La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, Nº 17 **16 décembre 2019**

ML 1585

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Cannabis et cannabinoïdes ..... p. 131
Upadacitinib *(Rinvoq)* — Un nouvel inhibiteur de la JAK dans la polyarthrite rhumatoïde ..... p. 135
Suppléments de curcuma ..... p. 137
En bref : Une nouvelle injection de glucagon *(Gvoke)* contre l'hypoglycémie grave ..... p. 138

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: Subscriptions, Site Licenses, Reprints

Ou appellez le service à la clientele: 800-211-2769

Les publications de The Medical Letter Inc. sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright.
Il est strictement interdit de transmettre, reproduire et distribuer le contenu de La Lettre Médicale.
Pour plus de renseignement, composez le 800-211-2769

La Lettre Médicale®
Sur les Médicaments et la Thérapeutique
Adaptée pour le Canada

Volume 43, Nº 17 (ML 1585) 16 décembre 2019

ML 1585

DANS CE NUMÉRO

Cannabis et cannabinoïdes ..... p. 131
Upadacitinib *(Rinvoq)* — Un nouvel inhibiteur de la JAK dans la polyarthrite rhumatoïde ..... p. 135
Suppléments de curcuma ..... p. 137
En bref : Une nouvelle injection de glucagon *(Gvoke)* contre l'hypoglycémie grave ..... p. 138

Cannabis et cannabinoïdes

Le cannabis (marijuana) contient plus de 60 cannabinoïdes pharmacologiquement actifs; le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) en sont les mieux connus. Le THC est le principal constituant psychotrope du cannabis. Le CBD, contrairement au THC, ne produit ni intoxication ni euphorie[1,2].

THC – Aux États-Unis, 33 états et le district de Columbia autorisent maintenant quelques usages médicaux de la marijuana (*Cannabis sativa*)[3]. Dans ces états, les produits contenant du cannabis sont commercialisés, mais ils sont assujettis à diverses restrictions et exigences, comme une attestation signée par un médecin ou un autre professionnel de la santé pour chaque patient[4]. Au Canada (dans toutes les provinces et tous les territoires), l'usage médical et récréatif de la marijuana est autorisé; le gouvernement en réglemente la production, la distribution et les ventes.

CONSIDÉRATIONS LÉGALES – Selon la loi fédérale américaine *Controlled Substances Act*, la marijuana et ses dérivés appartiennent à l'annexe I des substances contrôlées (pas d'usage médical actuellement reconnu; fort potentiel d'abus). Cependant, une autre loi fédérale de 2018, l'*Agriculture Improvement Act*, stipule que le cannabis ne contenant pas plus de 0,3 % de THC est défini comme du chanvre et n'est pas une substance contrôlée. Par conséquent, le CBD dérivé du chanvre n'est pas considéré comme une substance contrôlée par la loi fédérale, mais certains états peuvent avoir adopté leurs propres règlements. Au Canada, la production, la distribution et la vente du cannabis est assujettie à la *Loi sur le cannabis*, qui exclut les produits contenant moins de 0,3 % de THC.

CANNABIDIOL – L'huile de CBD et de nombreux autres produits à base de CBD, y compris les lotions, les produits comestibles et les liquides de vapotage sont grandement commercialisés aux États-Unis en vente libre[5]. La fabrication de ces produits n'est pas réglementée par la FDA. Au Canada, l'huile de CBD et les autres produits à base de CBD sont commercialisés en vente libre. Le gouvernement du Canada en réglemente la production, la distribution et les ventes. Dans une étude publiée sous forme de communiqué de recherche, des huiles, des teintures et des liquides à vaporiser contenant du CBD achetés en ligne ont été examinés par chromatographie liquide pour déterminer la précision du contenu en CBD indiqué sur leur étiquette. Sur les 84 produits achetés, 58 contenaient des concentrations de CBD > 10 % supérieures ou inférieures au contenu indiqué, et 18 contenaient des concentrations potentiellement toxiques de THC[6]. Des cas de cannabis contaminé par des pesticides et des métaux lourds ont aussi été rapportés[7].

CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE – Trois produits contenant des cannabinoïdes sont homologués par la FDA pour consommation orale; au Canada, deux produits contenant des cannabinoïdes sont homologués par Santé Canada pour consommation par voie orale et muqueuse (voir le Tableau 1). Le **dronabinol** (*Marinol* et génériques; *Syndros*; le dronabinol n'est plus commercialisé au Canada) et le **nabilone** (*Cesamet*; et génériques au Canada) sont des formes synthétiques de THC indiquées pour soulager les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. La solution orale de **cannabidiol** (*Epidiolex*; non homologuée au Canada), un produit purifié dérivé de la plante de

Résumé : Cannabis et cannabinoïdes

- Bien que le cannabis appartienne à l'annexe I des substances contrôlées par la loi fédérale, les produits à base de cannabis sont commercialisés aux États-Unis dans les états qui autorisent l'usage de la marijuana à des fins médicales; dans ces états, ils sont assujettis à diverses restrictions et exigences. Au Canada (dans toutes les provinces et tous les territoires), la marijuana est commercialisée à des fins médicales et récréatives; le gouvernement en réglemente la production, la distribution et les ventes.
- Les produits contenant du cannabidiol (CBD) dérivé du chanvre ne sont pas des substances contrôlées.
- Les produits contenant des cannabinoïdes homologués par la FDA sont la solution orale de cannabidiol (*Epidiolex*; non homologuée au Canada) pour traiter les convulsions associées aux syndromes de Lennox-Gastaut ou de Dravet et le dronabinol (*Marinol* et génériques; *Syndros*; le dronabinol n'est pas commercialisé au Canada) ainsi que le nabilone (*Cesamet*; et génériques au Canada) contre les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Les produits contenant des cannabinoïdes homologués par Santé Canada sont le nabilone (*Cesamet*; et génériques au Canada) et le nabiximols *(Sativex)*.
- Les produits contenant du cannabis et des cannabinoïdes sont aussi bénéfiques pour soulager la douleur neuropathique et liée au cancer, la spasticité associée à la sclérose en plaques et l'épilepsie sévère rebelle.
- Il n'existe pas de données cliniques de bonne qualité étayant l'efficacité du cannabis et des cannabinoïdes dans le traitement des nombreuses autres maladies pour lesquelles ils font l'objet d'une promotion.
- La puissance et la pureté des produits contenant des cannabinoïdes non homologués par la FDA peuvent différer de celles indiquées sur leur étiquette.
- Les femmes enceintes, qui envisagent une grossesse ou qui allaitent ne doivent pas utiliser le cannabis ni les cannabinoïdes.

