucoviscidose³⁵ et chez les nourrissons, en particulier ceux ayant un diabète néonatal.^{38,39} Des médicaments tels que les corticoïdes⁴⁰ et les antipsychotiques atypiques⁴¹ peuvent accélérer l'EHH. Bien que les définitions varient légèrement,³ un comité de la *Pediatric Endocrine Society* a proposé les **critères suivants pour l'EHH** dans la tranche d'âge pédiatrique :⁴²

- glycémie > 33,3 mmol/l (600 mg/dl) ;
- pH artériel > 7,3 ; pH veineux > 7,25 ;
- bicarbonate sérique > 15 mmol/l ;
- légère cétonurie, d'absente à légère ;^{#1}
- osmolalité sérique efficace > 320 mOsm/kg ;
- obnubilation, combativité ou crises (dans environ 50 % des cas).

Les caractéristiques de l'EHH et de l'ACD peuvent se recouper et certains enfants atteints d'EHH, en particulier en cas de déshydratation sévère, peuvent présenter une acidose légère ou modérée essentiellement due à l'hypoperfusion et à l'acidose lactique. Inversement, certains enfants ayant une ACD peuvent avoir des caractéristiques d'EHH (hyperglycémie sévère).⁹ Le traitement doit être modifié de manière appropriée pour tenir compte de la physiopathologie et des perturbations biochimiques particulières de l'enfant (voir ci-dessous).

5. FRÉQUENCE ET CAUSES DE L'ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE

Les enfants chez qui un diabète de type 1 vient d'être diagnostiqué présentent souvent une ACD. Les fréquences varient de 15 à 70 % environ en Europe et en Amérique du Nord.^{32,43-51} Plusieurs pays ont signalé des augmentations récentes de la fréquence de l'ACD au moment du diagnostic de DT1.⁵¹⁻⁵³ Les très jeunes enfants et les enfants appartenant à des groupes ethniques mal desservis courent un risque accru d'ACD.^{54,55} Un diagnostic tardif de diabète est un des facteurs importants augmentant le risque d'ACD et cette association a été particulièrement manifeste durant la pandémie de SARS-CoV2.⁵⁶⁻⁵⁹ Les campagnes de prévention axées sur la sensibilisation aux symptômes du diabète sont parvenues à réduire la fréquence de l'ACD.⁶⁰ Chez les enfants ayant un diabète établi, le risque d'ACD récurrent est de 1 à 10 % par patient-année.^{4,61-66} La plupart des cas d'ACD chez les enfants ayant un diabète établi sont dus à un oubli ou à une interruption de l'administration d'insuline lorsqu'une pompe à insuline est utilisée.^{63,64}

^{#1} Méthode de réaction du nitroprussiate.

Une minorité de cas pédiatriques d'ACD est due à des infections (gastro-entérite essentiellement).

6. PRISE EN CHARGE DE L'ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE

6.1 Évaluation d'urgence

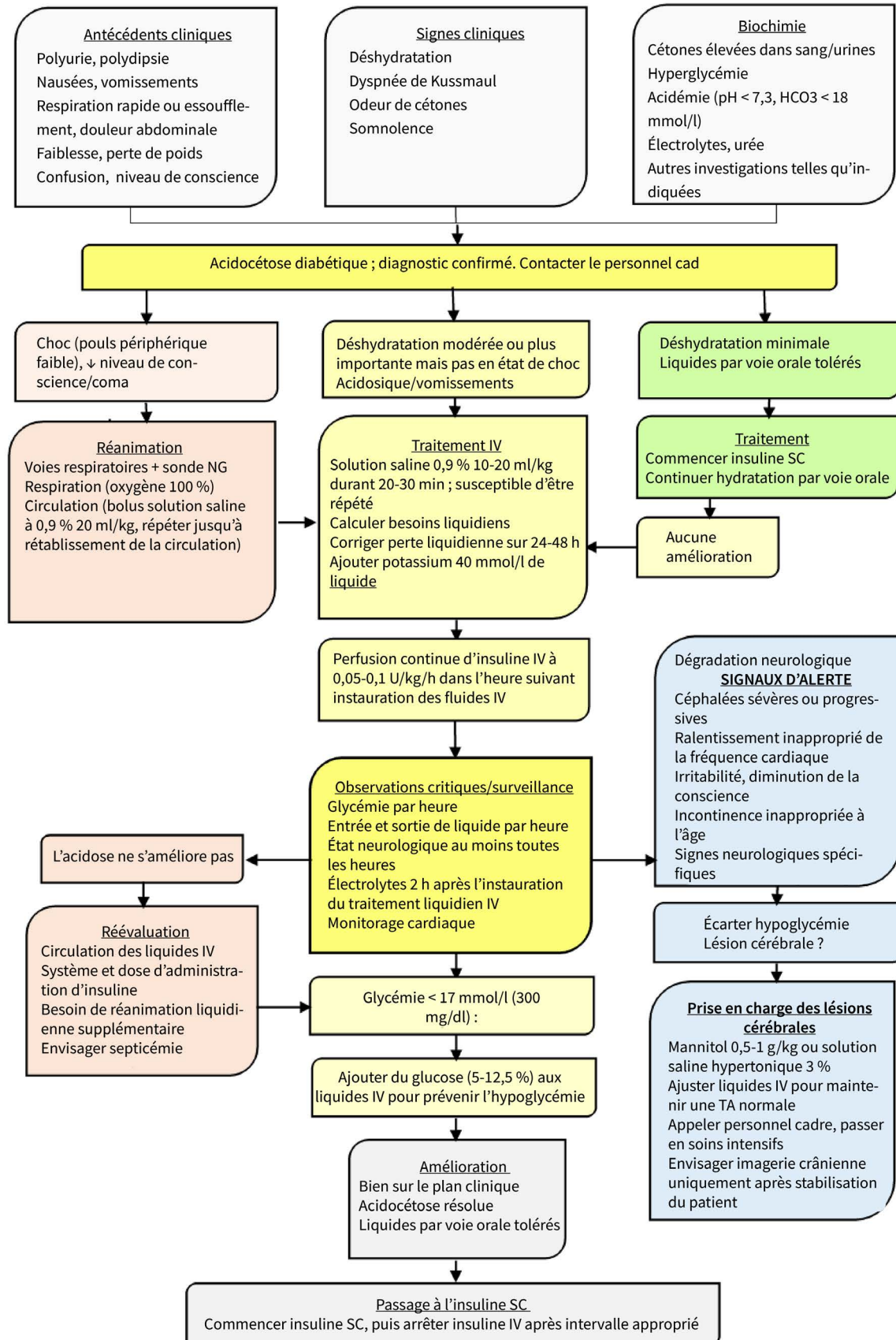
La prise en charge aiguë (figure 2) doit suivre les recommandations générales de la PALS,^{67,68} en accordant une attention particulière aux points suivants :

- Obtenir les constantes vitales et mesurer le poids ; il faut utiliser le poids actuel et non le poids d'une consultation précédente. Si la surface corporelle sert aux calculs du traitement par apport liquidien, mesurer la taille pour déterminer la surface. À noter que malgré une déshydratation sévère, l'hypertension survient chez 12 % des enfants ayant une ACD au moment de la présentation et se développe pendant le traitement dans 16 % de cas supplémentaires.⁷
- Mettre en place une tubulure intraveineuse périphérique, prélever du sang pour évaluation en laboratoire et commencer un traitement par apport liquidien intraveineux conformément aux recommandations (cf. point 6.3).
- Mesurer immédiatement les taux de glucose et de BOHB dans le sang à l'aide de lecteurs portatifs ou les concentrations d'acide acétylacétique dans l'urine avec des bandelettes de test si les mesures des cétones sanguines au chevet du patient ne sont pas disponibles. La mesure de la concentration sanguine de BOHB, le cas échéant à l'aide d'un lecteur portatif, est très utile pour confirmer l'acidocétose (≥ 3 mmol/l chez les enfants)¹¹ et surveiller la réponse au traitement.^{12,69-75}
- Mesurer le pH veineux, le pCO₂, le glucose, les électrolytes (dont le bicarbonate sérique), l'azote uréique sérique et la créatinine.
- Obtenir des antécédents détaillés et effectuer un examen physique en accordant une attention particulière à l'état mental et à toute source possible d'infection.
- **Sévérité de la déshydratation**
 - L'estimation du degré de déshydratation est imprécise dans l'ACD et les examinateurs ne parviennent qu'à un consensus passable à acceptable en la matière.⁷⁶⁻⁷⁸ Les signes cliniques les plus utiles pour prédire la déshydratation sont :
 - temps de remplissage capillaire prolongé (remplissage capillaire normal inférieur ou égal à 2 secondes), turgescence cutanée anormale (pli cutané persistant ou peau ayant perdu son élasticité), muqueuses sèches, yeux enfoncés, absence de larmes, pouls faible, extrémités froides.⁷⁹
 - Les mesures biologiques se sont révélées être de meilleurs facteurs prédictifs de la sévérité de la déshydratation que les signes cliniques.⁸⁰ Il s'agit notamment :
 - d'une concentration d'azote uréique dans le sang plus élevée (> 20 mg/dl) ;
 - d'un pH plus bas (< 7,1).

Figure 2. Algorithme pour la prise en charge de l'ACD.

D'après Pinhas-Hamiel et Sperling.²⁷³

NG, nasogastrique ; SC, sous-cutané



- Un pouls périphérique faible ou impalpable, une hypotension ou une oligurie suggère une déshydratation supérieure ou égale à 10 %.
- **Évaluer le niveau de conscience** (score de Glasgow, cf. tableau 2).^{81,82}
- Chez l'enfant inconscient ou gravement affaibli **sans réflexes normaux de protection des voies respiratoires, sécuriser les voies respiratoires** par une intubation à séquence rapide.
 - Insérer une sonde nasogastrique avec aspiration continue pour prévenir l'aspiration pulmonaire.
 - L'intubation doit être évitée si possible ; une augmentation du pCO₂ pendant ou après l'intubation au-dessus du niveau que le patient avait maintenu peut entraîner une diminution du pH du liquide cébrospinal (LCR) et contribuer à aggraver les lésions cérébrales.^{83,84}
- Donner de l'**oxygène** en cas d'insuffisance circulatoire ou de choc.
- Un **monitorage cardiaque** continu doit être prévu pour évaluer le degré de tachycardie, surveiller les arythmies et évaluer les ondes T pour les signes d'hyper ou d'hypokaliémie.^{85,86}
- Un deuxième **cathéter intraveineux périphérique** doit être mis en place pour des prélèvements sanguins répétitifs pratiques et indolores. Un **cathéter artériel** peut, dans de rares circonstances, être nécessaire chez certains enfants gravement malades pris en charge dans une unité de soins intensifs.
 - À moins d'une nécessité absolue, **éviter de mettre en place un cathéter veineux central** en raison du risque élevé de thrombose. Si un cathéter central a été mis en place, il doit être retiré dès que l'état clinique de l'enfant le permet.^{87,88} Une prophylaxie mécanique et pharmacologique (héparine de faible poids moléculaire) doit être envisagée chez les personnes ayant des cathéters veineux centraux, en particulier chez les enfants de plus de 12 ans.
 - L'insuline ne doit pas être administrée par l'intermédiaire d'une tubulure centrale sauf s'il s'agit de la seule option disponible, car sa perfusion peut être interrompue lorsque d'autres liquides sont administrés par la même tubulure.
- Des **antibiotiques** peuvent être nécessaires pour **les enfants présentant des signes d'infection** après mises en culture appropriées telles que sang, urine, liquide cébrospinal, mucosités de la gorge ou de la trachée comme indiqué.
- Le cathétérisme vésical n'est généralement pas nécessaire, mais doit être envisagé si l'enfant est inconscient ou gravement malade.
- Les **mesures biologiques supplémentaires** comprennent :
 - hémoglobine/hématocrite ;
 - concentrations d'albumine, de calcium, de phosphate et de magnésium ;
 - l'hémoglobine A1c peut être utile pour confirmer le diagnostic de diabète (par exemple chez un enfant atteint d'hyperglycémie supposément due à une réponse au stress et d'une acidose métabolique causée par la déshydratation) ou comme indicateur de la durée de l'hyperglycémie ;
 - souvent, la numération formule sanguine montre une augmentation des globules blancs et une déviation à gauche chez les enfants ayant une ACD, même sans infection.

L'évaluation de l'infection doit reposer sur le scénario clinique et non sur le nombre de globules blancs.

- Si la mesure biologique du potassium sérique est retardée, effectuer un **électrocardiogramme (ECG)** pour l'évaluation initiale du potassium.^{85,86}

6.2 Où l'enfant atteint d'ACD doit-il être pris en charge ?

Après le maintien en vie initial, l'enfant doit recevoir des soins dans une unité qui dispose de :

- personnel infirmier et médical expérimenté formé à la prise en charge de l'ACD pédiatrique, disponible pour effectuer une surveillance méticuleuse jusqu'à ce que l'ACD soit résolue ;
- politiques et procédures de soins reposant sur les recommandations de pratique clinique. Le personnel doit avoir accès aux recommandations de pratique clinique sous forme écrite ou électronique ;
- accès à un laboratoire capable de fournir des mesures fréquentes et en temps voulu des variables biochimiques.

