

LE MÉDICAMENT DU MOIS

LE GLUCAGON NASAL (BAQSIMI®), NOUVEAU TRAITEMENT DU COMA HYPOGLYCÉMIQUE

PHILIPS JC (1), RADERMECKER RP (1), LEBRETHON MC (2), SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : La personne avec un diabète de type 1 (DT1) traité par insuline est exposée à un risque d'hypoglycémie, parfois grave. L'hypoglycémie sévère qui désigne tout trouble cognitif grave (y compris coma, convulsion) nécessitant l'intervention d'un tiers est une urgence médicale. Outre l'injection de glucose par voie intraveineuse, réservée à un personnel de santé, le traitement consiste en l'injection de glucagon par voie sous-cutanée ou intramusculaire qui peut être réalisée par un membre de l'entourage. Cependant, cette injection n'est pas aisée et rebute certaines personnes, ce qui retarde la mise en route d'un traitement potentiellement salvateur. L'administration nasale de glucagon 3 mg s'est avérée aussi performante que l'injection sous-cutanée ou intramusculaire de 1 mg dans des études contrôlées réalisées chez des patients DT1 adultes ou enfants/adolescents. Des études de simulation et de vraie vie réalisées auprès de soignants, de patients et de connaissances ont montré une préférence pour la forme nasale en raison de sa facilité et rapidité d'utilisation. La commercialisation du glucagon nasal (Baqsimi®) offre de nouvelles perspectives pour le traitement d'urgence ambulatoire de l'hypoglycémie sévère et du coma, avec un avantage particulièrement évident chez les enfants.

MOTS-CLÉS : Coma - Diabète de type 1 - Glucagon - Hypoglycémie - Enfant - Traitement d'urgence

NASAL GLUCAGON (BAQSIMI®), NEW TREATMENT FOR HYPOGLYCAEMIC COMA

SUMMARY : Patients with insulin-treated type 1 diabetes (T1D) are exposed to hypoglycaemia, which may be serious. Serious cognitive impairment (including coma and seizure) that requires the help of a third party is a medical emergency. Besides the intravenous injection of glucose by a health care provider, its treatment consists of the subcutaneous or intramuscular injection of glucagon which may be performed by a family member. However, such an injection is not easy and puts off some people, which retards the initiation of a potentially life-saving therapy. The intranasal administration of 3 mg glucagon has been shown as efficacious as the subcutaneous or intramuscular injection of 1 mg glucagon in controlled studies carried out in both adult and youth patients with T1D. Stimulation and real-life studies among caregivers, patients and acquaintances showed a preference for nasal glucagon because of its easy and quick use. The launch of nasal glucagon (Baqsimi®) offers new perspectives for the ambulatory emergency management of severe hypoglycaemia and hypoglycaemic coma with a special obvious advantage in children.

KEYWORDS : Child - Coma - Emergency therapy - Glucagon - Hypoglycaemia - Type 1 diabetes

INTRODUCTION

La recherche d'une quasi normoglycémie chez la personne avec un diabète de type 1 (DT1) expose cette dernière à un risque non négligeable d'hypoglycémies, dont certaines peuvent être graves (1). De nombreuses tentatives ont été mises en place au cours des dernières années pour limiter ce risque avec la commercialisation d'analogues de l'insuline dotés d'une pharmacocinétique plus adéquate après leur injection sous-cutanée (insuline prandiale à action ultra-rapide, insuline basale au profil d'action plus plat et plus reproductible) et l'arrivée de nouvelles technologies (pompe à perfusion d'insuline de plus en plus performantes, mesure de la concentration de glucose en continu avec systèmes d'alarme, stylo-injecteurs connectés, développement de

la télémédecine) (2-4). Néanmoins, le risque hypoglycémique reste une crainte majeure chez de nombreux patients avec un DT1, et tout particulièrement dans l'entourage d'enfants atteints par la maladie (3, 5), avec une entrave à l'obtention d'un bon contrôle du diabète et au bien-être et à la qualité de vie des familles (6, 7). Une étude pédiatrique a montré une association positive entre la peur parentale de l'hypoglycémie et l'anxiété parentale concernant l'injection de glucagon (8).