Tableau 1. Quelques produits homologués contenant des cannabinoïdes

Médicament	Présentations commercialisées	Quelques indications homologuées	Posologie habituelle	Coût aux É.-U.[1]	Coût au Canada[14]
Cannabidiol, solution orale – *Epidiolex*[2,3] (Greenwich Biosciences)	Sol. buvable de 100 mg/mL	Convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients de ≥ 2 ans	5 mg/kg 2 f.p.j.[4]	1235,00[5] $	N.H.C.
Dronabinol – générique[6]	caps. à 2,5, 5, 10 mg	Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie réfractaire aux antiémétiques classiques chez les adultes[8]	5 mg/m² 4-6 f.p.j.	67,70[9]	N.H.C.
Marinol[6] (Abbvie)				500,80[9]	N.H.C.
Syndros[7] (Insys)	sol. buvable de 5 mg/mL		4,2 mg/m² 4-6 f.p.j.	1166,70[9]	N.H.C.
Nabilone – générique	caps. à 0,25, 0,5, 1 mg	Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie réfractaire aux antiémétiques classiques chez les adultes	1-2 mg 2 f.p.j.	N.D.	9,30 $
Cesamet[7] (Bausch; Meda aux É.-U.)	caps. à 1 mg[15]			235,20	45,10
Nabiximols[10] – *Sativex* (GW Pharma)	sol. pour vaporisation buccale[11]	Spasticité liée à la SP[12]	4-8 vaporisations/jour	N.D.	221,40[13]

SP : sclérose en plaques; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non disponible aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 3 jours à la dose habituelle de dronabinol et de nabilone et prix d'un flacon de solution orale de cannabidiol; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : Analy-Source® Monthly. 5 novembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. *Epidiolex* contient de l'huile de sésame et il faut l'éviter chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au sésame.
3. Inscrit à l'annexe V des substances contrôlées (risque le plus faible d'usage abusif des substances contrôlées).
4. La dose initiale est de 2,5 mg/kg 2 fois par jour et la dose maximale est de 10 mg/kg 2 fois par jour. La dose doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh).
5. Prix d'un flacon de 105 mL contenant 100 mL de solution orale (un approvisionnement de 40 jours pour un patient de 25 kg sous 5 mg/kg 2 fois par jour).
6. Inscrit à l'annexe III des substances contrôlées (moins de risques d'usage abusif ou de dépendance que les substances de l'annexe I ou II; usage médical actuellement accepté).
7. Inscrit à l'annexe II des substances contrôlées (risque élevé d'usage abusif; usage médical actuellement accepté). Au Canada, classé comme narcotique en vertu de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*.
8. Le dronabinol est également homologué par la FDA dans le traitement de l'anorexie associée à une perte pondérale chez les adultes sidéens. La posologie de *Marinol* (et génériques) dans cette indication est de 2,5 mg p.o. 2 fois par jour, une heure avant le dîner et le souper; la posologie de *Syndros* est de 2,1 mg p.o. 2 fois par jour, une heure avant le dîner et le souper.
9. Prix pour un patient dont la surface corporelle est de 1,8 m².
10. Commercialisé au Canada et en Europe, mais pas aux États-Unis.
11. Chaque flacon de 10 mL contient jusqu'à 90 doses. Chaque vaporisation de 100 µL contient 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 2,5 mg de cannabidiol (CBD).
12. Au Canada, *Sativex* est aussi homologué avec conditions dans le traitement adjuvant de la douleur neuropathique liée à la SP et de la douleur cancéreuse modérée à intense malgré un traitement par un opioïde puissant.
13. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 10 mL.
14. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 3 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2019).
15. Au Canada, *Cesamet* est commercialisé en capsules à 0,5 et 1 mg.

marijuana, est homologuée par la FDA pour traiter deux types d'épilepsie. Le **nabiximols**, un extrait standardisé de cannabis contenant un mélange de THC et de CBD, n'est pas commercialisé aux États-Unis alors qu'il l'est au Canada et en Europe dans le traitement de la spasticité liée à la sclérose en plaques (SP).

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE – L'*American Society of Clinical Oncology* recommande d'ajouter le dronabinol ou le nabilone chez les patients aux prises avec des nausées et vomissements paroxystiques induits par la chimiothérapie malgré une prophylaxie optimale par antiémétiques classiques, tels que le palonosétron (*Aloxi*; et autres aux É.-U.) et l'aprépitant (*Emend*)[8]. Aucune étude n'a comparé les cannabinoïdes ou le cannabis aux traitements de première intention habituels pour soulager les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie.[9]

DOULEURS – Quelques méta-analyses ont donné lieu à ce que leurs auteurs décrivent comme des données probantes de faible qualité ou de qualité modérée indiquant que le cannabis et les cannabinoïdes sont efficaces pour traiter la **douleur chronique**, en particulier la douleur neuropathique[10-12]. Une revue systématique de 5 études cliniques (dont 3 qui portaient sur le nabiximols) ayant évalué les thérapies à base de cannabinoïdes pour soulager la **douleur cancéreuse** a donné lieu à des données limitées étayant son efficacité dans cette indication, mais a conclu que des études à double insu et contrôlées par placebo de plus grande envergure sont nécessaires[13].