Dans la mesure du possible, un spécialiste ou consultant en pédiatrie formé et expérimenté dans la prise en charge de l'ACD doit diriger la prise en charge du patient hospitalisé. Si cela n'est pas possible en raison de contraintes géographiques ou de ressources, des dispositions doivent être prises pour accéder au soutien par téléphone ou vidéoconférence d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'ACD.

Les enfants présentant une ACD sévère (symptômes de longue durée, circulation altérée ou niveau de conscience réduit) ou ceux présentant un risque accru d'œdème cérébral (par exemple âgés de moins de cinq ans, pH < 7,1, pCO₂ < 21 mmHg, azote uréique dans le sang > 20 mg/dl) doivent être traités de manière immédiate dans une unité de soins intensifs (pédiatrique si disponible) ou dans une unité disposant de ressources et d'une supervision équivalentes, telle qu'une unité de soins pour enfants spécialisée dans le traitement du diabète. Les équipes de transport doivent être compétentes dans la prise en charge de l'ACD ou avoir accès à un médecin de régulation médicale ayant l'expertise appropriée et disposer de médicaments de secours pendant le transport, y compris des solutions de dextrose IV à concentration élevée et du mannitol ou une solution saline hypertonique à 3 %.

Chez un enfant **dont le diabète est établi** et dont les parents ont été formés à la gestion des maladies intercurrentes, l'hyperglycémie et la cétose sans vomissement ni déshydratation sévère peuvent être gérées à domicile avec de l'insuline sous-cutanée ou dans un établissement de soins ambulatoires (par exemple, service des urgences) sous la supervision d'une équipe de diabétologie expérimentée.^{33,89,90}

Objectifs du traitement

- Corriger l'acidose et inverser la cétose
- Corriger la déshydratation
- Rétablir la glycémie à un niveau proche de la normale
- Surveiller les complications de l'ACD et son traitement
- Identifier et traiter tout événement déclencheur

6.3 Remplacement liquidien et électrolytique

6.3.1 Principes des traitements liquidien et électrolytique

Chez les enfants atteints d'ACD, le volume du liquide extracellulaire (environ 7 % du poids corporel de manière générale) est déficitaire.^{76,78,80}

Un choc avec hémodynamique compromise est rare dans l'ACD pédiatrique. Les estimations cliniques de la déplétion volumique fondées sur l'examen physique et les constantes vitales ne sont pas précises ;^{76,78,80} il faut donc supposer une déshydratation de 5 % dans l'ACD légère, de 7 % dans l'ACD modérée et de 10 % dans l'ACD sévère. L'augmentation de l'azote uréique dans le sang et le trou anionique au moment de la présentation sont les mesures les plus fortement corrélées à la déplétion volumique.⁸⁰ La natrémie est une mesure peu fiable du degré de contraction du volume du liquide extracellulaire car le glucose, en grande partie limité à l'espace extracellulaire, provoque un mouvement osmotique de l'eau dans l'espace extracellulaire, provoquant ainsi une hyponatrémie dilutionnelle.⁹¹ Il est utile de calculer la natrémie corrigée pour aider à évaluer les carences relatives en sodium et en eau (la formule se trouve dans la partie Surveillance).^{5,92} Le sodium « corrigé » représente la natrémie attendue en l'absence d'hyperglycémie. Lorsque la glycémie diminue après l'administration de liquide et d'insuline, la natrémie mesurée doit augmenter et la natrémie corrigée par le glucose doit lentement diminuer ou rester dans la plage normale.

Les objectifs du traitement d'apport liquidien et électrolytique sont les suivants :

- rétablir le volume circulant ;
- remplacer les pertes de sodium et d'eau ;
- améliorer la filtration glomérulaire et renforcer la clairance du glucose et des cétones du sang.

Les controverses entourant les schémas thérapeutiques optimaux chez les enfants atteints d'ACD se sont largement focalisées sur le rôle des liquides intraveineux dans le développement ou la contribution au risque de développement d'œdèmes et de lésions cérébraux.⁹³⁻⁹⁵ Bien que la pathogenèse des lésions cérébrales liées à l'ACD reste assez mal comprise, des preuves récentes suggèrent que les anomalies de la perfusion cérébrale et l'état hyperinflammatoire dû à l'ACD jouent un rôle important et que les effets des différents traitements par apport liquidien sont probablement marginaux.⁹⁵⁻⁹⁹ Un vaste essai clinique prospectif randomisé (PECARN FLUID) a comparé les résultats neurologiques aigus et à long terme chez 1 389 enfants ayant une ACD traités par administration de liquide plus lente ou plus rapide en utilisant une solution saline à 0,45 % ou à 0,9 %.⁹⁶ Il n'a montré aucune différence significative dans la fréquence de l'altération de l'état mental ou de diagnostic clinique de lésions cérébrales, dans aucun des bras de traitement, et les résultats neurocognitifs à long terme étaient similaires dans tous les groupes. Les estimations ponctuelles suggéraient des fréquences plus faibles de l'altération de l'état mental chez les enfants réhydratés plus rapidement avec une solution saline à 0,45 %, mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.⁹⁶ Les résultats de cet essai indiquent qu'un éventail de protocoles liquidiens peut être utilisé en toute sécurité pour traiter l'ACD chez l'enfant et que les médecins ne doivent pas inutilement restreindre l'apport liquidien si les signes cliniques

suggèrent la nécessité d'une expansion volémique circulatoire. Étant donné que les protocoles en dehors de l'éventail utilisé dans l'essai PECARN FLUID n'ont pas fait l'objet d'une étude approfondie, nous recommandons que le traitement par apport liquidien reste dans les limites des variations utilisées dans l'essai. Celles-ci comprennent des pertes liquidiennes supposées entre 5 et 10 % du poids corporel, le remplacement des pertes sur une période de 24 à 48 heures⁹², la mise à disposition de liquides d'entretien et l'utilisation de liquides ayant une teneur en chlorure de sodium comprise entre 0,45 et 0,9 %.

Bien que des études rétrospectives antérieures aient montré une association entre baisses de la natrémie pendant le traitement de l'ACD et lésions cérébrales liées à l'ACD,^{100,101} une étude prospective récente de grande envergure n'a conclu à aucune association de ce type.¹⁰² Dans cette étude, les baisses de la natrémie corrigée par le glucose n'étaient pas associées à une altération de l'état mental ou à une lésion cérébrale cliniquement apparente. Les tendances du sodium sérique au cours du traitement de l'ACD reflétaient en grande partie l'équilibre des pertes en sodium et en eau au moment de la présentation ; la natrémie se normalisait en cours du traitement chez les patients dont les concentrations initiales de sodium étaient plus élevées (pertes en eau libre plus importantes). L'étude a également révélé que la teneur en sodium des liquides intraveineux influençait considérablement les variations de la natrémie pendant le traitement, mais que le débit de perfusion n'avait qu'un effet marginal. Ces résultats suggèrent que le traitement de routine de l'ACD ne doit pas spécifiquement favoriser une hausse de la natrémie. Dans le cas où cette dernière doit être modifiée, il faut ajuster la teneur en sodium des liquides intraveineux sans toucher au débit de perfusion.

Les principes décrits ci-après sont fondés sur les déclarations de consensus de groupes de médecins experts représentant la *Pediatric Endocrine Society* (PES), l'*European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) et l'*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD)^{10,103-105} et intègrent les recommandations de l'essai PECARN FLUID⁹⁶ et d'autres données récentes. À noter que les liquides administrés par voie intraveineuse dans un autre établissement avant l'évaluation doivent être pris en compte dans les calculs des pertes et des volumes de remplacement.

6.3.2 Liquides de réanimation

En cas de déplétion volumique chez des enfants qui ne sont pas en état de choc, l'expansion volémique (réanimation) doit commencer immédiatement avec une solution saline à 0,9 %, à raison de 10 à 20 ml/kg perfusés pendant 20 à 30 minutes pour rétablir la circulation périphérique. Si la perfusion tissulaire est médiocre, le volume initial du bolus liquidien doit être de 20 ml/kg.

- Dans les rares circonstances où l'enfant ayant une ACD est en état de choc, il faut rapidement rétablir le volume circulatoire avec une solution saline à 0,9 % dans des bolus de 20 ml/kg perfusés le plus rapidement possible à travers une canule de gros calibre avec réévaluation de l'état circulatoire après chaque bolus.

²⁸ Dans l'essai PECARN FLUID, les débits du bras de perfusion rapide ont été calculés pour remplacer la moitié de la perte liquidienne estimée sur 12 heures et le reste sur les 24 heures suivantes. Comme l'ACD se résout généralement dans les 12 heures pour la plupart des enfants, dans la majorité des cas, ces débits sont équivalents à ceux calculés pour remplacer la perte totale sur une période de 24 heures. Par conséquent, pour simplifier, nous avons recommandé une plage de 24 à 48 heures pour le remplacement des pertes.

- Utiliser un cristalloïde et non un colloïde. Il n'existe pas de données à l'appui de l'utilisation de colloïdes de préférence aux cristalloïdes dans le traitement de l'ACD.

6.3.3 Liquides de remplacement des pertes

Par la suite, la gestion des liquides (remplacement des pertes) peut consister en une solution saline à 0,45 ou 0,9 % ou une solution saline équilibrée (solution de Ringer lactate, solution de Hartmann ou Plasmalyte).^{96,102,106-115}

- Le traitement par apport liquidien doit commencer par le remplacement des pertes plus les besoins en liquides d'entretien.
 - Le volume vasculaire diminuera chez tous les enfants lorsque la glycémie chutera pendant le traitement ; il est donc essentiel de s'assurer qu'ils reçoivent suffisamment de liquides intraveineux pour maintenir une perfusion tissulaire adéquate.
- Le remplacement des pertes doit être effectué avec une solution saline dont la tonicité se situe dans la plage de 0,45 à 0,9 %, additionnée de chlorure, phosphate ou acétate de potassium (voir ci-après sous Remplacement du potassium).^{96,102,106-108,110,111,114,116,117} Les décisions concernant l'utilisation d'une solution isotonique par rapport à une solution hypotonique reposent sur le jugement du médecin en fonction de l'état d'hydratation de l'enfant, de la natrémie et de l'osmolalité.
- En plus de répondre aux besoins quotidiens habituels en liquides d'entretien, remplacer les pertes liquidiennes estimées (moins la quantité du bolus de liquide initial) sur une période de 24 à 48 heures.⁹⁶ Bien que la réhydratation soit généralement prévue sur une période d'au moins 24 heures, l'ACD se résout habituellement avant cela et les pertes liquidiennes restantes sont remplacées par une prise orale après le passage à l'insuline sous-cutanée.
- L'évaluation clinique de l'état circulatoire, de l'équilibre liquidien et des tendances des taux sériques de sodium est précieuse pour le traitement liquidien et électrolytique. La natrémie augmente généralement à mesure que la glycémie diminue.
- Il est particulièrement important d'éviter la baisse du volume intravasculaire chez les enfants souffrant de déshydratation sévère ou de troubles circulatoires. Dans ces situations, la teneur en sodium du liquide doit être augmentée si la natrémie mesurée est faible et n'augmente pas de manière appropriée à mesure que la glycémie diminue.^{102,113}
- Les pertes urinaires ne doivent pas être systématiquement ajoutées au calcul du liquide de remplacement, mais cela peut être nécessaire dans certaines circonstances, en particulier en cas de tableau clinique mixte d'ACD et d'EHH chez l'enfant (cf. ci-après). Une surveillance attentive de l'apport et des pertes de liquides est essentielle pour assurer un équilibre positif.
- Le calcul des débits de perfusion chez les enfants obèses doit être similaire à celui des autres enfants. Il n'est pas nécessaire d'utiliser le poids corporel idéal pour le calcul des liquides chez ces enfants. Si les calculs pour les enfants obèses dépassent ceux généralement utilisés dans les protocoles adultes, il est possible d'avoir recours aux protocoles liquidiens de l'ACD chez l'adulte (par exemple, un litre maximum par bolus et 500 ml/heure de perfusion de liquide).