Si la plupart des hypoglycémies peuvent être prévenues par la reconnaissance des signes avant-coureurs liés à la réaction adrénargique, certains patients ont perdu ces symptômes d'alerte ou ne les reconnaissent pas à temps pour prendre les mesures de correction adéquates (9, 10). Chez les enfants, l'hypoglycémie sévère se manifeste par un malaise avec soit agitation, soit confusion, soit perte de conscience, et resucrage impossible. Si le resucrage oral n'est pas possible, avec ou sans coma, deux solutions existent : soit faire une injection intraveineuse de glucose, ce qui nécessite l'intervention d'un médecin ou d'un service d'urgence de type SMUR («Service Mobile d'Urgence et de Réanimation»), soit faire une injection

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine interne, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Pédiatrie, CHU NDB, Liège, Belgique.

sous-cutanée ou intramusculaire de glucagon (GlucaGen Hypokit®), ce qui peut être réalisé par un membre de la famille ou de l'entourage immédiat (11).

L'injection sous-cutanée ou intramusculaire n'est pas toujours facile à réaliser. D'une part, elle doit se faire dans une situation de stress, parfois difficilement contrôlable, d'autre part, elle nécessite une préparation préalable avec le mélange de la poudre et du solvant, par des personnes non spécialement habilitées ou entraînées à ce genre d'exercice. De plus, la spécialité GlucaGen Hypokit® doit être conservée dans un frigo, ce qui, bien entendu, complique, voire rend impossible, son accessibilité en cas de besoin urgent. Force est de constater que ces barrières constituent des entraves à cette injection de glucagon, ce qui a pour conséquence de prolonger l'hypoglycémie sévère, dont le coma, avec les risques inhérents (10). De plus, l'urgence impose souvent de devoir faire appel au SMUR pour un resucrage par voie intraveineuse sur place ou organiser un transfert vers un hôpital pour une prise en charge et une surveillance plus approfondies.

L'administration intranasale de glucagon avait déjà été envisagée fin des années 80 - début des années 90, sans véritablement aboutir à une mise à disposition en clinique pour les personnes diabétiques jusqu'à tout récemment [revue dans (12, 13)]. L'objet de cet article est de présenter une nouvelle forme de glucagon pour administration intranasale (Baqsimi®, commercialisé par Eli Lilly), plus facile à délivrer que le glucagon injectable, en particulier chez les enfants (10, 14).

MÉCANISME HYPERGLYCÉMIANT DU GLUCAGON

Le glucagon stimule les récepteurs spécifiques liés par les protéines G à l'adénylcyclase. L'activation de cette enzyme entraîne une augmentation de l'AMP cyclique, responsable des effets pharmacologiques de l'hormone. Le glucagon active la glycogénolyse hépatique et, parallèlement, inhibe la synthèse de glycogène à partir du glucose. La transformation du glycogène en glucose se fait assez rapidement et explique l'essentiel de l'effet hyperglycémiant recherché en cas de coma hypoglycémique (15). Une élévation de la glycémie de quelques dizaines de mg/dl est déjà observée dans les 15-20 minutes qui suivent une injection sous-cutanée ou intramusculaire de 1 mg de glucagon, généralement suffisante pour que le patient

retrouve un état de conscience qui lui permet d'ingurgiter des glucides pour consolider la récupération. Le glucagon est efficace pour traiter l'hypoglycémie uniquement si les réserves de glycogène hépatique sont suffisantes. Dans le foie, le glucagon stimule également la gluconéogenèse, ce qui contribue aussi à augmenter la glycémie. Cependant, il s'agit là d'un processus plus lent qui ne joue pas de rôle dans la restauration immédiate d'une normoglycémie, mais pourrait contribuer au rebond hyperglycémique tardif post-hypoglycémie (15).

Il est important de noter que le glucagon peut également stimuler la sécrétion d'insuline. Cet effet explique que l'administration de glucagon n'est pas recommandée en cas d'hypoglycémie chez un patient diabétique de type 2 (DT2) doté d'une certaine réserve insulino-sécrétoire endogène. Elle doit donc être réservée au traitement d'urgence du coma hypoglycémique des personnes avec un DT1 dont l'immense majorité a une insulino-sécrétion complètement tarie (patients dits «peptide-C négatif») (11).