Dans une étude de cohorte rétrospective menée auprès de 77 patients souffrant de douleur rebelle sous opioïdes et/ou benzodiazépines (une association ayant été liée à un risque accru de dépression respiratoire et de décès)[14], l'instauration du cannabis médical était associée à une réduction statistiquement significative de la dose médiane d'opioïde en équivalent morphinique (DEM) à 3 et 6 mois par rapport aux valeurs initiales. On n'a pas observé une réduction significative de la dose quotidienne de benzodiazépines en équivalent diazépam[15].

SCLÉROSE EN PLAQUES – Les revues systématiques des études cliniques menées auprès de patients atteints de SP montrent généralement que le nabiximols, le nabilone, le dronabinol, l'extrait de cannabis oral et le THC sont associés à une légère amélioration des mesures de la spasticité rapportée par les patients. Lorsque la spasticité était mesurée au moyen de l'échelle de spasticité d'Ashworth utilisée par le clinicien, on a observé une tendance à l'amélioration à l'emploi des cannabinoïdes, mais l'effet n'était pas statistiquement significatif[10,16,17].

Dans une étude, 40 patients atteints de SP et usagers fréquents de cannabis depuis longtemps, qui présentaient au départ un déficit cognitif dans ≥ 2 domaines ont été répartis pour poursuivre ou arrêter l'usage du cannabis. Les patients qui ont arrêté de consommer du cannabis pendant 28 jours ont montré une amélioration statistiquement significative de la mémoire, de la vitesse du traitement de l'information et des fonctions exécutives comparativement aux patients qui ont continué à le consommer[18].

ÉPILEPSIE – L'homologation de la solution orale de cannabidiol (*Epidiolex*) par la FDA dans le traitement des convulsions associées aux syndromes de Lennox-Gastaut ou de Dravet s'appuyait sur les résultats de 3 études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo totalisant 516 patients de ≥ 2 ans. L'ajout de la solution orale de cannabidiol au traitement antiépileptique standard a entraîné une réduction plus marquée de la fréquence des convulsions que l'ajout d'un placebo[19]. De nombreux patients recevaient aussi le clobazam (*Onfi*; génériques seulement au Canada), qui est homologué par la FDA en traitement adjuvant des convulsions associée au syndrome de Lennox-Gastaut. La solution orale de cannabidiol augmente les concentrations sériques du métabolite actif du clobazam, ce qui pourrait avoir contribué aux résultats favorables des études cliniques; en Europe, la solution orale de cannabidiol (*Epidyolex*) n'est homologuée qu'en association avec le clobazam.

Il n'existe pas d'étude adéquate ayant porté sur l'utilisation des produits à base de cannabis pour traiter les autres formes d'épilepsie. Dans une étude en mode ouvert, l'administration de la solution orale de cannabidiol à 137 patients atteints d'épilepsie sévère et réfractaire au traitement a entraîné une réduction médiane de 36,5 % du nombre mensuel de crises motrices. Des études à répartition aléatoire et contrôlées sont nécessaires[20].

GLAUCOME – La marijuana abaisse la pression intraoculaire (PIO) d'environ 25 % pendant 3 à 4 heures chez les patients avec ou sans glaucome. Les effets indésirables cognitifs des 6 à 8 doses quotidiennes de marijuana qui seraient nécessaires pour diminuer la PIO de façon continue seraient un inconvénient à son utilisation[21].

AUTRES – Le cannabis et les cannabinoïdes sont de plus en plus utilisés pour traiter de nombreuses autres maladies, dont le cancer, l'anorexie chez les patients cancéreux, la maladie inflammatoire de l'intestin (MII), la maladie de Parkinson, l'état de stress post-traumatique (ESPT), la dépression, l'anxiété, l'insomnie, la psychose, le syndrome de Gilles de la Tourette et la sclérose latérale amyotrophique. Aucune préparation contenant des cannabinoïdes n'est homologuée par Santé Canada et la FDA pour traiter ces maladies, et les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour déterminer l'efficacité et l'innocuité du cannabis ou des cannabinoïdes dans ces indications[10,22,23].

EFFETS INDÉSIRABLES – Des effets indésirables sur le SNC tels qu'étourdissements, somnolence, euphorie, pensées anormales, réactions paranoïdes et troubles de la concentration ont été rapportés sous le **dronabinol**, le **nabilone** et le **nabiximols**. Les autres effets indésirables de ces médicaments sont sécheresse buccale, nausées, vomissements et fatigue. Des effets indésirables localisés au niveau de la muqueuse buccale comme goût anormal, et gêne, douleurs et ulcérations buccales ont été rapportés sous le nabiximols.

Les effets indésirables proportionnels à la dose ayant été rapportés dans les études cliniques par > 10 % des patients sous la solution orale de **cannabidiol** (*Epidiolex*) étaient somnolence, perte d'appétit, diarrhée et hausse du taux sérique des transaminases hépatiques. Les patients qui prenaient aussi le valproate et/ou le clobazam présentaient un risque accru de hausse des transaminases hépatiques. Le CBD pur ne produit pas d'effets psychotropes.

Des effets cardiovasculaires tels qu'hypotension, hypertension, syncope ou tachycardie peuvent survenir à l'emploi du **cannabis** et des **cannabinoïdes** synthétiques. L'anxiété, l'agitation et la confusion sont fréquentes avec le cannabis, en particulier chez les sujets âgés, ce qui entrave l'aptitude à conduire. L'usage prolongé de fortes doses de cannabis peut induire un syndrome cannabinoïde d'hyperémèse.