- De grandes quantités de liquides riches en chlorure (combinées à l'excrétion rénale favorisant les cétones par rapport au chlorure) sont souvent associées au développement d'une acidose métabolique hyperchlorémique.¹¹⁷⁻¹²²

- Lorsque l'hyperchlorémie se développe, un déficit en base persistant ou une faible concentration en bicarbonate peut être interprété à tort comme étant dû à une cétose.¹²³
- Pour éviter cette mauvaise interprétation, mesurer les taux de BOHB au chevet du patient (sinon, calculer le trou anionique) pour confirmer la résolution de l'acidocétose.
- L'acidose hyperchlorémique est généralement asymptomatique et se résout spontanément.
- La charge en chlorure peut être réduite à l'aide de sels de potassium autres que le chlorure de potassium ou des liquides tels que la solution de Ringer lactate ou Plasmalyte où une partie du chlorure est remplacée par du lactate ou de l'acétate, respectivement.¹²⁴

6.3.4 Remplacement du potassium

Les enfants ayant une ACD présentent des carences du potassium total de l'organisme de l'ordre de 3 à 6 mmol/kg.¹²⁵⁻¹²⁹ La perte majeure de potassium provient du pool intracellulaire. La déplétion potassiumique intracellulaire survient en raison des mouvements transcellulaires dus à l'hypertonie (l'augmentation de l'osmolalité plasmatique provoque une traînée de solvant qui entraîne l'eau et le potassium hors des cellules) et de l'acidose, ainsi que de la glycolyse et de la protéolyse secondaires à une carence en insuline.⁵ Les vomissements et la diurèse osmotique provoquent la perte de potassium. En outre, la déplétion volumique entraîne un hyperaldostéronisme secondaire, qui favorise l'excrétion urinaire de potassium. L'incidence et la sévérité de l'hypokaliémie (potassium < 3,5 mmol/l) peuvent être plus élevées chez les enfants souffrant de malnutrition.¹³⁰ Malgré la déplétion corporelle totale, les taux de potassium sériques peuvent être normaux, augmenter ou diminuer au moment de la présentation.¹³¹ Le dysfonctionnement rénal causé par l'ACD renforce l'hyperglycémie et réduit l'excrétion de potassium, augmentant ainsi la kaliémie au moment de la présentation.¹³¹ L'administration d'insuline et la correction de l'acidose favorisent la réentrée du potassium dans les cellules, diminuant les taux sériques au cours du traitement de l'ACD.¹³² Par ailleurs, l'insuline a un effet semblable à celui de l'aldostérone, entraînant une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium. Des doses élevées administrées par voie intraveineuse de manière prolongée peuvent contribuer à l'hypokaliémie, et ce malgré l'administration de potassium. La durée et la posologie de l'administration d'insuline intraveineuse doivent être minimisées pour réduire le risque d'hypokaliémie. La kaliémie peut diminuer rapidement pendant le traitement, ce qui peut entraîner des arythmies cardiaques. L'hypokaliémie sévère (< 2,5 mmol/l) est un marqueur indépendant de mauvais résultats thérapeutiques et de mortalité.^{133,134}

Le remplacement du potassium est indispensable, quelle que soit la kaliémie, sauf en cas d'insuffisance rénale.^{126,135}

- Si l'enfant est hypokaliémique, commencer le remplacement du potassium *au moment de l'expansion volémique initiale* et avant de démarrer l'insulinothérapie. Dans les cas pédiatriques rares

où les taux de potassium initiaux sont inférieurs à 3,5 mmol/l, *différer* l'insulinothérapie, administrer un bolus de potassium (sans dépasser 0,5 mmol/kg/h) et prévoir un monitoring cardiaque.¹³⁶ Sinon, commencer à remplacer le potassium *après* l'expansion volémique initiale et simultanément à l'instauration de l'insulinothérapie. Si l'enfant est hyperkaliémique, *différer* le traitement de remplacement du potassium jusqu'à ce que le débit urinaire soit documenté. Commencer la perfusion avec des liquides non potassiques, mesurer à nouveau le potassium toutes les heures et commencer la perfusion de potassium lorsque le potassium sérique est inférieur à 5,5 mmol/l.

- Si les mesures de potassium sérique immédiates ne sont pas disponibles, un ECG peut aider à déterminer si l'enfant souffre d'hyper ou d'hypokaliémie.^{85,86} Une prolongation de l'intervalle PR, un aplatissement et une inversion des ondes T, une dépression du segment ST, des ondes U proéminentes et un long intervalle QT apparent (dû à la fusion des ondes T et U) indiquent une hypokaliémie. De grandes ondes T symétriques avec des crêtes et le raccourcissement de l'intervalle QT sont des signes d'hyperkaliémie.
- La concentration initiale de potassium dans l'infusate doit être de 40 mmol/l.¹³⁷ Le traitement ultérieur de remplacement du potassium doit reposer sur les mesures de potassium sérique.
- En cas d'hypokaliémie, le remplacement du potassium doit commencer en même temps que l'expansion volémique initiale, par perfusion intraveineuse distincte.
- Le phosphate de potassium peut être utilisé avec du chlorure ou de l'acétate de potassium, par exemple, 20 mmol/l de chlorure de potassium et 20 mmol/l de phosphate de potassium ou 20 mmol/l de phosphate de potassium et 20 mmol/l d'acétate de potassium. L'administration de potassium entièrement sous forme de chlorure de potassium contribue au risque d'acidose métabolique hyperchlorémique, tandis que l'administration entièrement sous forme de phosphate de potassium peut entraîner une hypocalcémie.
- Le remplacement du potassium doit se poursuivre tout au long de la perfusion intraveineuse.
- Le débit maximal recommandé de remplacement par voie intraveineuse est généralement de 0,5 mmol/kg/h.
- Si l'hypokaliémie persiste malgré un débit maximal, la vitesse de perfusion insulinaire peut être réduite.

6.3.5 Phosphate

Dans l'ACD, la déplétion en phosphate se produit en raison d'une diurèse osmotique et d'un mouvement du phosphate intracellulaire vers le compartiment extracellulaire à la suite d'une acidose métabolique.^{5,125-127,138,139} Les taux de phosphate plasmatique baissent durant le traitement en raison de la dilution par remplacement du liquide et de l'entrée du phosphate dans les cellules médiée par l'insuline.^{138,140-142} Au cours du traitement, 50 à 60 % des enfants développent une hypophosphatémie.⁹⁶ Le degré d'acidose métabolique est l'un des principaux déterminants.¹³⁹ Une hypophosphatémie sévère peut survenir à tout moment pendant le traitement de l'ACD, mais la poursuite du traitement par voie

intraveineuse sans prise alimentaire au-delà de 24 heures est un facteur de risque d'hypophosphatémie cliniquement significative.¹²⁵⁻¹²⁷ À ce jour, les études sur le remplacement du phosphate chez les enfants ayant une ACD n'ont concerné qu'un petit nombre d'enfants et leur puissance statistique est limitée ; les données pour émettre des recommandations fondées sur des preuves font donc défaut.

- L'hypophosphatémie sévère est rare mais peut avoir des conséquences graves. Les manifestations cliniques sont en grande partie dues à la déplétion du phosphate intracellulaire. Les faibles taux d'adénosine triphosphate (ATP) intracellulaire altèrent les fonctions cellulaires qui dépendent des composés phosphates riches en énergie, et une diminution du taux de 2,3-diphosphoglycérate (DPG) augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et réduit la libération d'oxygène dans les tissus.¹⁴³ De nombreux systèmes d'organes peuvent être affectés. Les manifestations de l'hypophosphatémie sévère comprennent l'encéphalopathie métabolique, les convulsions,¹⁴⁴ les troubles de la contractilité myocardique, l'arythmie ventriculaire,¹⁴⁵ l'insuffisance respiratoire,¹³⁸ l'anémie hémolytique,¹⁴⁶ les dysfonctionnements musculaires avec myopathie proximale, dysphagie, iléus et rhabdomyolyse.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰
- Une hypophosphatémie sévère (< 1 mg/dl ou 0,32 mmol/l) avec ou sans symptômes associés doit être traitée rapidement.^{144,151} Il peut être nécessaire de réduire ou d'arrêter temporairement la perfusion d'insuline jusqu'à ce que les taux de phosphore augmentent.
- Le remplacement du phosphate en routine en prévention de l'hypophosphatémie est conseillé lorsque ce traitement est aisément disponible, en particulier pour les enfants atteints d'ACD sévère.
- Le phosphate de potassium peut être combiné avec du chlorure ou de l'acétate de potassium pour remplacer le phosphate sans risque substantiel d'hypocalcémie.
- Surveiller attentivement les concentrations sériques de calcium et de magnésium pendant la perfusion de phosphate pour éviter l'hypocalcémie.^{152,153}

6.4 Insulinothérapie

L'ACD est due à une diminution du taux d'insuline circulante efficace associée à une augmentation des concentrations d'hormones contre-régulatrices. Bien que la réhydratation seule provoque fréquemment une diminution marquée de la concentration de glucose dans le sang,^{154,155} l'insulinothérapie est essentielle pour rétablir le métabolisme cellulaire normal, supprimer la lipolyse et la cétogenèse et normaliser les concentrations de glucose dans le sang.¹⁵⁶

- Démarrer la perfusion d'insuline une heure après le début du traitement liquidien par voie intraveineuse.¹⁵⁷
- Correction de la carence en insuline :
 - Dose : 0,05 à 0,1 U/kg/h d'insuline ordinaire (soluble) (une méthode consiste notamment à diluer 50 unités d'insuline ordinaire [soluble] dans 50 ml de solution saline à 0,9 %, 1 unité = 1 ml).¹⁵⁸⁻¹⁶⁵ La dose la plus faible (0,05 U/kg/h) peut être envisagée pour les enfants dont le pH est inférieur à 7,15.
 - Voie d'administration : intraveineuse.
 - Un bolus d'insuline IV *ne doit pas* être administré en début

de traitement ; il est inutile,^{164,166} il peut précipiter un choc en raison de la diminution rapide de la pression osmotique et il peut exacerber l'hypokaliémie.

- La tubulure de perfusion doit être rincée avec la solution d'insuline avant l'administration.
- Si une déshydratation sévère empêche la canulation intraveineuse, l'insuline peut être administrée par voie intramusculaire.
- Les cathéters veineux centraux ne doivent pas servir à l'administration d'insuline car l'espace mort important peut provoquer une administration irrégulière.
- La dose d'insuline doit généralement être comprise entre 0,05 et 0,1 U/kg/h au moins jusqu'à la résolution de l'ACD (pH > 7,3, bicarbonate sérique > 18 mmol/l, BOHB < 1 mmol/l ou fermeture du trou anionique), ce qui prend invariablement plus de temps que la normalisation des concentrations de glucose dans le sang.¹⁶⁷ Surveiller le pH veineux (et la concentration sérique de BOHB si possible) toutes les deux heures pour garantir une amélioration constante. Si l'effet de l'insuline est adéquat, le taux sérique de BOHB devrait diminuer d'environ 0,5 mmol/l par heure.⁷⁰ Augmenter la dose d'insuline si l'amélioration biochimique ne se produit pas à la vitesse attendue.
- Si l'enfant présente une sensibilité à l'insuline prononcée (par exemple, certains enfants jeunes ayant une ACD, les enfants en EHH et certains enfants plus âgés dont le diabète est établi), la dose d'insuline peut être réduite, à condition que la résolution de l'acidose métabolique se poursuive.
- Pour l'ACD moins sévère (pH > 7,15), 0,05 U/kg/h (0,03 U/kg/h pour les enfants âgés de moins de cinq ans dont l'ACD est légère) suffit généralement pour résoudre l'acidose. Des études rétrospectives non contrôlées et de petits ECR ont rapporté une efficacité et une innocuité comparables en utilisant 0,05 U/kg/h par rapport à 0,1 U/kg/h,^{114,168-170} et certains centres pédiatriques utilisent systématiquement cette dose pour le traitement de l'ACD.
- Lors de l'expansion volémique initiale, la glycémie chute fortement.¹⁵⁴ Par la suite, et après l'instauration de l'insulinothérapie, la glycémie diminue généralement à un taux de 2 à 5 mmol/l par heure.^{158-161,164,171}
- Pour éviter une diminution rapide injustifiée de la glycémie et une hypoglycémie, ajouter du dextrose à 5 % au liquide intraveineux lorsque la glycémie tombe à environ 14-17 mmol/l (250-300 mg/dl) ou plus tôt si la chute s'accélère (> 5 mmol/l/h après l'expansion liquidienne initiale).
 - Il peut être nécessaire d'utiliser du dextrose à 10 %, voire 12,5 %, pour prévenir l'hypoglycémie tout en continuant à perfuser de l'insuline pour corriger l'acidose métabolique.
- Si les paramètres biochimiques de l'ACD (pH veineux, trou anionique, concentration de BOHB) ne s'améliorent pas, réévaluer l'enfant, revoir l'insulinothérapie et envisager d'autres causes possibles d'altération de la réponse à l'insuline (infection, erreurs dans la préparation de l'insuline ou la voie d'administration, etc.).
 - Dans les cas où l'administration intraveineuse continue n'est pas possible et chez les enfants présentant une ACD légère à modérée sans complications, l'analogue de l'insuline

à action rapide (lispro ou asparte) par voie sous-cutanée (SC) toutes les heures ou deux heures est sûr et peut être aussi efficace que la perfusion d'insuline ordinaire par voie intraveineuse.¹⁷¹⁻¹⁷⁵ Cette méthode ne doit pas être utilisée chez les enfants dont la circulation périphérique est altérée. Dose sous-cutanée : 0,15 U/kg toutes les deux heures (démarrée une heure après le début du remplacement liquidien). La dose peut être réduite à 0,1 U/kg toutes les deux heures si la glycémie continue de diminuer de plus de 5 mmol/l (90 mg/dl) même après l'ajout de dextrose.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

- Le recours à l'administration sous-cutanée d'insuline à courte durée d'action (ordinaire) toutes les quatre heures est une autre méthode de traitement de l'ACD légère en l'absence de perfusion intraveineuse ou d'analogues de l'insuline à action rapide.¹⁷⁹ La dose initiale suggérée d'insuline ordinaire est comprise entre 0,13 et 0,17 U/kg/dose. Toutes les quatre heures (0,8 à 1 U/kg/jour en doses fractionnées). Les doses sont augmentées ou diminuées de 10 à 20 % sur la base de la glycémie précédant l'injection suivante.¹⁷⁹ La fréquence d'administration peut passer à toutes les deux ou trois heures si l'acidose ne s'améliore pas.