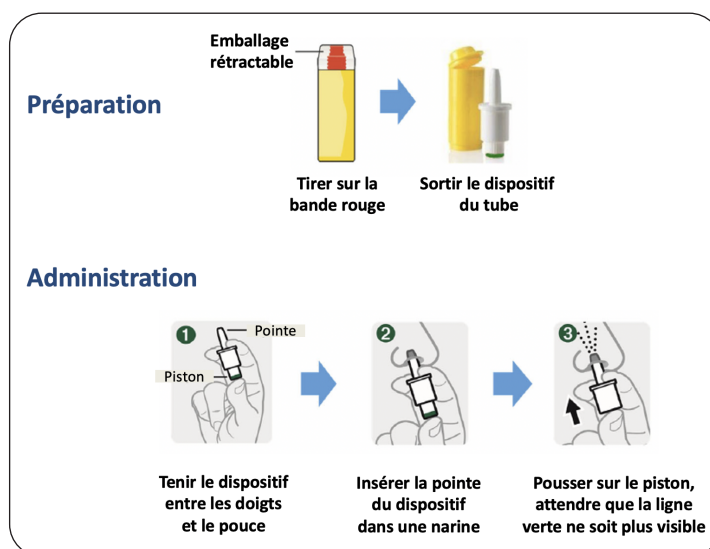
PRÉSENTATION DU GLUCAGON NASAL

Le glucagon nasal (Baqsimi®) se présente sous la forme de 3 mg de poudre blanche dans un récipient uni-dose et s'administre aisément à l'aide d'un piston dans une seule narine (Figure 1). Le glucagon est absorbé passivement à travers la muqueuse nasale. Il n'est pas nécessaire d'inhaler ni d'inspirer profondément après l'administration, manœuvre de toute façon impossible à réaliser par une personne comateuse. En comparaison aux différentes étapes requises pour l'injection sous-cutanée ou intramusculaire du glucagon (GlucaGen Hypokit®), la procédure d'administration nasale du glucagon apparaît plus simple et plus rapide (10).

DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES

L'absorption du glucagon par voie nasale est rapide avec une augmentation des concentrations plasmatiques déjà détectables après 5 min et l'atteinte de concentrations plasmatiques maximales en 15-20 minutes (T_{max}) (16-18). Chez des adultes, les concentrations maximales moyennes (C_{max}) de glucagon sont soit légèrement inférieures après l'administration intranasale de 3 mg par rapport à 1 mg en injection (17), soit supérieures (18, 19) mais, dans les trois études, elles surviennent un peu plus

Figure 1. Illustration de la préparation et de l'injection du glucagon nasal. Adapté de la référence (9)



tardivement ($T_{\max}$ médian 20 min *versus* 15 min ou 15 min *versus* 10 min). Chez des enfants de 4 à 17 ans, les valeurs de $C_{\max}$ sont sensiblement comparables avec 3 mg en intranasal à celles obtenues avec 1 mg en injection, tantôt légèrement supérieures, tantôt légèrement inférieures, selon le groupe d'âge considéré (20).

Le volume de distribution apparent du glucagon a été calculé à environ 885 L et la demi-vie moyenne de l'hormone a été estimée à environ 38 minutes après administration nasale. Il est connu que le glucagon est dégradé dans le plasma, le foie et les reins, mais aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Après administration de 3 mg de glucagon en poudre nasale à des patients adultes ayant un DT1, la glycémie a commencé à augmenter après seulement 5 minutes. Après 10 minutes, la glycémie médiane était supérieure à 70 mg/dL. L'augmentation moyenne maximale de la glycémie était de 140 mg/dL (17). Des résultats pharmacodynamiques comparables ont été rapportés dans deux autres études (18, 19). Chez des patients pédiatriques (4 à 17 ans), la glycémie s'est déjà élevée après 5 minutes, avec une augmentation moyenne maximale de la glycémie de 102 mg/dL à 138 mg/dL selon les sous-groupes d'âge étudiés (20).

Un simple rhume avec congestion nasale et utilisation concomitante ou non d'un décongestionnant n'a pas eu d'impact sur la pharmacodynamie du glucagon en poudre nasale (21).

ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS

Des études ont été réalisées chez les adultes et les enfants comparant l'efficacité du glucagon nasal et du glucagon sous-cutané ou intramusculaire. Les résultats des principales études réalisées chez les adultes (17-19) et chez les enfants âgés de 4 à 17 ans (20) sont résumés dans le **Tableau 1**. Le taux de succès évalué par une remontée suffisante de la glycémie (au moins 20 mg/dL dans les 30 minutes chez les adultes et au moins 25 mg/dL dans les 20 minutes chez les enfants) suivant l'administration de glucagon a été atteint dans quasi 100 % des cas avec le glucagon nasal, de façon assez comparable avec le glucagon injectable, avec seulement un retard de 1 à 3 minutes.