La consommation prolongée de **cannabis** entraînerait la dépendance, surtout chez les adolescents et les adultes qui présentent des antécédents d'usage abusif de drogues ou de maladie mentale[24]. L'usage prolongé peut aussi altérer la perception, altérer la fonction cognitive et induire des psychoses liées à la dose[25]. Dans une méta-analyse d'études menées auprès de patients atteints de troubles mentaux, le THC pharmaceutique (avec ou sans CBD) était associé à une augmentation des effets indésirables et des abandons de l'étude[22].

Dans une analyse de rapports publiés relatifs à l'ingestion accidentelle de cannabis par des enfants, les effets les plus fréquents étaient léthargie, ataxie, tachycardie, mydriase et hypotonie. Les sources d'exposition accidentelle étaient la résine de cannabis (haschich), les joints, biscuits, bonbons et boissons au cannabis, la fumée secondaire, le cannabis médical et l'huile de chanvre[26]. Il n'existe aucun rapport de décès secondaire à une surdose aiguë de cannabis seul chez les enfants ou les adultes.

La FDA et les CDC étudient actuellement des cas de maladie respiratoire grave et parfois mortelle associée aux produits de vapotage. La plupart des patients ont rapporté l'usage récent de liquides de vapotage contenant du THC. Bien que la cause de ces maladies soit encore inconnue, l'acétate de vitamine E utilisé comme additif dans certains liquides de vapotage contenant du THC a été identifié comme un composé chimique suspect[27,28,34].

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas d'études bien contrôlées portant sur l'usage du cannabis ou de cannabinoïdes durant la grossesse, mais les études animales et les études observationnelles menées auprès d'enfants exposés au cannabis durant la grossesse pointent vers des répercussions neurodéveloppementales. Bien que les données soient contradictoires, elles laissent penser que la marijuana augmenterait l'incidence de faibles poids à la naissance, d'accouchements prématurés et de mortinatalité[29]. Des effets tératogènes n'ont pas été rapportés de manière concluante. Le THC est sécrété dans le lait maternel; les effets sur le nourrisson allaité sont inconnus. Les femmes enceintes, qui allaitent ou qui envisagent une grossesse ne doivent pas consommer de cannabis ni de cannabinoïdes[30,31].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le cannabis et les cannabinoïdes causent la somnolence; des effets indésirables additifs sont probables si de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC sont consommés simultanément. De faibles doses d'alcool peuvent significativement accroître les concentrations sériques du THC[32].

Le **dronabinol** est métabolisé principalement par les CYP2C9 et 3A4; son emploi avec des inhibiteurs de ces enzymes augmenterait le risque d'effets indésirables et son emploi avec des inducteurs de ces enzymes en réduirait l'efficacité[33]. Le **nabilone** est un inhibiteur des CYP2C8 et 2C9, mais des interactions cliniquement significatives avec les substrats de ces enzymes sont improbables. La solution orale de **cannabidiol** est un substrat des CYP3A4 et 2C19 ainsi que des UGT1A7, 1A9 et 2B7; la coadministration d'inhibiteurs modérés ou puissants des CYP3A4 ou 2C19 augmenterait le risque d'effets indésirables et la coadministration d'inducteurs de ces enzymes en réduirait l'efficacité. La solution orale de cannabidiol inhiberait les UGT1A9 et 2B7 ainsi que les CYP2C8, 2C9 et 2C19; elle a multiplié par 3 les concentrations sériques du métabolite actif du clobazam. Le **nabiximols** est un inhibiteur du CYP3A4; il augmenterait les concentrations sériques des substrats du CYP3A4 comme le fentanyl. Le nabiximols est un substrat des CYP3A4 et 2C9; son emploi avec des inhibiteurs de ces enzymes augmenterait les concentrations de THC et de CBD et son emploi avec des inducteurs de ces enzymes pourrait les réduire.

CONCLUSION – Bien qu'ils soient inscrits à l'annexe I des substances contrôlées par la loi fédérale, les produits contenant du cannabis sont commercialisés aux États-Unis dans les états qui autorisent l'usage médical de la marijuana, mais ils sont assujettis à diverses restrictions et exigences. Au Canada, les produits contenant du cannabis sont assujettis à la *Loi sur le cannabis*. Les produits contenant du cannabidiol issu du chanvre ne sont pas des substances contrôlées. Aux États-Unis, trois cannabinoïdes homologués par la FDA sont commercialisés : le dronabinol (*Marinol* et génériques; *Syndros*; le dronabinol n'est pas commercialisé au Canada) et le nabilone (*Cesamet*; et génériques au Canada) pour soulager les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, et la solution orale de cannabidiol (*Epidiolex*; non homologuée au Canada) dans le traitement des convulsions associées aux syndromes de Lennox-Gastaut ou de Dravet. Au Canada, deux produits homologués par Santé Canada sont commercialisés : le nabilone (*Cesamet* et génériques au Canada) et le nabiximols (*Sativex*). Les produits contenant des cannabinoïdes seraient aussi efficaces pour traiter les douleurs cancéreuses et neuropathiques ainsi que la spasticité associée à la sclérose en plaques, mais les données sont limitées. Il n'existe pas de données cliniques de bonne qualité étayant l'efficacité du cannabis et des cannabinoïdes dans le traitement des nombreuses autres maladies pour lesquelles ils font l'objet d'une promotion. La puissance et la pureté des cannabinoïdes non homologués par la FDA peuvent différer de celles indiquées sur leur étiquette. ■