6.5 Acidose

Le remplacement liquidien et insulinique inverse l'acidose. L'insuline stoppe la production d'acides cétoniques et permet leur métabolisation, ce qui génère du bicarbonate. Le traitement de l'hypovolémie améliore la perfusion tissulaire et la fonction rénale, augmentant ainsi l'excrétion des acides organiques. Une étude récente de grande envergure menée chez des enfants ayant une ACD a montré qu'une administration plus rapide par rapport à une administration plus lente de liquide entraînait une normalisation plus précoce du trou anionique ; cependant, le pH ne se normalisait pas plus rapidement avec une perfusion plus rapide, probablement en raison de l'augmentation de la fréquence de l'acidose hyperchlorémique.¹¹⁸

L'absence de résolution de l'acidose est le plus souvent due au développement d'une acidose hyperchlorémique. Ils s'agit généralement d'une affection bénigne qui ne doit pas retarder le passage à l'insuline sous-cutanée. Les rares causes d'acidose persistante comprennent une administration insuffisante de liquide, une infection/septicémie et une préparation incorrecte de la perfusion intraveineuse d'insuline.

Les essais contrôlés n'ont montré aucun bénéfice clinique de l'administration de bicarbonate.¹⁸⁰⁻¹⁸³ Cette dernière peut provoquer une acidose paradoxale du système nerveux central^{184,185} et une correction rapide de l'acidose par le bicarbonate provoque une hypokaliémie.^{184,186,187} L'administration de bicarbonate peut être bénéfique dans de rares cas pédiatriques d'hyperkaliémie potentiellement mortelle ou d'acidose exceptionnellement sévère (pH veineux < 6,9) avec atteinte de la contractilité cardiaque.¹⁸⁸

6.6 Introduction des liquides par voie orale et transition vers les injections sous-cutanées d'insuline

- Les liquides par voie orale ne doivent être introduits qu'en cas d'amélioration clinique substantielle (une acidose/cétose légère peut encore être présente).

- La mesure des cétones urinaires à l'aide de bandelettes repose sur la réaction du nitroprussiate, qui mesure l'acétoacétate et l'acétone. Une cétonurie persistante survient typiquement pendant plusieurs heures après le retour à la normale des taux sériques de BOHB.^{70,71}
- L'absence de cétonurie *ne doit pas* servir de critère d'évaluation de la résolution de l'ACD.
- Lorsque l'acidocétose est résolue, la prise orale est tolérée et le passage à l'insuline sous-cutanée est programmé, une dose d'insuline basale (à action prolongée) doit être administrée en plus de l'insuline à effet rapide ou courte durée d'action. Le moment le plus pratique pour passer à l'insuline sous-cutanée est juste avant un repas. Sinon, l'insuline basale peut être administrée pendant que l'enfant est encore sous perfusion intraveineuse d'insuline. Cette méthode est sûre et peut faciliter la transition vers un schéma sous-cutané.^{189,190}
- Afin de prévenir une hyperglycémie de rebond, la première injection sous-cutanée doit être pratiquée (avec de l'insuline à action rapide) 15 à 30 minutes avant l'arrêt de la perfusion d'insuline pour que l'insuline ait le temps d'être absorbée. Avec l'insuline à action prolongée, le chevauchement doit être plus long et le débit d'administration intraveineuse progressivement diminué. Par exemple, pour les enfants sous schéma insulinaire basal-bolus, la première dose d'insuline basale peut être administrée le soir et la perfusion d'insuline intraveineuse arrêtée le matin suivant.
- Le schéma, la dose et le type d'insuline sous-cutanée doivent être conformes aux préférences et aux circonstances locales.
- Après la transition vers l'insuline sous-cutanée, une surveillance régulière de la glycémie est indispensable pour éviter hyperglycémies et hypoglycémies prononcées.

Tableau 2. Score de Glasgow

Meilleure réponse oculaire	Meilleure réponse verbale	Meilleure réponse verbale (enfant qui ne parle pas)	Meilleure réponse motrice
1. Pas d'ouverture des yeux	1. Pas de réponse verbale	1. Pas de réponse	1. Pas de réponse motrice
2. Yeux ouverts à la douleur	2. Pas de mots, seulement des sons incompréhensibles ; gémissements	2. Inconsolable, irritable, agité, pleurs	2. Extension à la douleur (posture de décérébration)
3. Yeux ouverts à la demande	3. Mots, mais incohérents*	3. Consolable de manière sporadique et geint ; émet des sons vocaux	3. Flexion à la douleur (posture de décortication)
4. Yeux ouverts spontanément	4. Conversation confuse, désorientée†	4. Consolable lorsqu'il pleure et interagit de manière inappropriée	4. Retrait à la douleur
	5. Conversation normale, orientée	5. Sourit, orienté vers le son, suit les objets et interagit	5. Localise la douleur
			6. Obéit aux ordres

Le score de Glasgow ou l'échelle de coma de Glasgow comprend trois paramètres et donne un résultat compris entre 3 et 15 ; 3 étant le pire score et 15 le meilleur.⁸¹ L'une des composantes du score de Glasgow est la meilleure réponse verbale, qui ne peut pas être évaluée chez les jeunes enfants qui ne parlent pas. Une modification du score de Glasgow a été créée pour les enfants trop jeunes pour parler.

* Mots inappropriés, discours articulé aléatoire ou exclamatif, mais pas d'échange conversationnel soutenu.

† L'attention peut être retenue ; le patient répond aux questions de manière cohérente, mais il y a une certaine désorientation et confusion.

7. SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE

Une prise en charge réussie de l'ACD et de l'EHH exige de **scrupuleusement surveiller et de consigner** la réponse clinique et biochimique au traitement afin que des ajustements opportuns puissent être effectués lorsque les données cliniques ou biologiques l'indiquent. Un **graphique** des observations cliniques, des médicaments, des liquides et des résultats des tests de laboratoire doit être renseigné, heure par heure.

La surveillance pendant le traitement initial de l'ACD doit inclure les éléments suivants :

- Toutes les heures (ou plus fréquemment comme indiqué)
 - **Constantes vitales** (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle)
 - **Évaluation neurologique** (score de Glasgow ou évaluations similaires, cf. tableau 2) **pour les signes avant-coureurs et**

les symptômes de lésion cérébrale (cf. point 8.2)

- Quantité d'insuline administrée
- **Entrée et sortie précises de liquide** (y compris quantité totale par voie orale)
- La **glycémie capillaire** doit être mesurée toutes les heures (mais doit être vérifiée par recoupement avec les résultats de laboratoire pour le glucose veineux, car les méthodes capillaires peuvent être imprécises en cas de mauvaise circulation périphérique et de taux de glucose plasmatique extrêmement élevés). L'utilité d'une surveillance continue du glucose interstitiel pendant la prise en charge de l'ACD est actuellement à l'étude.¹⁹¹
- **À l'admission et toutes les 2 à 4 heures**, ou plus fréquemment, comme indiqué cliniquement
 - Électrolytes sériques, glucose, azote uréique sanguin, calcium, magnésium, phosphate et gaz du sang

- Les concentrations sanguines de BOHB, si elles sont disponibles, sont utiles au suivi de la résolution de l'ACD.^{11,12,69-71,73,75} Les mesures de BOHB en présence du patient sont corrélées à une méthode de référence jusqu'à 3 mmol/l, mais ne sont pas fiables au-delà de 5 mmol/l.^{73,192}
- Observations en laboratoire
 - Le sérum peut être lipémique, ce qui, dans des cas extrêmes, peut interférer avec la fiabilité de l'ionogramme dans certains laboratoires.¹⁹³
 - Si le laboratoire ne peut pas fournir de résultats en temps opportun, un analyseur biochimique portable mesurant les électrolytes sériques et les gaz du sang dans des échantillons de sang prélevés au bout du doigt au chevet du patient est un complément utile aux déterminations en laboratoire. La glycémie et les concentrations de cétones sanguines ou urinaires peuvent également être mesurées au chevet du patient en attendant les résultats du laboratoire.
- Mesurer le poids corporel chaque matin
- **Calculs :**
 - Trou anionique = $Na - (Cl + HCO_3)$: normal = 12 ± 2 mmol/l
 - Dans l'ACD, le trou anionique est typiquement de 20 à 30 mmol/l ; un trou anionique supérieur à 35 mmol/l suggère une acidose lactique concomitante.^{194,195}
 - Sodium corrigé = Na mesuré + $1,6$ ($[glucose\ plasmatique - 5,6]/5,6$) mmol/l ou Na mesuré + $1,6$ ($[glucose\ plasmatique - 100]/100$) mg/dl^{91,92,196}
 - Osmolalité efficace (mOsm/kg) = $2 \times (Na\ plasmatique) + glucose\ plasmatique\ mmol/l$; plage normale comprise entre 275 et 295 mOsm/kg

par une créatinine plasmatique égale à 1,5, 2 ou 3 fois l'estimation de la créatinine plasmatique de base).²⁰⁶ Les lésions des tubules rénaux et les LRA sont prises en charge par le rétablissement de l'équilibre liquidien, électrolytique et glycémique.

Les autres complications sont notamment :

- Hypokaliémie*
- Hypoglycémie
- Hypocalcémie, hypomagnésémie¹⁵²
- Hypophosphatémie sévère^{139,144,146,150*}
- Acidose hyperchlorémique¹¹⁸
- Alcalose hypochlorémique²⁰⁷
- Autres complications du système nerveux central, y compris thrombose des sinus veineux cérébraux, thrombose de l'artère basilaire, hémorragie intracrânienne, infarctus cérébral²⁰⁸⁻²¹⁰
- Thrombose veineuse profonde^{87,88,211*}
- Embolie pulmonaire^{212*}
- Mucormycose rhinocérébrale ou pulmonaire^{213,214}
- Pneumonie par aspiration*
- Œdème pulmonaire^{215,216*}
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)²¹⁷
- QTc prolongé^{218,219}
- Pneumothorax, pneumomédiastin et emphysème sous-cutané^{220,221}
- Rhabdomyolyse^{222*}
- Nécrose intestinale ischémique²²³
- Insuffisance rénale*
- Pancréatite aiguë^{224*}

* Ces complications, souvent mortelles, étaient plus fréquentes dans l'EHH.²²⁵ La physiopathologie et la prise en charge de l'EHH sont abordées dans les autres parties de ces recommandations.

8. COMPLICATIONS

8.1 Morbidité et mortalité

L'ACD est associée à un large éventail de complications, dont :

- **Mortalité** principalement due aux lésions cérébrales. Dans les pays développés, le taux de mortalité imputable à l'ACD est inférieur à 1 %, tandis que dans les pays en développement, il est beaucoup plus élevé, atteignant 3 à 13 %.¹⁹⁷⁻²⁰⁰ Le taux de mortalité rapporté pour l'EHH est plus élevé ; cependant, les données fiables manquent dans les populations pédiatriques.
- Les **séquelles neurologiques sévères permanentes** résultant de lésions cérébrales liées à l'ACD sont peu fréquentes. Néanmoins, des épisodes d'ACD apparemment sans complications peuvent entraîner des altérations de la mémoire, de l'attention, du quotient d'intelligence verbale et de la microstructure cérébrale. Un seul épisode d'ACD est même associé à de subtils déclin de la mémoire peu de temps après un diagnostic de DT1.^{201,202}
- Des **lésions des tubules rénaux et des lésions rénales aiguës (LRA)**²⁰³⁻²⁰⁵ surviennent dans une proportion élevée (de 43 à 64 %) chez les enfants hospitalisés pour ACD et sont plus fréquentes chez les enfants atteints d'acidose plus sévère et de déplétion volumique.^{204,205} Les LRA sont classifiées selon les critères KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) (stade 1, 2 ou 3 défini

8.2 Lésions cérébrales

L'incidence des lésions cérébrales liées à l'ACD cliniquement manifestes est de 0,5 à 0,9 % et le taux de mortalité oscille entre 21 à 24 %.^{101,226,227} Des anomalies de l'état mental (scores de Glasgow < 14) surviennent chez environ 4 à 15 % des enfants traités pour une ACD et sont souvent associées à un œdème cérébral léger sur la neuro-imagerie.^{228,229} Les études de neuro-imagerie ont permis d'estimer que l'œdème cérébral n'est pas un phénomène rare chez les enfants ayant une ACD, qu'il se produit fréquemment et que sa sévérité est variable.^{228,230,231} Les lésions cérébrales cliniquement manifestes sont la manifestation la plus sévère d'un phénomène courant.²³²