Une méta-analyse de 8 études publiées a montré une efficacité comparable du glucagon nasal et du glucagon injectable pour obtenir la résolution d'une hypoglycémie chez les personnes avec un DT1 (22). Sur un total de 467 traitements chez 269 patients, l'odds ratio du taux de succès avec le glucagon nasal *versus* le glucagon injectable est calculé à 0,61 (intervalle de confiance à 95 % : 0,13-2,82), avec 4 études sur 8 montrant 100 % d'efficacité avec les deux traitements et, globalement, un faible indice d'hétérogénéité. Ces résultats ont été confirmés dans une autre revue systématique comportant 10 études ayant recouru à des critères d'efficacité quelque peu variables (23).

Tableau I. Résumé des études cliniques comparant l'administration intranasale (IN) et l'injection sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM) de glucagon

Références	Glucagon	Taux de succès (%) (a)	Moment du succès (min)
Adultes			
Rickels et coll. 2016 (17)	3 mg IN (n = 75)	98,7	16
	1 mg SC/IM (n = 75)	100	13
Suico et coll. 2020 (18)	3 mg IN (n = 66)	100	11,4
	1 mg SC/IM (n = 66)	100	9,9
Matsuhisa et coll. 2020 (19)	3 mg IN (n = 32)	100	11,6
	1 mg SC/IM (n = 32)	100	10,8
Enfants			
Sherr et coll. 2016 (20)	Glucagon	Taux de succès (%) (b)	Succès chez tous (min)
4- < 8 ans	3 mg IN (n = 12)	100	15
	1 mg SC/IM (n = 6)	100	10
8- < 12 ans	3 mg IN (n = 12)	100	15
	1 mg SC/IM (n = 6)	100	20
12- < 17 ans	3 mg IN (n = 12)	100	20
	1 mg SC/ IM (n = 12)	100	20

(a) Glycémie ≥ 70 mg ou augmentation ≥ 20 mg/dl en ≤ 30 min. (b) Augmentation de la glycémie ≥ 25 mg/dl en ≤ 20 min.

TOLÉRANCE

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une augmentation du larmoiement (36 %), une irritation des voies respiratoires supérieures (34 %), des nausées (27 %), des céphalées (21 %) et des vomissements (16 %). Les troubles digestifs rapportés sont comparables, en fréquence et en sévérité, avec le glucagon nasal et le glucagon injectable. D'après les données issues des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants seraient identiques à ceux observés chez les adultes.

Globalement, environ 5 % des patients ont développé des anticorps anti-glucagon sous traitement. Ces anticorps n'étaient pas neutralisants et n'ont pas entraîné de diminution de l'efficacité du produit ni de manifestations indésirables.

ÉTUDES EN VIE RÉELLE

Dans une étude prospective de vraie vie, 157 hypoglycémies modérées à sévères ont été enregistrées chez 69 patients DT1 adultes. Le malaise hypoglycémique a été résolu dans 95,7 % des cas dans les 30 minutes sui-

vant l'administration de glucagon nasal et les 12 sujets qui présentaient une hypoglycémie sévère ont récupéré un état de conscience normal dans les 15 minutes (24). Dans une étude pédiatrique, 14 jeunes patients ont présenté 33 épisodes d'hypoglycémie modérée avec symptômes de neuroglucopénie et une glycémie ≤ 70 mg/dL. Après administration nasale de glucagon, tous les enfants/adolescents ont récupéré un état normal dans les 30 minutes ; la glycémie est remontée d'une moyenne de 55,5 mg/dL (extrêmes 42-70 mg/dL) à une valeur de 113,7 mg/dL (extrêmes 79-173 mg/dL) dans les 15 minutes suivant l'administration du glucagon nasal (25). Globalement, ces observations favorables confirment donc les données publiées dans les essais cliniques contrôlés.