1. S Patel et coll. What we do (and don't) know about the health effects of cannabis and whether marijuana is medicine. Ann Intern Med 2017; 166:747.
2. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press. Accessible à : http://bit.ly/34I1pkm. Consulté le 7 novembre 2019.
3. National Conference of State Legislatures. State medical marijuana laws. Accessible à : http://bit.ly/2NOJTnY. Consulté le 7 novembre 2019.
4. A Mead. Legal and regulatory issues governing cannabis and cannabis-derived products in the United States. Frontiers in Plant Science 2019; 10:1.
5. HJ VanDolah et coll. Clinician's guide to cannabidiol and hemp oils. Mayo Clin Proc 2019; 94:1840.
6. MO Bonn-Miller et coll. Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online. JAMA 2017; 318:1708.
7. LM Dryburgh et coll. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. Br J Clin Pharmacol 2018; 84:2468.
8. PJ Hesketh et coll. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2017; 35: 3240.
9. G Wilkie et coll. Medical marijuana use in oncology: a review. JAMA Oncol 2016; 2:670.
10. PF Whiting et coll. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015; 313:2456.
11. MH Andreae et coll. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: an individual patient data meta-analysis. J Pain 2015; 16:1221.
12. SM Nugent et coll. The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review. Ann Intern Med 2017; 167:319.
13. A Blake et coll. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. Ann Palliat Med 2017; 6(Suppl 2):S215.
14. FDA Drug Safety Communications: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. August 31, 2016. Accessible à : www.fda.gov/media/99761/download. Consulté le 7 novembre 2019.
15. M O'Connell et coll. Medical cannabis: effects on opioid and benzodiazepine requirements for pain control. Ann Pharmacother 2019; 53:1081.
16. BS Koppel et coll. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014; 82:1556.
17. S Nielsen et coll. The use of cannabis and cannabinoids in treating symptoms of multiple sclerosis: a systematic review of reviews. Curr Neurol Neurosci Rep 2018; 18:8.
18. A Feinstein et coll. Coming off cannabis: a cognitive and magnetic resonance imaging study in patients with multiple sclerosis. Brain 2019; 142:2800.
19. Cannabidiol (Epidiolex) dans le traitement de l'épilepsie. Lettre Médicale 2018; 42:134.
20. O Devinsky et coll. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurol 2016; 15:270.
21. X Sun et coll. Marijuana for glaucoma: a recipe for disaster or treatment? Yale J Biol Med 2015; 88:265.
22. N Black et coll. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2019 October 28 (epub).
23. TS Kafil et coll. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 11:CD012853.
24. ND Volkow et coll. Adverse health effects of marijuana use. N Engl J Med 2014; 370: 2219.
25. ST Wilkinson et coll. Marijuana legalization: impact on physicians and public health. Annu Rev Med 2016; 67:453.
26. JR Richards et coll. Unintentional cannabis ingestion in children: a systematic review. J Pediatr 2017; 190:142.
27. FDA. Statement on federal and state collaboration to investigate respiratory illnesses reported after use of e-cigarette products. August 30, 2019. Accessible à : http://bit.ly/2pUxEOy. Consulté le 7 novembre 2019.
28. SR Baldassarri et coll. Vaping—seeking clarity in a time of uncertainty. JAMA 2019 November 7 (epub).
29. SA Ryan et coll. Marijuana use during pregnancy and breastfeeding: implications for neonatal and childhood outcomes. Pediatrics 2018; 142:e20181889.
30. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion Summary No. 722: Marijuana use during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol 2017; 130:931.
31. FDA. What you should know about using cannabis, including CBD, when pregnant or breastfeeding. Accessible à : http://bit.ly/32pRnDg. Consulté le 7 novembre 2019.
32. RL Hartman et coll. Controlled cannabis vaporizer administration: blood and plasma cannabinoids with and without alcohol. Clin Chem 2015; 61:850.
33. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2019 September 20 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
34. CDC. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. Accessible à : http://bit.ly/2qoQo9i. Consulté le 18 novembre 2019.

Upadacitinib *(Rinvoq)* – Un nouvel inhibiteur de la JAK dans la polyarthrite rhumatoïde

La FDA a homologué l'inhibiteur de la janus kinase (JAK) upadacitinib (*Rinvoq* – Abbvie; non homologué au Canada) dans le traitement par voie orale de la polyarthrite rhumatoïde (PR) évolutive modérée à grave chez les adultes n'ayant pas répondu de manière satisfaisante au méthotrexate (*Metoject* et génériques; *Trexall* et autres aux É.-U.) ou qui ne le tolèrent pas. L'upadacitinib est le troisième inhibiteur de la JAK à recevoir l'homologation aux États-Unis dans le traitement de la PR; le tofacitinib (*Xeljanz*, *Xeljanz XR*) et le baricitinib (*Olumiant*) sont déjà homologués[1,2].

TRAITEMENT STANDARD – Dans le traitement initial de la PR, un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) classique est recommandé pour obtenir la rémission clinique et prévenir les lésions articulaires irréversibles; un bref traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou une faible dose de corticostéroïdes peut être ajouté pour maîtriser les symptômes. Le méthotrexate est généralement l'ARMM classique de choix. L'hydroxychloroquine (*Plaquenil* et génériques) et la sulfasalazine (*Salazopyrin* et génériques; *Azulfidine* et autres aux É.-U.) sont des ARMM classiques pouvant être utilisés dans les cas légers; ils seraient plus sûrs que le méthotrexate. Certains cliniciens associent le méthotrexate à un ou deux autres ARMM classiques ou à un ARMM biologique ou un inhibiteur de la JAK en traitement initial des atteintes plus graves[3]. Pour les patients dont l'atteinte est limitée, c'est-à-dire qui touche seulement une ou deux articulations, des injections intra-articulaires de corticostéroïde comme la triamcinolone (*Kenalog* et génériques; *Aristospan* et autres aux É.-U.) ou la méthylprednisolone (*Depomedrol*; et génériques aux É.-U.) soulagent brièvement les symptômes.

MODE D'ACTION – L'upadacitinib inhibe la JAK, un médiateur important de diverses voies de signalisation immunitaires. Comme les autres inhibiteurs de la JAK, l'upadacitinib prévient la phosphorylation et l'activation des médiateurs intracellulaires qui interviennent dans la réponse immunitaire et l'inflammation responsables de la destruction articulaire. Les inhibiteurs de la JAK diffèrent cependant par leur degré d'inhibition des différentes isoformes de la JAK (l'upadacitinib est un inhibiteur sélectif de la JAK-1); la signification clinique de l'inhibition des différentes enzymes JAK est inconnue[4].