La cause des lésions cérébrales liées à l'ACD est en cours d'investigation. L'on a d'abord pensé que l'administration rapide de liquides entraînant des modifications de l'osmolalité sérique en était la cause, mais des preuves plus récentes suggèrent que l'hypoperfusion cérébrale et l'état hyperinflammatoire dû à l'ACD jouent un rôle central.^{98,233-237} À noter que le degré de l'œdème cérébral qui se développe au cours de l'ACD est en corrélation avec le degré de déshydratation et d'hyperventilation au moment de la présentation, mais pas avec l'osmolalité initiale ou les changements osmotiques en cours de traitement.²²⁹ Des preuves de neuro-inflammation ont été apportées dans des modèles animaux d'ACD, dont concentrations

élevées de cytokines et de chimiokines dans les tissus cérébraux, activation de la microglie cérébrale et astrogliose réactive.^{98,99,238-241} Une perturbation de la barrière hémato-encéphalique a également été constatée dans l'ACD, en particulier en cas de lésion cérébrale mortelle.^{237,242,243}

Les lésions cérébrales sont plus fréquentes chez les jeunes enfants,²⁴⁴ dans le diabète d'apparition récente^{199,244} et lorsque les symptômes se prolongent.²⁴⁵ Ces associations de risque peuvent refléter la plus grande probabilité d'ACD sévère chez ces enfants. Des études épidémiologiques ont identifié plusieurs facteurs de risque biochimiques au diagnostic, notamment :

- Hypocapnie plus importante au moment de la présentation après ajustement en fonction du degré d'acidose^{101,229,246}
- Augmentation de l'azote uréique sérique au moment de la présentation^{101,229}
- Acidose plus sévère au moment de la présentation^{157,247,248}

Le traitement au bicarbonate pour la correction de l'acidose a également été associé à un risque accru de lésion cérébrale. Cette association persistait après ajustement en fonction de la sévérité de l'ACD.^{101,249}

Une lésion cérébrale cliniquement significative se développe habituellement dans les 12 premières heures suivant le début du traitement, mais peut se produire avant le début du traitement^{101,226,250-252} ou, plus rarement, 24 à 48 heures après le début du traitement.^{101,244,253} Les signes et les symptômes sont variables. Des céphalées légères à modérées ne sont pas inhabituelles à la présentation chez les enfants ayant une ACD, mais le développement de céphalées ou leur aggravation substantielle après le début du traitement est préoccupant. Une méthode de diagnostic clinique reposant sur l'évaluation de l'état neurologique au chevet du patient est présentée ci-après.²⁵⁴ Un critère de diagnostic, deux critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs ont une sensibilité de 92 % et un taux de faux positifs de seulement 4 %. Les signes survenant avant le traitement ne doivent pas être pris en compte dans le diagnostic. La neuro-imagerie n'est pas requise pour le diagnostic des lésions cérébrales.

Critères diagnostiques

- Réponse motrice ou verbale anormale à la douleur
- Posture de décortication ou de décérébration
- Paralysie des nerfs crâniens (en particulier III, IV et VI)
- Anomalie neurogène du schéma respiratoire (par exemple, grognement, tachypnée, respiration de Cheyne-Stokes, apnée)

Critères majeurs

- Réflexion altérée, confusion, niveau de conscience fluctuant
- Ralentissement soutenu de la fréquence cardiaque (de plus de 20 battements par minute) non attribuable à une amélioration du volume intravasculaire ou à l'état de sommeil
- Incontinence inappropriée à l'âge

Critères mineurs

- Vomissements
- Céphalées

- Léthargie ou stimulation difficile
- Pression artérielle diastolique > 90 mmHg
- Âge < 5 ans

8.2.1 Traitement des lésions cérébrales

- Instaurer le traitement dès la suspicion de l'affection.
- Ajuster le débit d'administration de liquide au besoin pour maintenir une pression artérielle normale tout en évitant une administration excessive qui pourrait augmenter la formation d'œdèmes cérébraux. Éviter en toute circonstance l'hypotension qui pourrait compromettre la pression de perfusion cérébrale.
- Des agents hyperosmolaires doivent être à disposition au chevet du patient.
- Administrer du mannitol à raison de 0,5 à 1 g/kg en IV durant 10 à 15 minutes.²⁵⁵⁻²⁵⁷ L'effet du mannitol devrait se manifester après une quinzaine de minutes et durer environ 120 minutes. Si nécessaire, la dose peut être répétée après 30 minutes.
- Une solution saline hypertonique (3 %), à la dose suggérée de 2,5 à 5 ml/kg pendant 10 à 15 minutes, peut remplacer ou compléter le mannitol en l'absence de réponse dans les 15 à 30 minutes.^{258,259}
 - Une solution saline hypertonique à 3 % à raison de 2,5 ml/kg est équimolaire au mannitol à la dose de 0,5 g/kg. Une intubation peut être nécessaire chez le patient présentant une insuffisance respiratoire imminente en raison d'une atteinte neurologique sévère. Pour les patients intubés, le niveau de PCO₂ doit se rapprocher de celui prévu pour le niveau d'acidose métabolique. L'hypocapnie au-delà de ce niveau doit être évitée, sauf lorsqu'elle est indispensable pour traiter une pression intracrânienne élevée cliniquement manifeste.²⁶⁰
- Après le début du traitement hyperosmolaire, une imagerie crânienne peut être envisagée. Cependant, le traitement du patient cliniquement symptomatique ne doit pas être retardé pour réaliser l'imagerie.²⁶¹ La principale préoccupation qui justifierait une neuro-imagerie est de savoir si le patient présente une lésion nécessitant une neurochirurgie d'urgence (hémorragie intracrânienne notamment) ou une lésion pouvant nécessiter une anticoagulation (thrombose vasculaire cérébrale par exemple), comme le suggèrent les conclusions cliniques, en particulier les déficits neurologiques focaux.^{208,262,263}

9. PRÉVENTION DES ACIDOCÉTOSES DIABÉTIQUES RÉCURRENTES

La plupart des épisodes d'ACD chez les enfants ayant un diabète diagnostiqué résultent d'une omission d'insuline, délibérée ou accidentelle. Les familles d'enfants ayant des épisodes récurrents d'ACD doivent collaborer avec un diabétologue pour garantir une bonne compréhension des procédures de prise en charge des maladies intercurrentes et des pannes de pompe à insuline. Consulter un travailleur social ou un psychologue clinicien pour identifier la ou les raisons psychosociales contribuant aux épisodes d'ACD lorsqu'une omission délibérée d'insuline est suspectée.

10. ÉTAT HYPERGLYCÉMIQUE HYPEROSMOLAIRE

Ce syndrome se caractérise par des concentrations sériques de glucose extrêmement élevées et une hyperosmolalité sans cétose significative. Les taux de complications liées au traitement et de mortalité sont sensiblement plus élevés que ceux de l'ACD.⁴² L'incidence de l'EHH chez l'enfant et l'adolescent augmente,³⁵ jusqu'à 2 % des enfants présentant un EHH à l'apparition du diabète de type 2.³⁰ L'EHH se manifeste par une augmentation progressive de la polyurie et de la polydipsie qui peuvent passer inaperçues, entraînant une déshydratation profonde et des pertes électrolytiques au moment de la présentation. Il s'accompagne souvent de léthargie, de faiblesse, de confusion, de vertiges et de changements de comportement.^{35,264} L'obésité et l'hyperosmolalité peuvent ne pas faciliter l'évaluation clinique de la déshydratation. Malgré une déplétion volumique et des pertes électrolytiques sévères, l'hypertonicité préserve le volume intravasculaire et les signes de déshydratation peuvent être moins évidents.

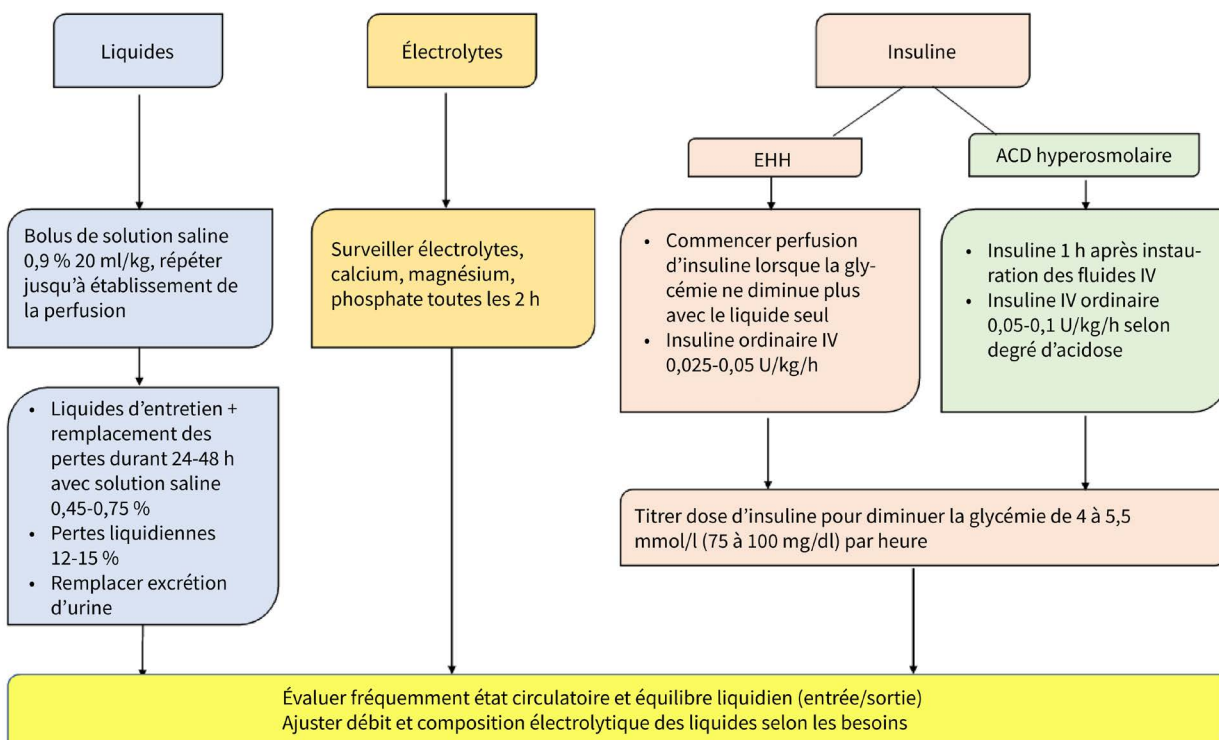
Pendant le traitement, la baisse de l'osmolalité sérique entraîne

un mouvement de l'eau hors de l'espace intravasculaire, entraînant une baisse du volume intravasculaire. En outre, une diurèse osmotique prononcée peut se poursuivre pendant de nombreuses heures chez les enfants présentant des concentrations plasmatiques de glucose extrêmement élevées. En début de traitement, les pertes urinaires peuvent être considérables. Étant donné que le volume intravasculaire peut diminuer rapidement durant le traitement des enfants atteints d'EHH, un remplacement plus agressif du volume intravasculaire (par rapport au traitement des enfants ayant une ACD) est nécessaire pour éviter le collapsus vasculaire.

10.1 Traitement de l'état hyperglycémique hyperosmolaire

Il n'existe pas de données prospectives pour orienter le traitement des enfants et des adolescents atteints d'EHH. Les recommandations suivantes reposent sur une vaste expérience chez l'adulte² et une appréciation des différences physiopathologiques entre EHH et ACD²²⁵ (figure 3). Les enfants doivent être admis dans une unité de soins intensifs ou un contexte comparable où services médicaux, infirmiers et de laboratoire spécialisés sont à disposition.

Figure 3. Traitement de l'état hyperglycémique hyperosmolaire (EHH).²²⁵



10.1.1 Traitement par apport liquidien dans l'état hyperglycémique hyperosmolaire

L'objectif du traitement liquidien initial est d'augmenter le volume intra et extravasculaire et de rétablir une perfusion rénale normale. Le débit de remplacement doit être supérieur à ce qui est recommandé pour l'ACD.

- Le bolus initial doit être supérieur ou égal à 20 ml/kg de solution saline isotonique (NaCl 0,9 %) et l'on suppose une perte liquidienne d'environ 12 % à 15 % du poids corporel. Des bolus de

liquide supplémentaires doivent être administrés rapidement, si nécessaire, pour rétablir la perfusion périphérique.

- Par la suite, du chlorure de sodium 0,45 à 0,75 % doit être administré durant 24 à 48 heures pour remplacer les pertes.
- Étant donné que les liquides isotoniques sont plus efficaces pour maintenir le volume circulatoire, la solution saline isotonique doit être redémarrée si la perfusion et l'état hémodynamique semblent inadéquats à mesure que l'osmolalité sérique diminue.
- La natrémie doit être régulièrement mesurée et la concentration de

sodium ajustée dans les liquides pour favoriser une diminution progressive de la natrémie corrigée et de l'osmolalité.