FACILITÉ D'ADMINISTRATION

Dans deux études de simulation d'une situation d'urgence correspondant à une hypoglycémie sévère et comparant l'administration nasale de glucagon et l'injection sous-cutanée ou intramusculaire auprès de soignants et de connaissances de patients, il apparaît que la forme nasale est délivrée plus rapidement et de façon plus complète (26, 27). Une autre étude a comparé l'opinion chez des personnes préalablement entraînées ou non à

l'administration nasale et à l'injection sous-cutanée ou intramusculaire. Les participants préfèrent la formulation nasale, la considérant plus facile et plus rapide à appliquer, indépendamment de l'entraînement délivré précédemment (28). Dans une autre enquête chez des patients adultes, des soignants et des accompagnants, le glucagon nasal a été apprécié en raison de sa facilité d'utilisation, sans nécessité d'une reconstitution, sa facilité de transport (en dehors d'une conservation dans un frigo) et l'absence d'aiguille (29). Dans une situation d'urgence simulée, sur 136 parents qui ont pris part à l'expérience, 69 % ont éprouvé des difficultés à manipuler le kit de glucagon injectable, mais surtout 6 % n'ont pas réussi à faire l'injection et 4 % ont injecté de l'air (30). Dans l'étude pédiatrique de vraie vie précédemment mentionnée, les soignants ont rapporté que l'utilisation du glucagon nasal s'est avérée facile ou très facile dans 93,9 % des cas, avec une administration réalisée dans les 30 secondes dans 60,6 % des cas (25). Enfin, dans une revue systématique de 10 études de la littérature, la plupart des soignants comme des non-soignants préfèrent l'administration nasale de glucagon en raison de sa facilité d'utilisation (23).

ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE

Une étude américaine utilisant un modèle économique visant à quantifier le coût de la prise en charge d'une hypoglycémie sévère a conclu que l'utilisation du glucagon nasal contribuerait à réduire les dépenses d'environ 1.000 dollars en moyenne par épisode d'hypoglycémie par rapport à une utilisation du glucagon sous-cutané ou intramusculaire (31). Une étude canadienne plus récente a abouti au même constat et a conclu que le glucagon nasal était «dominant» d'un point de vue pharmaco-économique, en réduisant la nécessité de recourir à des interventions médicales plus coûteuses (32). Ainsi, outre une amélioration de la prise en charge au profit des patients, l'utilisation du glucagon nasal aboutit à une réduction globale des coûts pour la prise en charge des urgences liées à des hypoglycémies sévères.

INDICATIONS ET REMBOURSEMENT

Baqsimi® est indiqué dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète. Comme pour le glucagon

injectable, il est à réserver aux patients avec un diabète de type 1, pour les raisons déjà mentionnées.

Baqsimi® est remboursé en catégorie B, c'est-à-dire sans conditions particulières.

Le prix public est de 65,19 € avec un ticket modérateur en cas d'intervention régulière de 12,10 € (8,00 € en cas d'intervention majorée).

CONCLUSIONS

Le glucagon nasal représente une avancée appréciable pour le traitement des hypoglycémies sévères et du coma en ambulatoire, en particulier chez les jeunes enfants. Sa commercialisation devrait permettre une prise en charge plus rapide de cette situation d'urgence par l'entourage d'un patient diabétique de type 1 insulino-traité et, ainsi, réduire le risque de séquelles, notamment cérébrales. L'utilisation du glucagon nasal devrait aussi limiter les appels au SMUR et les transferts en urgence à l'hôpital pour traiter un coma hypoglycémique, ce qui représente un bénéfice du point de vue de la Santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014;**10**:711-22.
2. Radermecker RP. Le risque hypoglycémique: implications thérapeutiques. *Rev Med Liege* 2005;**60**:461-5.
3. Urakami T. Severe hypoglycemia: is it still a threat for children and adolescents with type 1 diabetes? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;**11**:609.
4. Little SA, Leelarathna L, Barendse SM, et al. Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: Underlying drivers and potential strategies for successful prevention. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;**30**:175-90.
5. Radermecker RP, Scheen AJ. Le coma hypoglycémique, un phénomène paroxystique redouté chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liege* 2004;**59**:265-9.
6. Jensen MV, Broadley M, Speight J, et al. The impact of hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes on parental quality of life and related outcomes: A systematic review. *Pediatr Diabetes* 2022;**23**:390-405.
7. Vander Haegen M, Etienne AM, Lebrethon MC. Étude prospective des effets de l'inquiétude sur l'ajustement psychologique des parents d'un enfant atteint d'un diabète de type 1. *Rev Med Liege* 2021;**76**:884-9.
8. Muradoglu S, Mutlu GY, Gökce E, et al. An evaluation of glucagon injection anxiety and its association with the fear of hypoglycemia among parents of children with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021;**13**:285-92.
9. Scheen AJ. Diagnostic et évaluation d'une hypoglycémie chez le patient diabétique. *Rev Med Liege* 2014;**69**:110-5.
10. Thieu VT, Mitchell BD, Varnado OJ, et al. Treatment and prevention of severe hypoglycaemia in people with diabetes: Current and new formulations of glucagon. *Diabetes Obes Metab* 2020;**22**:469-79.