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur de la janus kinase (JAK)
Présentation	Comprimés à libération prolongée à 15 mg
Voie d'administration	Orale
T_{max} (médian)	2-4 heures
Métabolisme	Principalement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP2D6
Élimination	Sous forme inchangée dans l'urine (24 %) et les selles (38 %); approximativement 34 % sous forme de métabolites
Demi-vie	8-14 heures

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer l'upadacitinib, la FDA s'est basée sur les résultats de 5 études à répartition aléatoire et à double insu menées auprès d'adultes atteints de PR évolutive modérée à grave (voir le Tableau 2)[5-9]. Dans les 5 études, significativement plus de patients ont obtenu une réponse ACR20 ou ACR50 (amélioration de 20 ou 50 % du score à l'échelle de l'*American College of Rheumatology* par rapport aux valeurs initiales) sous l'upadacitinib seul ou en association avec un ARMM classique comparativement au placebo ou à la monothérapie par le méthotrexate.

Il n'existe pas d'étude ayant directement comparé l'upadacitinib au tofacitinib ou au baricitinib dans le traitement de la PR.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'upadacitinib durant les études cliniques étaient infection des voies respiratoires supérieures, nausées, toux et fièvre. Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez les patients également sous AINS.

Tableau 2. Résultats de quelques études cliniques sur l'upadacitinib

Étude[1]	Réponse ACR[2]	DAS ≤ 3,2[3]
SELECT-EARLY[4] (N = 945; 12 sem.)		
Upadacitinib à 15 mg 1 f.p.j.	ACR50 : 52,1 %[5]	48,3 %[5,6]
Méthotrexate 1 f.p.s.	ACR50 : 28,3 %	18,5 %[6]
SELECT-MONOTHERAPY[7] (N = 648; 14 sem.)		
Upadacitinib à 15 mg 1 f.p.j.	ACR20 : 68 %[5]	45 %[5]
Méthotrexate 1 f.p.s.	ACR20 : 41 %	19 %
SELECT-NEXT[8] (N = 661; 12 sem.)		
Upadacitinib à 15 mg 1 f.p.j.[9]	ACR20 : 64 %[5]	48 %[5]
Placebo[9]	ACR20 : 36 %	17 %
SELECT-COMPARE[10] (N = 1629; 12 sem.)		
Upadacitinib à 15 mg 1 f.p.j.[11]	ACR20 : 71 %[5]	45 %[5]
Placebo[11]	ACR20 : 36 %	14 %
Adalimumab à 40 mg SC q2 sem.[11]	ACR20 : 63 %[12]	29 %
SELECT-BEYOND[13] (N = 498; 12 sem.)		
Upadacitinib à 15 mg 1 f.p.j.[9]	ACR20 : 65 %[5]	43 %[5]
Placebo[9]	ACR20 : 28 %	14 %

1. Des patients ont aussi été répartis aléatoirement à l'upadacitinib à 30 mg 1 fois par jour (posologie non homologuée par la FDA).
2. Les réponses ACR20 et ACR50 sont définies respectivement comme une amélioration de 20 ou de 50 % du score à l'échelle de l'*American College of Rheumatology* par rapport aux valeurs initiales.
3. Le DAS est le score d'activité de la maladie; il évalue 28 articulations qui sont notées de 0 à 10. Un DAS ≤ 3,2 indique une atteinte faiblement évolutive.
4. Les patients n'avaient jamais reçu le méthotrexate (92,5 %) ou un autre ARMM classique (~75 %). R Van Vollenhoven et coll. 2018 ACR/ARHP annual meeting. Chicago, IL. Présenté le 21 octobre 2018. Abstract 886-891.
5. Statistiquement significatif par rapport au comparateur.
6. DAS < 2,6 à 24 semaines. Un DAS < 2,6 indique la rémission complète.
7. Chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au méthotrexate. Les patients ont été répartis aléatoirement à la poursuite du méthotrexate en monothérapie ou au passage à l'upadacitinib en monothérapie. JS Smolen et coll. Lancet 2019; 393:2303.
8. Chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à au moins un ARMM classique (méthotrexate, sulfasalazine ou léflunomide). GR Burmester et coll. Lancet 2018; 391:2503.
9. En plus d'un ARMM classique.
10. Chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au méthotrexate. R Fleischmann et coll. Arthritis Rheumatol 2019; 71:1788.
11. En plus de la poursuite du méthotrexate.
12. L'ajout d'upadacitinib n'était pas significativement plus efficace que l'ajout d'adalimumab pour obtenir la réponse ACR20. L'upadacitinib était supérieur à l'adalimumab pour obtenir une réponse ACR50 (45 c. 29 %).
13. Chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un ARMM biologique ou qui ne le toléraient pas. MC Genovese et coll. Lancet 2018; 391:2513.

Résumé : Upadacitinib (*Rinvoq*; non homologué au Canada

- Inhibiteur de la janus kinase (JAK) homologué par la FDA dans le traitement de la PR évolutive modérée à grave chez les adultes n'ayant pas répondu de manière satisfaisante au méthotrexate ou qui ne le tolèrent pas.
- Troisième inhibiteur de la JAK à recevoir l'homologation dans le traitement de la PR.
- S'utilise en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ou un autre ARMM classique.
- Efficace dans les études cliniques contre les atteintes modérées ou graves qui sont réfractaires au méthotrexate.
- Aucune étude n'a directement comparé l'upadacitinib aux autres inhibiteurs de la JAK (tofacitinib ou baricitinib).
- Des effets indésirables graves, y compris infections et thromboses, ont été rapportés durant les études cliniques.