- Bien qu'il n'existe pas de données indiquant la vitesse optimale à laquelle la natrémie doit baisser, la valeur de 0,5 mmol/l par heure a été recommandée pour la déshydratation hypernatrémique.²⁶⁵ Uniquement grâce à une réhydratation adéquate (à savoir avant l'instauration de l'insulinothérapie), les concentrations sériques de glucose devraient diminuer de 4,1 à 5,5 mmol/l (75 à 100 mg/dl) par heure.^{266,267}
- La mortalité a été associée à l'incapacité du traitement à faire baisser la natrémie corrigée.³⁵
- Une baisse plus rapide de la glycémie est typique au cours des premières heures de traitement en raison de l'expansion du volume intravasculaire conduisant à une amélioration de la perfusion rénale. En cas de baisse rapide continue de la glycémie (> 5,5 mmol/l ou 100 mg/dl par heure) après les premières heures, envisager d'ajouter du glucose à 2,5 ou 5 % au liquide de réhydratation. L'échec de la baisse attendue de la glycémie doit entraîner une réévaluation et une évaluation de la fonction rénale.
- Contrairement au traitement de l'ACD, il est recommandé de remplacer les pertes urinaires.¹⁶⁵ La concentration typique de sodium dans les urines au cours d'une diurèse osmotique est d'environ 0,45 % ; cependant, lorsque l'adéquation du volume circulatoire est une préoccupation, les pertes urinaires peuvent être remplacées par un liquide contenant une concentration plus élevée.

10.1.2 Insulinothérapie dans l'état hyperglycémique hyperosmolaire

L'administration précoce d'insuline n'est pas nécessaire dans l'EHH car la cétose est généralement minime et la seule administration de liquide provoque une baisse prononcée de la concentration de glucose sérique. La pression osmotique exercée par le glucose dans l'espace vasculaire contribue au maintien du volume sanguin. Une chute rapide de la concentration de glucose sérique et de l'osmolalité après l'administration d'insuline peut conduire à des troubles circulatoires et à une thrombose veineuse, sauf si le remplacement liquidien est adéquat. Les enfants atteints d'EHH ont également des pertes en potassium extrêmes ; un mouvement rapide du potassium vers l'espace intracellulaire induit par l'insuline peut déclencher une arythmie.

- L'administration d'insuline doit être instaurée lorsque la glycémie ne diminue plus à un taux d'au moins 3 mmol/l (~50 mg/dl) par heure uniquement grâce à l'administration de liquide.
- Chez les enfants présentant une cétose et une acidose plus sévères (tableau clinique mixte d'ACD et d'EHH, cf. ci-après), l'administration d'insuline doit néanmoins être initiée plus tôt.
- L'administration continue d'insuline peut se faire au départ à un débit compris entre 0,025 et 0,05 U/kg par heure, la posologie visant à atteindre une baisse de la glycémie de 3 à 4 mmol/l (~50 à 75 mg/dl) par heure.
 - Les bolus d'insuline ne sont pas recommandés.

10.1.3 Électrolytes dans l'état hyperglycémique hyperosmolaire

De manière générale, les pertes en potassium, phosphate et magnésium sont plus importantes dans l'EHH que dans l'ACD.

- Le remplacement du potassium (40 mmol/l de liquide de remplacement) doit commencer dès que la kaliémie se situe dans la plage normale et que la fonction rénale adéquate a été établie.
 - Des débits plus élevés peuvent être nécessaires, en particulier après le démarrage d'une perfusion d'insuline.
 - La kaliémie doit être testée toutes les deux à trois heures, parallèlement au monitoring cardiaque.
 - La mesure du potassium peut être nécessaire toutes les heures si l'enfant présente une hypokaliémie.
- Le traitement par bicarbonate est contre-indiqué ; il augmente le risque d'hypokaliémie et peut nuire à l'apport d'oxygène tissulaire.
- En cas d'hypophosphatémie chez l'enfant, une solution intraveineuse contenant un mélange 50:50 de phosphate de potassium et de chlorure de potassium ou d'acétate de potassium permet généralement un remplacement adéquat du phosphate tout en évitant une hypocalcémie cliniquement significative.
 - La phosphatémie doit être vérifiée toutes les trois à quatre heures.
- Le remplacement du magnésium doit être envisagé de manière occasionnelle en cas d'hypomagnésémie sévère et d'hypocalcémie pendant le traitement. La dose recommandée est de 25 à 50 mg/kg par prise pour trois à quatre doses administrées toutes les quatre à six heures à un débit de perfusion maximal de 150 mg/minute et de 2 g/heure.

10.2 Complications de l'état hyperglycémique hyperosmolaire

- Pour prévenir la thrombose veineuse, une prophylaxie mécanique et pharmacologique (héparine de faible poids moléculaire) doit être envisagée, en particulier chez les enfants de plus de 12 ans.²²⁵
- Une rhabdomyolyse peut survenir chez les enfants en EHH entraînant une insuffisance rénale aiguë, une hyperkaliémie sévère, une hypocalcémie et un gonflement musculaire entraînant un syndrome des compartiments.^{222,264,268,269} La triade symptomatique classique de la rhabdomyolyse comprend myalgie, faiblesse et urines foncées. Pour une détection précoce, il est recommandé de surveiller les concentrations de créatine kinase toutes les deux à trois heures.
- Pour des raisons inconnues, plusieurs enfants atteints d'EHH ont présenté des manifestations cliniques cohérentes avec une hyperthermie maligne, associée à un taux de mortalité élevé.^{270,271} Les enfants qui ont de la fièvre associée à une augmentation des concentrations de créatine kinase peuvent être traités avec du dantrolène, ce qui réduit la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique et stabilise le métabolisme du calcium dans les cellules musculaires ; les taux de mortalité sont toutefois élevés, même sous traitement.^{270,271}
- L'altération de l'état mental est fréquente chez les adultes dont l'osmolalité sérique dépasse 330 mOsm/kg ; l'œdème cérébral est néanmoins rare.³⁵ Parmi les 96 cas d'EHH rapportés dans la littérature jusqu'en 2010 (dont 32 décès), il n'y avait qu'un seul cas

d'œdème cérébral,³⁵ et aucun autre cas d'œdème cérébral n'a été rapporté chez les enfants atteints d'EHH à ce jour. Un déclin de l'état mental après amélioration de l'hyperosmolalité sous traitement est inhabituel et doit être étudié dans les meilleurs délais.

10.3 Tableau mixte d'état hyperglycémique hyperosmolaire et d'acidocétose diabétique

Le tableau mixte d'EHH et d'ACD est souvent méconnu et mal pris en charge, ce qui peut augmenter le risque de complications.²⁷² Les enfants dont le tableau clinique est mixte répondent aux critères de diagnostic de l'ACD et présentent une hyperosmolalité (concentration de glucose dans le sang > 33,3 mmol/l ou 600 mg/dl et osmolalité efficace > 320 mOsm/kg). Le traitement doit tenir compte des complications potentielles de l'ACD et de l'EHH. L'état mental doit être étroitement surveillé et une réévaluation fréquente de l'état circulatoire et de l'équilibre liquidien est nécessaire pour orienter le traitement. Pour maintenir un volume circulatoire adéquat, la vitesse d'administration liquidienne et électrolytique dépasse généralement celle requis dans l'ACD typique. L'insuline est nécessaire pour résoudre la cétose et stopper la gluconéogenèse hépatique ; cependant, la perfusion d'insuline doit être différée jusqu'à ce que l'enfant ait reçu des bolus liquides initiaux et que la circulation ait été stabilisée. Une hypokaliémie et une hypophosphatémie sévères peuvent survenir et les concentrations de potassium et de phosphate doivent être soigneusement surveillées comme décrit ci-dessus pour l'EHH.

Références:

- Foster D, McGarry J. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1983;309:159-69.
- Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
- Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):40.
- Hanas R, Lindgren F, B L. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatric Diabetes*. 2009;10(1):33-7.
- Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2015;373(6):548-59.
- Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):132-37.
- DePiero A, Kuppermann N, Brown K, et al. Hypertension during Diabetic Ketoacidosis in Children. *J Pediatr*. 2020;223:156-63.
- Deeter K, Roberts J, Bradford H, et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab*. 2011;12:295-301.
- McDonnell C, Pedreira C, Vadamalayan B, Cameron F, Werther G. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hypernatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diab*. 2005;6:90-4.
- Dunger D, Sperling M, Acerini C, et al. ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2003;89:188-94.
- Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care*. 2008;31(4):643-7.
- Tremblay ES, Millington K, Monuteaux MC, Bachur RG, Wolfsdorf JI. Plasma beta-Hydroxybutyrate for the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(12):e1345-e1350. doi:10.1097/pec.0000000000002035
- Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:412-26.
- Lewis J. Valproic acid (Depakene). A new anticonvulsant agent. *JAMA*. 1978;240(20):2190-2.
- Csako G. False-positive results for ketone with the drug mesna and other free-sulfhydryl compounds. *Clin Chem*. 1987;33:289-92.
- Csako G, Elin R. Spurious ketonuria due to captopril and other free sulfhydryl drugs [letter]. *Diabetes Care*. 1996;19(6):673-4.
- Rosenbloom A, Malone J. Recognition of impending ketoacidosis delayed by ketone reagent strip failure. *JAMA*. 1978;240(22):2462-4.
- Burge M, Hardy K, Schade D. Short term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1192-98.
- Pinkney J, Bingley P, Sawtell P. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: A prospective population-based study. *Diabetologia*. 1994;37:70-74.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.
- Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38(12):2654-64 e1.
- Misaghian-Xanthos N, Shariff AI, Mekala K, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis: A Case Series From Three Academic Institutions. *Diabetes Care*. 2017;40(6):e65-6.
- Danne T, Garg S, Peters A, Buse J, Mathieu C et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147-1154. doi:10.2337/dc18-2316
- von Oettingen J, Wolfsdorf J, Feldman HA, Rhodes ET. Use of Serum Bicarbonate to Substitute for Venous pH in New-Onset Diabetes. *Pediatrics*. 2015;136(2):e371-7.
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-29.
- Ingelfinger JR, Jarcho JA. Increase in the Incidence of Diabetes and Its Implications. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1473-4.
- Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia*. 2013;56(7):1471-88.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. (Consensus statement). *Diabetes Care*. 2000;23(3):381-9.
- Gungor N HT, Libman I, Bacha F, Arslanian S Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1579-609.
- Klingensmith G, Connor C, Ruedy K, et al. Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium. *Pediatr Diab*. 2016;17:266-73.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008;121:e1258-66.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford J, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-45.
- Chase H, Garg S, Jelley D. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev*. 1990;11:297-304.
- Morales A, Rosenbloom A. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2004;144:270-3.
- Rosenbloom A. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr*. 2010;156(2):180-4.
- Canarie M, Bogue C, Banasiak K, Weinzimer S, Tamborlane W. Decompensated hyperglycemic hyperosmolarity without significant ketoacidosis in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:1115-24.
- Bagdure D, Rewers A, Campagna E, Sills MR. Epidemiology of hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children hospitalized in USA. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(1):18-24.
- Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2010;11(3):199-204.
- Chen T, Zhang D, Bai Z, et al. Successful Treatment of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Status in an Infant with KCNJ11-Related Neonatal Diabetes Mellitus via Continuous Renal Replacement Therapy. *Diabetes Ther*. 2018;9(9):5.
- Roberts A, James J, Dhatariya K, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care Group. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. 2018;35(8):1011-7.
- Holt R. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):96.
- Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. Review. *The Journal of Pediatrics*. Jan 2011;158(1):9-14, 14 e1-2. doi:10.1016/j.jpeds.2010.09.048
- Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *Diabetologia*. 2001;44(suppl 3):B75-80.
- Lévy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabetic Med*. 1992;9:279-84.
- Usher-Smith J, Thompson M, Ercole A, Walter F. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*. 2012;55:2878-94.
- Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Frohlich-Reiterer E, Waldhoer T. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis in Austrian Children: A Population-Based Analysis 1989-2011. *J Pediatr*. 2013;163(5):1484-8.
- Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM, et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(2):259-62.
- Hanas R, indgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden—a 2-year paediatric population study. *Diabet Med*. 2007;24(10):1080-5.
- Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child*. 1996;75(5):410-5.