11. Radermecker RP, Philips JC, Scheen AJ. Comment je traite une hypoglycémie grave chez un patient diabétique. *Rev Med Liege* 2003;**58**:119-22.
12. Pontiroli AE, Ceriani V. Intranasal glucagon for hypoglycaemia in diabetic patients. An old dream is becoming reality? *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:1812-6.
13. La Sala L, Pontiroli AE. New fast acting glucagon for recovery from hypoglycemia, a life-threatening situation: nasal powder and injected stable solutions. *Int J Mol Sci* 2021;**22**:10643.
14. Lowe RN, Trujillo JM. Intranasal glucagon: a new way to treat hypoglycemic emergencies. *Ann Pharmacother* 2020;**54**:780-7.
15. Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, Cherrington AD. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2011;**13**(Suppl 1):118-25.
16. Pontiroli AE. Intranasal glucagon : A promising approach for treatment of severe hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2015;**9**:38-43.
17. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Intranasal glucagon for treatment of insulin-induced hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover noninferiority study. *Diabetes Care* 2016;**39**:264-70.
18. Suico JG, Hövelmann U, Zhang S, et al. Glucagon administration by nasal and intramuscular routes in adults with type 1 diabetes during insulin-induced hypoglycaemia: a randomised, open-label, crossover study. *Diabetes Ther* 2020;**11**:1591-603.
19. Matsuhisa M, Takita Y, Nasu R, et al. Nasal glucagon as a viable alternative for treating insulin-induced hypoglycaemia in Japanese patients with type 1 or type 2 diabetes: A phase 3 randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2020;**22**:1167-75.
20. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon nasal powder: a promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;**39**:555-62.
21. Guzman CB, Dulude H, Piche C, et al. Effects of common cold and concomitant administration of nasal decongestant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasal glucagon in otherwise healthy participants: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:646-53.
22. Pontiroli AE, Tagliabue E. Intranasal versus injectable glucagon for hypoglycemia in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2020;**57**:743-9.
23. Singh-Franco D, Moreau C, Levin AD, et al. Efficacy and usability of intranasal glucagon for the management of hypoglycemia in patients with diabetes: a systematic review. *Clin Ther* 2020;**42**:e177-e208.
24. Seaquist ER, Dulude H, Zhang XM, et al. Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:1316-20.
25. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. *Pediatr Diabetes* 2018;**19**:1007-13.
26. Yale JF, Dulude H, Egeth M, et al. Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. *Diabetes Technol Ther* 2017;**19**:423-32.
27. Aranishi T, Nagai Y, Takita Y, et al. Usability of nasal glucagon device: partially randomized caregiver and third-party user experience trial with simulated administration at a Japanese site. *Diabetes Ther* 2020;**11**:197-211.
28. Settles J, Hinnen D, Spaepen E, et al. Nasal glucagon is easier to use and more preferred and needs less effort to administer than injectable glucagon: user perceptions of glucagon administration during severe hypoglycemia simulation. *Endocr Pract* 2022;**28**:486-93.
29. Bajpai SK, Cambron-Mellott MJ, Peck E, et al. Perceptions about glucagon delivery devices for severe hypoglycemia: qualitative research with patients, caregivers, and acquaintances. *Clin Ther* 2019;**41**:2073-89.
30. Harris G, Diment A, Sulway M, Wilkinson M. Glucagon administration - Underevaluated and undertaught. *Practical Diabetes Int* 2001;**18**:22-5.
31. Pöhlmann J, Mitchell BD, Bajpai S, et al. Nasal glucagon versus injectable glucagon for severe hypoglycemia: a cost-offset and budget impact analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2019;**13**:910-8.
32. Yale JF, Osumili B, Mitchell BD, et al. Evaluation of the cost and medical resource use outcomes associated with nasal glucagon versus injectable glucagon for treatment of severe hypoglycemia in people with diabetes in Canada: a modeling analysis. *J Med Econ* 2022;**25**:238-48.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Philips JC, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : jophilips@chuliege.be