Comme c'est le cas pour le baricitinib et le tofacitinib, une mise en garde encadrée dans la monographie de l'upadacitinib indique que des infections graves, des cancers (surtout des lymphomes) et des thromboses ont été rapportés à l'emploi du médicament. Des infections, y compris tuberculose et zona touchant plusieurs dermatomes se sont produites. Une étude de pharmacovigilance portant sur le tofacitinib a montré une augmentation du risque de thromboembolie pulmonaire et de décès chez les patients sous une dose plus forte pour traiter la maladie inflammatoire de l'intestin[10]. Des effets indésirables thromboemboliques graves, parfois mortels ont été rapportés à l'emploi du baricitinib.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'upadacitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP2D6. L'administration concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4 diminuerait les concentrations sériques d'upadacitinib et par conséquent son efficacité; il n'est donc pas recommandé de le faire. L'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 augmenterait les concentrations sériques d'upadacitinib et par conséquent le risque d'effets indésirables[11].

L'upadacitinib ne doit pas être utilisé avec d'autres inhibiteurs de la JAK, les ARMM biologiques ou d'autres immunosuppresseurs puissants comme l'azathioprine ou la cyclosporine.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données relatives à l'emploi de l'upadacitinib chez les femmes enceintes. Dans des études animales, le médicament s'est montré mortel et tératogène pour l'embryon. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant un traitement par l'upadacitinib et pendant 4 semaines suivant la dernière dose.

L'upadacitinib est détectable dans le lait des rates qui allaitent. Les femmes ne doivent pas allaiter durant le traitement et pendant 6 jours après la dernière dose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg par voie orale une fois par jour. Le médicament peut être utilisé seul ou en association avec le méthotrexate ou un autre ARMM classique. Les comprimés d'upadacitinib doivent être avalés entiers (ils ne doivent être ni écrasés, divisés, ni mâchés). Les patients ne doivent pas prendre le médicament si la numération lymphocytaire absolue est < 0,5 x 10^9/L (< 500 cellules/mm^3), si la numération absolue de neutrophiles est < 1 x 10^9/L (< 1000 cellules/mm^3), ou si le taux d'hémoglobine est < 80 g/L (< 8 g/dL). L'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Tableau 3. Inhibiteurs de la JAK par voie orale dans la polyarthrite rhumatoïde

Médicament	Présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U.[1]	Coût au Canada[4]
Baricitinib[2] – *Olumiant* (Lilly)	co. à 2 mg	2 mg 1 f.p.j.	2136,90 $	1540,90 $
Tofacitinib[3] – *Xeljanz* (Pfizer)	co. à 5, 10 mg	5 mg 2 f.p.j.	4480,60	1516,60
libération prolongée – *Xeljanz XR*	co. ER à 11 mg	11 mg 1 f.p.j.	4480,60	1516,60
Upadacitinib[3] – *Rinvoq* (Abbvie)	co. ER à 15 mg	15 mg 1 f.p.j.	4916,70	N.H.C.

ER : libération prolongée; f.p.j. : fois par jour; N.H.C. : non homologué au Canada

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Homologué par la FDA chez les patients n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à ≥ 1 inhibiteur du facteur de nécrose tumorale. Homologué par Santé Canada en association avec le méthotrexate chez les patients n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à au moins un antirhumatismal modificateur de la maladie ou chez les patients qui sont intolérants au méthotrexate.
3. Homologué par Santé Canada et la FDA chez les patients n'ayant pas répondu de manière satisfaisante au méthotrexate ou qui ne le tolèrent pas.
4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2019).

CONCLUSION – L'upadacitinib (*Rinvoq*; non homologué au Canada), le troisième inhibiteur de la janus kinase (JAK) à recevoir l'homologation dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, est efficace pour traiter les atteintes modérées à graves réfractaires au méthotrexate. Des effets indésirables graves, y compris infections et thromboses, ont été rapportés dans le cadre des études cliniques. Reste à comparer l'upadacitinib aux autres inhibiteurs de la JAK dans cette indication. ■

1. Tofacitinib (Xeljanz) contre la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2013; 36:81.
2. Baricitinib (Olumiant) contre la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2018; 42:72.
3. Médicaments pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2018; 42:75.
4. IB McInnes et coll. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. Arthritis Res Ther 2019; 21:183.
5. R Van Vollenhoven et coll. A phase 3, randomized, controlled trial comparing upadacitinib monotherapy to methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. Présenté au 2018 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract 891. Accessible ä : http://bit.ly/2quHHK6. Consulté le 7 novembre 2019.
6. JS Smolen et coll. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet 2019; 393:2303.
7. GR Burmester et coll. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic

drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 391:2503.
8. R Fleischmann et coll. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol 2019; 71:1788.
9. MC Genovese et coll. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 391:2513.
10. En bref – Risque de thromboembolie pulmonaire et de décès avec le tofacitinib. Lettre Médicale 2019; 43:88.
11. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2019; September 20 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

Suppléments de curcuma

Le curcuma est une épice tirée de la plante de *Curcuma longa*. Les suppléments alimentaires et les aliments contenant du curcuma sont vantés pour soulager la douleur et améliorer la mobilité articulaire, l'immunité, la digestion, la santé cardiovasculaire, la dépression, l'anxiété, la mémoire et les fonctions cognitives.

DISPONIBILITÉ – Le curcuma est commercialisé en capsules, comprimés, gélules, bonbons gélifiés et poudre. Les produits contenant du curcuma ne sont homologués par la FDA dans aucune indication, et leur puissance et leur pureté varient. Au Canada, les produits qui contiennent du curcuma sont des produits de santé naturels. *Premium Turmeric* (TruNature) en capsules à 1000 mg est le seul produit contenant du curcuma attesté par l'USP sur le marché[1]. La version canadienne de *Premium Turmeric* en capsules à 1000 mg (TruNature) ne semble pas être attesté par l'USP.