50. Cherubini V, Skrami E, Ferrito L, et al. High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013. *Sci Rep.* 2016;6:38844.
51. Cherubini V, Grimsmann JM, Åkesson K, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia.* 2020;63(8):1530-41.
52. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1573-8. doi:10.2337/dc20-0389
53. Manuwald U, Schoffer O, Hegewald J, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children up to 14 years of age and the changes over a period of 18 years in Saxony, Eastern-Germany: A population based register study. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218807. doi:10.1371/journal.pone.0218807
54. Vicinanza A, Messaaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes.* Aug 2019;20(5):584-593. doi:10.1111/pedi.12864
55. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. 2011;343:d4092. doi:10.1136/bmj.d4092 %3d BMJ
56. Chao LC, Vidmar AP, Georgia S. Spike in Diabetic Ketoacidosis Rates in Pediatric Type 2 Diabetes During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care.* 2021;44(6):1451-3.
57. Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child.* 2022;107(2):180-185. doi:10.1136/archdischild-2020-321220
58. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med.* 2021;38(1):e14417.
59. Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes.* 2021;22(4):552-7.
60. Cherubini V, Marino M, Carle F, Zagaroli L, Bowers R, Gesuita R. Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;175:108838.
61. Maahs D, Hermann J, Holman N, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1876-82.
62. Cengiz E, Xing D, Wong J, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(6):447-54.
63. Rewers A, Chase H, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA.* 2002;287:2511-8.
64. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet.* 1997;350(9090):1505-10.
65. Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr.* 1998;87(5):537-41.
66. Rosilio M, Cotton J, Wieliczko M, et al. Factors associated with glycaemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care.* 1998;21:1146-53.
67. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics.* 2010;126(5):e1261-1318.
68. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics.* Nov 2010;126(5):e1361-99. doi:10.1542/peds.2010-2972D
69. Taboulet P, Haas L, Porcher R, et al. Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the emergency department setting. *Europ J Emerg Med.* 2004;11:251-8.
70. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(3):150-6.
71. Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes, Nutrition & Metabolism.* 2003;16:312-6.
72. Ham M, Okada P, White P. Bedside ketone determination in diabetic children with hyperglycemia and ketosis in the acute care setting. *Pediatr Diab.* 2004;5:39-43.
73. Rewers A, McFann K, Chase HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(6):671-6.
74. Prisco F, Picardi A, Iafusco D, et al. Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatr Diabetes.* 2006;7(4):223-8.
75. Wiggam MI, O'Kane MJ, Harper R, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. A randomized controlled study. *Diabetes Care.* Sep 1997;20(9):1347-52. doi:10.2337/diacare.20.9.1347
76. Ugale J, Mata A, Meert K, Samaik A. Measured degree of dehydration in children and adolescents with type 1 diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:e103-7.
77. Sottosanti M, Morrison G, Singh R, et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Arch Dis Child.* 2012;97:96-100.
78. Koves I, Neutze J, Donath S, et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diab Care.* 2004;27:2485-7.
79. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA.* 2004;291(22):2746-54.
80. Trainor J, Glaser N, DePiero A, et al. Clinical and Laboratory Predictors of Dehydration Severity in Children with Diabetic Ketoacidosis. (Personal Communication) 2021.
81. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-4.
82. Reilly P, Simpson D, Sprod R, Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Child's Nerv Syst.* 1988;4:30-3.
83. Tasker R, Lutman D, Peters M. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:405-11.
84. Marcin J, Glaser N, Barnett P, et al. Clinical and therapeutic factors associated with adverse outcomes in children with DKA-related cerebral edema. *J Pediatr.* 2003;141:793-7. doi:10.1371/journal.pone.0218807
85. Malone J, Brodsky S. The value of electrocardiogram monitoring in diabetic ketoacidosis. *Diab Care.* 1980;3:543-7.
86. Soler NG, Bennett MA, Fitzgerald MG, Malins JM. Electrocardiogram as a guide to potassium replacement in diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1974;23(7):610-5.
87. Worly J, Fortenberry J, Hansen I, Chambliss C, Stockwell J. Deep venous thrombosis in children With diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters *Pediatrics.* 2004;113:e57-60.
88. Gutierrez J, Bagatell R, Sampson M, Theodorou A, Berg R. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med.* 2003;31:80-3.
89. Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child.* 1988;142(4):448-50.
90. Linares MY SJ, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care.* 1996;12(5):347-51.
91. Katz M. Hyperglycemia-induced hyponatremia - calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med.* 1973;289:843-4.
92. Oh G, Anderson S, Tancredi D, Kuppermann N, Glaser N. Hyponatremia in pediatric diabetic ketoacidosis: reevaluating the correction factor for hyperglycemia *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:771-2.
93. Harris G, Fiordalisi I, Finberg L. Safe management of diabetic ketoacidemia. *J Pediatr.* 1988;113:65-7.

94. Krane E. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 1989;114:166.
95. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes.* Dec 2009;10(8):534-41. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00511.x
96. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J, et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2275-87.
97. Glaser N, Gorges S, Marcin J, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2004;145:164-71.
98. Lo W, O'Donnell M, Tancredi D, Organi M, Glaser N. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. *Pediatr Diab.* 2016;17:127-39.
99. Glaser N, Chu, S, Hung, B, Fernandez, L, Wulff, H, Tancredi, D, O'Donnell, ME. Acute and chronic neuroinflammation is triggered by diabetic ketoacidosis in a rat model. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(2):e001793.
100. Harris G, Fiordalisi I, Harris W, Mosovich L, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: A retrospective and prospective study. *J Pediatr.* 1990;117:22-31.
101. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2001;344:264-9.
102. Glaser NS, Stoner MJ, Garro A, et al. Serum Sodium Concentration and Mental Status in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics.* 2021;148(3)doi:10.1542/peds.2021-050243
103. Sperling M, Dunger D, Acerini C, et al. ESPE / LWPE consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics.* 2003;113:e133-40.
104. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling M. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diab Care.* 2006;29:1150-9.
105. Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M, et al. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. *Pediatr Diab.* 2018;Suppl 27:155-77.
106. Rother KI, WF S. Effect of rehydration fluid with 75 mmol/L of sodium on serum sodium concentration and serum osmolality in young patients with diabetic ketoacidosis. *Mayo Clin Proc.* 1994;69(12):1149-53.
107. White P, Dickson B. Low morbidity and mortality in children with diabetic ketoacidosis treated with isotonic fluids. *J Pediatr.* 2013;163(3):761-6.
108. Adrogue HJ, Barrero J, Eknayan G. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA.* Oct 20 1989;262(15):2108-13.
109. Mel JM, Werther GA. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood: are there predictors? *J Paediatr Child Health.* 1995;31(1):17-20.
110. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr.* 1990;117:22-31.
111. Harris GD, Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148(10):1046-52.
112. Wagner A, Risse A, Brill HL, et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care.* May 1999;22(5):674-7.
113. Toledo JD, Modesto V, Peinador M, et al. Sodium Concentration in Rehydration Fluids for Children with Ketoacidotic Diabetes: Effect on Serum Sodium Concentration. *J Pediatr.* 2009;154:895-900.
114. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics.* 2014;doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1211
115. Yung M, Letton G, Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(1):12-17.
116. Felner E, White P. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics.* 2001;108(3):735-40.
117. Basnet SVP, Andoh J, Verhulst S, Koirala J. Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med.* 2014;29(1):38-42.
118. Rewers A, Kuppermann N, Stoner MJ, et al. Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2021;44(9):2061-2068. doi:10.2337/dc20-3113
119. Adrogue HJ, Eknayan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int.* 1984;25(4):591-8.
120. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron.* 1990;54:1-6.
121. Oh MS, Carroll HJ, Goldstein DA, Fein IA. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med.* 1978;89(6):925-7.
122. Oh M, Banerji M, Carroll H. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1981;30:310-13.
123. von Oettingen JE, Rhodes ET, Wolfsdorf JI. Resolution of ketoacidosis in children with new onset diabetes: Evaluation of various definitions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;135:76-84.
124. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2012;27(2):138-45.
125. Atchley D, Loeb R, Richards D J, Benedict E, Driscoll M. On diabetic ketoacidosis: A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest.* 1933;12:297-326.
126. Nabarro J, Spencer A, Stowers J. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *QJ Med.* 1952;82:225-48.
127. Butler A, Talbot N, Burnett C, Stanbury J, MacLachlan E. Metabolic studies in diabetic coma. *Trans Assoc Am Physicians.* 1947;60:102-9.
128. Danowski T, Peters J, Rathbun J, Quashnock J, Greenman L. Studies in diabetic acidosis and coma, with particular emphasis on the retention of administered potassium. *J Clin Invest.* 1949;28:1-9.
129. Darrow D, Pratt E. Retention of water and electrolyte during recovery in a patient with diabetic acidosis. *J Pediatr.* 1952;41:688-96.
130. Moulik NR, Jayashree M, Singhi S, Bhalla AK, Attri S. Nutritional status and complications in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(4):e227-33.
131. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknayan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore).* 1986;65(3):163-72.
132. DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol.* 1980;238(5):E421-427.
133. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care.* 2020;43(2):349-57.
134. Taye GM, Bacha AJ, Taye FA, Bule MH, Tefera GM. Diabetic Ketoacidosis Management and Treatment Outcome at Medical Ward of Shashemene Referral Hospital, Ethiopia: A Retrospective Study. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2021;14:11795514211004957.
135. Tattersall R. A paper which changed clinical practice (slowly). Jacob Holler on potassium deficiency in diabetic acidosis (1946). *Diabet Med.* 1999;16(12):974-84.
136. Davis SM, Maddux AB, Alonso GT, Okada CR, Mourani PM, Maahs DM. Profound hypokalemia associated with severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2016;17:61-65.
137. Basnet S, Musaitif R, Khanal A, et al. Effect of Potassium Infusions on Serum Levels in Children during Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr Intensive Care.* 2020;9(2):113-8.
138. Choi HS, Kwon A, Chae HW, Suh J, Kim DH, Kim HS. Respiratory failure in a diabetic ketoacidosis patient with severe hypophosphatemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(2):103-6.
139. van der Vaart A WF, van Beek AP, et al. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9:e002018.
140. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism.* 1979;28(3):191-4.
141. Guest G RS. Electrolytes of blood plasma and cells in diabetic acidosis and during recovery. *Proc Am Diabetes Assoc.* 1947;7:95-115.
142. Guest G. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am J Dis Child.* 1942;64:401-12.
143. Clerbaux T, Reynaert M, Willems E, Frans A. Effect of phosphate on oxygen-

- hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med.* 1989;15(8):495-8.
144. de Oliveira Iglesias SB, Pons Leite H, de Carvalho WB. Hypophosphatemia-induced seizure in a child with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(12):859-61.
 145. Miszczuk K, Mroczek-Wacinska J, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Jawniak R, Ben-Skowronek I. Ventricular bigeminy and trigeminy caused by hypophosphatemia during diabetic ketoacidosis treatment: a case report. *Ital J Pediatr.* 2019;45:42.
 146. Shilo S, Werner D, Hershko C. Acute hemolytic anemia caused by severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Acta haemat.* 1985;73:55-7.
 147. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet.* 1998;352(9125):391-6.
 148. Knochel J. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med.* 1977;137(2):203-20.
 149. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Medicine.* 1992;92(5):458-64.
 150. Kutlu AO, Kara C, Cetinkaya S. Rhabdomyolysis without detectable myoglobinuria due to severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(6):537-8.
 151. Bohannon N. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia. *Arch Intern Med.* 1989;149(6):1423-5.
 152. Zipf W, Bacon G, Spencer M, Kelch R, Hopwood N, Hawker C. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1979;2:265-8.
 153. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Medicine.* 1979;67(5):897-900.
 154. Waldhausl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes.* 1979;28:577-84.
 155. Owen O, Licht J, Sapir D. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1981;30:510-8.
 156. Luzi L, Barrett E, Groop L, Ferrannini E, DeFronzo R. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1988;37:1470-7.
 157. Edge J, Jakes R, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia.* 2006;49:2002-9.
 158. Martin MM, Martin AA. Continuous low-dose infusion of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr.* 1976;89(4):560-4.
 159. Edwards GA, Kohaut EC, Wehring B, Hill LL. Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. A prospective comparative study. *J Pediatr.* 1977;91(5):701-5.
 160. Drop SL, Duval-Arnould JM, Gober AE, Hersh JH, McEnery PT, Knowles HC. Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection: a controlled comparative study of diabetic ketoacidosis. *Pediatrics.* 1977;59(5):733-8.
 161. Lightner ES, Kappy MS, Revsin B. Low-dose intravenous insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis: biochemical effects in children. *Pediatrics.* 1977;60(5):681-8.
 162. Perkin RM, Marks JF. Low-dose continuous intravenous insulin infusion in childhood diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila).* 1979;540:545-8.
 163. Kappy MS, Lightner ES. Low-dose intravenous insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child.* 1979;133(5):523-5.
 164. Burghen G, Etteldorf J, Fisher J, Kitabchi A. Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care.* 1980;3:15-20.
 165. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1541-52.
 166. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.* 1989;5(2):77-9.
 167. Soler NG, Fitzgerald MG, Wright AD, Malins JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet.* 1975;2(7947):1221-4.
 168. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, et al. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes—an observational study. *Pediatr Diabetes.* 2010;11:12-17.
 169. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:137-40.
 170. Rameshkumar R, Satheesh P, Jain P, et al. Low-Dose (0.05 Unit/kg/hour) vs Standard-Dose (0.1 Unit/kg/hour) Insulin in the Management of Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2021;58(7):617-23.
 171. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med.* 1977;297:238-41.
 172. Sacks HS, Shahshahani M, Kitabchi AE, Fisher JN, Young RT. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann Intern Med.* 1979;90:36-42.
 173. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Medicine.* 2004;117:291-6.
 174. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1873-8.
 175. Della Manna T, Steinmetz L, Campos P, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1856-61.
 176. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;21(1):CD011281.
 177. Priyambada L, Wolfsdorf JI, Brink SJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline: Diabetic ketoacidosis in the time of COVID-19 and resource-limited settings-role of subcutaneous insulin. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(8):1394-1402.
 178. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine.* 2018;61(2):267-74.
 179. Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(4):290-6.
 180. Morris L, Murphy M, Kitabchi A. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Int Med.* 1986;105:836-40.
 181. Okuda Y, Adroque H, Field J, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:314-20.
 182. Green S, Rothrock S, Ho J, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.* 1998;31:41-48.
 183. Hale PJ, Crase J, Nattrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* Oct 20 1984;289(6451):1035-8.
 184. Assal J, Aoki T, Manzano F, Kozak G. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1973;23:405-11.
 185. Ohman J, Marliss E, Aoki T, Munichoodappa C, Khanna V, Kozak G. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1971;284:283-90.
 186. Soler N, Bennet M, Dixon K, Fitzgerald M, Malins J. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet.* 1972;September 30:665-7.
 187. Lever E, Jaspan J. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 1983;75:263-68.
 188. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med.* 1987;106(4):615-8.
 189. Shankar V, Haque A, Churchwell KB, Russell W. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med.* 2007;33(7):1173-8.
 190. Harrison VS RS, Palladino AA, Ferrara C, Hawkes CP. Glargine co-administration with intravenous insulin in pediatric diabetic ketoacidosis is safe and facilitates transition to a subcutaneous regimen. *Pediatr Diabetes.* 2016;18:742-8.
 191. Bichard L, Rushworth R, Torpy D. Flash Glucose Monitoring Compared to Capillary Glucose Levels in Patients With Diabetic Ketoacidosis: Potential Clinical Applications. *Endocr Pract.* 2021;27(8):813-8.

192. Yu HY, Agus M, Kellogg MD. Clinical utility of Abbott Precision Xceed Pro(R) ketone meter in diabetic patients. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(7):649-55.
193. Lutfi R, Huang J, Wong HR. Plasmapheresis to treat hypertriglyceridemia in a child with diabetic ketoacidosis and pancreatitis. *Pediatrics*. 2012;129(1):e195-8.
194. Narins RG, Rudnick MR, Bastl CP. The kidney in health and disease: XVIII: lactic acidosis and the elevated anion gap (II). *Hosp Pract*. 1980;15(6):91-8.
195. Figge J, Bellomo R, Egi M. Quantitative relationships among plasma lactate, inorganic phosphorus, albumin, unmeasured anions and the anion gap in lactic acidosis. *J Crit Care*. 2018;44:101-10.
196. Moran SM, Jamison RL. The variable hyponatremic response to hyperglycemia. *West J Med*. 1985;142(1):49-53.
197. Curtis J, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in ontario children. *Diabetes Care*. 2002;25:1591-6.
198. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EWA, A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality - United States, 2000-2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:362-5.
199. Edge J, Ford-Adams M, Dunger D. Causes of death in children with insulin-dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child*. 1999;81:318-23.
200. Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic ketoacidosis from developing countries. *World J Diabetes*. 2014;5:932-8.
201. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768-75.
202. Aye T, Mazaika P, Maurus N, et al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care*. 2019;42:443-9.
203. Marzuillo P, Iafusco D, Zanfardino A, et al. Acute Kidney Injury and Renal Tubular Damage in Children With Type 1 Diabetes Mellitus Onset. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2720-37.
204. Myers S, Glaser N, Trainor J, et al. Frequency and Risk Factors of Acute Kidney Injury During Diabetic Ketoacidosis in Children and Association With Neurocognitive Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020; Dec 1;3(12):e2025481.
205. Hursh B, Ronsley R, Islam N, Mammen C, Panagiotopoulos C. Acute kidney injury in children with type 1 diabetes hospitalized for diabetic ketoacidosis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):e170020.
206. KDIGO Acute Kidney Injury Working Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
207. Yasuda K, Hayashi M, Murayama M, Yamakita N. Acidosis-Induced Hypochloremic Alkalosis in Diabetic Ketoacidosis Confirmed by The Modified Base Excess Method. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2390-5.
208. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane M, Edge J. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2002;86:204-6.
209. Ho J MJ, Hill MD, Pacaud D. Pediatric stroke associated with new onset type 1 diabetes mellitus: case reports and review of the literature. *Pediatr diabetes*. 2006;7(2):116-121. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(2):116-21.
210. Cooper MR, Turner RA J, Hutaff L, Prichard R. Diabetic ketoacidosis complicated by disseminated intravascular coagulation. *Southern Medical Journal*. 1973;66(6):653-7.
211. Davis J, Surendran T, Thompson S, Corkey C. DKA, CVL and DVT. Increased risk of deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous lines. *Ir Med J*. 2007;100:344.
212. Quigley R, Curran R, Stagl R, Alexander J. Management of massive pulmonary thromboembolism complicating diabetic ketoacidosis. *Ann Thoracic Surg*. 1994;57(5):1322-4.
213. Khanna S, Soumekh B, Bradley J, et al. A case of fatal rhinocerebral mucormycosis with new onset diabetic ketoacidosis. *J Diab Comp*. 1998;12:224-7.
214. Dokmetas H, Canbay E, Yilmaz S, et al. Diabetic ketoacidosis and rhino-orbital mucormycosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;57:139-42.
215. Young M. Simultaneous acute cerebral and pulmonary edema complicating diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1995;18:1288-90.
216. Hoffman W, Locksmith J, Burton E, et al. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1998;12:314-20.
217. Breidbart S, Singer L, St.Louis Y, Saenger P. Adult respiratory distress syndrome in an adolescent with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 1987;111:736-7.
218. Kuppermann N, Park J, Glatler K, Marcin J, Glaser N. Prolonged QTc interval during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):544-9.
219. Perez MM, Medar S, Quigley L, Clark BC. QTc Prolongation in Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr*. 2021;228:235-39. doi:10.1016/j.jpeds.2020.08.085.
220. Toomey FB, Chinnock RF. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, and pneumothorax in diabetic ketoacidosis. *Radiology*. 1975;116:543-5.
221. Ersoy B, Polat M, Coşkun S. Diabetic ketoacidosis presenting with pneumomediastinum. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23:67.
222. Mercer S, Hanks L, Ashraf A. Rhabdomyolysis in Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis or Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Case Series. *Glob Pediatr Health*. 2016;30(3):233794X16671391.
223. Dimeglio L, Chaet M, Quigley C, Grosfled J. Massive ischemic intestinal necrosis at the onset of diabetes mellitus with ketoacidosis in a three-year old girl. *J Pediatr Surg*. 2003;38:1537-9.
224. Slyper A, Wyatt D, Brown C. Clinical and/or biochemical pancreatitis in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol*. 1994;7:261-4.
225. Zeitler P, Haaq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: Pathophysiologic considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr*. 2010;in press
226. Lawrence S, Cummings E, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2005;146:688-92.
227. Edge J, Hawkins M, Winter D, Dunger D. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2001;85:16-22.
228. Glaser N, Wootton-Gorges S, Buonocore M, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab*. 2006;7:75-80.
229. Glaser N, Marcin J, Wootton-Gorges S, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with DKA-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion weighted imaging *J Pediatr*. 2008;153:541-6.
230. Krane E, Rockoff M, Wallman J, Wolfsdorf J. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1985;312:1147-51.
231. Hoffman W, Steinhart C, El Gammal T, Steele S, Cuadrado A, Morse P. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *AJNR*. 1988;9:733-39.
232. Sperling M. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: an underestimated complication? *Pediatr Diabetes*. 2006;7(2):73-4.
233. Yuen N, Anderson S, Glaser N, O'Donnell M. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2008;57:2588-94.
234. Lam T, Anderson S, Glaser N, O'Donnell M. Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2005;54:510-6.
235. Glaser N, Yuen N, Anderson S, Tancredi D, O'Donnell M. Cerebral metabolic alterations in rats with diabetic ketoacidosis: Effects of treatment with insulin and intravenous fluids and effects of bumetanide. *Diabetes*. 2010;59:702-9.
236. Hoffman W, Burek C, Waller J, Fisher L, Khichi M, Mellick L. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clin Immunol*. 2003;108:175-81.
237. Hoffman G, Stamatovic S, Andjelkovic A. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res*. 2009;1254:133-48.
238. Glaser N, Little C, Lo W, et al. Treatment with the KCa3.1 inhibitor TRAM-34 during diabetic ketoacidosis reduces inflammatory changes in the brain. *Pediatr Diab*. 2017;18(5):356-66.
239. Woo M, Patterson E, Cepinskas G, Clarson C, Omatsu T, Fraser D. Dynamic regulation of plasma matrix metalloproteinases in human diabetic ketoacidosis. *Pediatr Res*. 2016;79:295-300.
240. Omatsu T, Cepinskas G, Clarson C, et al. CXCL1/CXCL8 (GRO α /IL-8) in human diabetic ketoacidosis plasma facilitates leukocyte recruitment to cerebrovascular endothelium in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306:E1077-84.
241. Close T, Cepinskas G, Omatsu T, et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial cell dysfunction. *Microcirculation*. 2013;20:534-43.
242. Hoffman W, Casanova M, Cudrici C, et al. Neuroinflammatory response

- of the choroid plexus epithelium in fatal diabetic ketoacidosis. *Exp Mol Pathol.* 2007;83:65-72.
243. Vavilala MS, Richards TL, Roberts JS, et al. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(3):332-8.
 244. Rosenbloom A. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1990;13:22-33.
 245. Bello F, Sotos J. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet.* 1990;336(8706):64.
 246. Mahoney C, Vlcek B, Del Aguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol.* 1999;21:721-27.
 247. Durr J, Hoffman W, Sklar A, El Gammal T, Steinhart C. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes.* 1992;41:627-32.
 248. Durward A, Ferguson LP, Taylor D, Murdoch IA, Tibby SM. The temporal relationship between glucose-corrected serum sodium and neurological status in severe diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* Oct 4 2011;96:50-57. doi:adc.2009.170530 [pii]10.1136/adc.2009.170530
 249. Bureau M, Begin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr.* 1980;96:968-73.
 250. Glasgow A. Devastating cerebral edema in diabetic ketoacidosis before therapy. *Diabetes Care.* 1991;14(1):77-8.
 251. Couch R, Acott P, Wong G. Early onset of fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1991;14:78-9.
 252. Deeb L. Development of fatal cerebral edema during outpatient therapy for diabetic ketoacidosis. *Pract Diab.* 1989;6:212-3.
 253. Edge J. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16:316-24.
 254. Muir A, Quisling R, Rosenbloom A. Early diagnosis of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 2000;49 Suppl.:A92-3.
 255. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics.* 1982;69(87-90)
 256. Roberts M, Slover R, Chase H. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes.* 2001;2:103-14.
 257. Shabbir N, Oberfield SE, Corrales R, Kairam R, Levine LS. Recovery from symptomatic brain swelling in diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila).* 1992;31(9):570-3.
 258. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia P. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:239-42.
 259. Curtis J, Bohn D, Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes.* 2001;2:191-4.
 260. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr.* Dec 2002;141(6):793-7. doi:10.1067/mpd.2002.128888
 261. Soto-Rivera CL, Asaro LA, Agus MS, DeCoursey DD. Suspected Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis: Is There Still a Role for Head CT in Treatment Decisions? *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(3):207-12.
 262. Roe T, Crawford T, Huff K, Costin G, Kaufman F, Nelson M. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes and its Complications.* 1996;10(2):100-108.
 263. Kanter R, Oliphant M, Zimmermann J, Stuart M. Arterial thrombosis causing cerebral edema in association with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med.* 1987;15:175-6.
 264. Price A, Losek J, Jackson B. Hyperglycaemic hyperosmolar syndrome in children: Patient characteristics, diagnostic delays and associated complications. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(1):80-4.
 265. Kronan K, Normal ME. Renal and Electrolyte Emergencies. In: Fleisher GR LS, ed. *Textbook of Emergency Medicine, 4th Ed.* Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.
 266. Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Am Family Physician.* 1999;60(5):1468-76.
 267. Delaney MF, Zisman A, Kettle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2000;29(4):683-705.
 268. Shima S, Umino S, Kitamura M, Ushijima K, Yatsuga S. Severe Hypernatremia in Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Case Report of Two Japanese Children. *Cureus.* 2020;12(8):e9672.
 269. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics.* 2006;118(5):2119-25.
 270. Kilbane B, Mehta S, Backeljauw P, Shanley T, Crimmins N. Approach to management of malignant hyperthermia-like syndrome in pediatric diabetes mellitus. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:169-73.
 271. Hollander A, Olney R, Blackett P, Marshall B. Fatal malignant hyperthermia-like syndrome with rhabdomyolysis complicating the presentation of diabetes mellitus in adolescent males. *Pediatrics.* 2003;111:1447-52.
 272. Agrawal S, Baird GL, Quintos JB, et al. Pediatric Diabetic Ketoacidosis With Hyperosmolarity: Clinical Characteristics and Outcomes. *Endocr Pract.* 2018;24(8):726-32.
 273. Pinhas-Hamiel O, Sperling M. Diabetic ketoacidosis. In: Hochberg Z, ed. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, 3rd, revised edition.* Karger; 2017:112-3.
 274. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957;19(5):823-32.
 275. Friedman A. Pediatric hydration therapy: historical review and a new approach. *Kidney Int.* 2005;67:380-88.
 276. Collier S, Gura K, deLoid L, Dalton M. Parenteral Nutrition. In: Sonnevile K DC, ed. *Manual of Pediatric Nutrition 5th ed.* People's Medical Publishing House-USA; 2014:196-248.