EFFICACITÉ – Les données probantes étayant l'efficacité du curcuma dans une indication ou une autre sont limitées et aucune étude d'envergure à répartition aléatoire ne s'est penchée sur ce sujet. Des méta-analyses de petites études à répartition aléatoire ont montré que la curcumine, principal ingrédient actif du curcuma qui lui donne sa couleur jaune, était liée à une réduction de la douleur arthrosique[2], à une réduction du taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C- LDL) et des triglycérides[3], et au soulagement de l'anxiété et de la dépression[4]. Les résultats de petites études contrôlées portant sur la curcumine dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales sont contradictoires[5-6]. Des études *in vitro* ont montré que la curcumine est dotée d'effets neuroprotecteurs[7] et de propriétés anticancéreuses, y compris l'induction de l'apoptose[8].

EFFETS INDÉSIRABLES – Le curcuma est peu absorbé dans le tube digestif. À fortes doses, il cause des nausées et des diarrhées. Le curcuma se lie au fer dans le tube digestif, ce qui en empêche l'absorption. Il semble aussi réduire la synthèse de la ferritine par le foie; les fortes doses de curcuma sont associées à l'anémie ferriprive[9]. Le curcuma a des effets anticoagulants et antiplaquettaires susceptibles d'augmenter le risque hémorragique[10,11]. Il est aussi associé à l'hépatite et à des troubles de la conduction atrioventriculaire; une relation de cause à effet n'a pas été établie[12,13].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La curcumine inhibe les CYP3A4, 1A2 et 2D6 ainsi que le transporteur d'efflux glycoprotéine P (P-gp); elle pourrait accroître les concentrations sériques des médicaments métabolisés par ces voies[14,15]. L'utilisation de curcuma avec des doses stables de warfarine (*Coumadin* et génériques; et autres aux É.-U.) est associée à une hausse du RIN (rapport international normalisé)[16]. Certains produits contenant du curcuma commercialisés aux États-Unis contiennent aussi de la pipérine, un composant du poivre noir, qui augmente l'absorption intestinale de la curcumine et peut-être aussi le risque d'effets indésirables. La pipérine inhiberait aussi le CYP3A, ce qui pourrait hausser encore plus les concentrations sériques des médicaments métabolisés par le CYP3A[17].

GROSSESSE – Il n'existe pas de données relatives à l'innocuité du curcuma pendant la grossesse ou l'allaitement. Le curcuma est « généralement considéré comme sûr » par la FDA lorsqu'il est utilisé pour épicer les aliments[18]. Santé Canada déconseille d'utiliser les produits contenant du curcuma durant la grossesse et l'allaitement.

CONCLUSION – Aucune étude d'envergure à répartition aléatoire et contrôlée n'a étayé l'efficacité du curcuma dans une indication ou une autre. Le curcuma interagirait avec les médicaments pris en concomitance; il causerait aussi des hémorragies et l'anémie ferriprive. ■

1. USP verified products listing. Accessible à : www.quality-supplements.org/verifi ed-products/verified-products-listings. Consulté le 7 novembre 2019.
2. JW Daily et coll. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Med Food 2016; 19:717.
3. S Qin et coll. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr J 2017; 16:68.
4. L Fusar-Poli et coll. Curcumin for depression: a meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr August 19, 2019 (epub).
5. A Lang et coll. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13:1444.
6. G Bommelaer et coll. Oral curcumin no more effective than placebo in preventing recurrence of Crohn's Disease after surgery in a randomized controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2019 Aug 27 (epub).
7. G Mazzanti et S Di Giacomo. Curcumin and resveratrol in the management of cognitive disorders: what is the clinical evidence? Molecules 2016; 21:Ei1243.
8. D Perrone et coll. Biologic and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. Exp Ther Med 2015; 10:1615.
9. TJ Smith et BH Ashar. Iron deficiency anemia due to high-dose turmeric. Cureus 2019; 11:e3858.
10. DC Kimet coll. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. BMB Rep 2012; 45:221.
11. P Prakash et coll. Anti-platelet effects of curcuma oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis. Thromb Res 2011; 127:111.

12. RP Luber et coll. Turmeric induced liver injury: a report of two cases. Case Reports Hepatol 2019; 2019:6741213.
13. SW Lee et coll. Transient complete atrioventricular block associated with curcumin intake. Int J Cardiol 2011; 150:e50.
14. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2019; March 12 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
15. R Bahramsoltani et coll. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: a review. J Ethnopharmacol 2017; 209:1.
16. A Daveluy et coll. Probable interaction between an oral vitamin K antagonist and turmeric (Curcuma longa). Therapie 2014; 69:519.
17. MB Skiba et coll. Curcumoid content and safety-related markers of quality of turmeric dietary supplements sold in an urban retail marketplace in the Unites States. Mol Nutr Food Res 2018 May 29:e1800143 (epub).
18. FDA. CFR – Code of federal regulations title 21. Accessible à : http://bit.ly/32oYagr. Consulté le 7 novembre 2019.

EN BREF

Une nouvelle injection de glucagon *(Gvoke)* contre l'hypoglycémie grave

La FDA a homologué une nouvelle présentation de glucagon (*Gvoke* – Xeris; non homologuée au Canada) dans le traitement par injection sous-cutanée de l'hypoglycémie grave chez les patients diabétiques de ≥ 2 ans. Les patients conscients qui présentent des symptômes d'hypoglycémie peuvent recevoir du glucose par voie orale. Le glucagon est habituellement administré par un soignant aux patients inconscients. La nouvelle présentation consiste en seringues préremplies à usage unique *(Gvoke PFS);* un auto-injecteur à usage unique (*Gvoke HypoPen*; non homologué au Canada) devrait être commercialisé en 2020. Au contraire des produits par injection déjà commercialisés (*Glucagon; Glucagon Emergency Kit* et autres aux É.-U.), *Gvoke* ne doit pas être reconstitué avant l'administration. Une poudre nasale de glucagon (*Baqsimi*; homologuée mais non commercialisée au Canada) ne nécessitant pas la coordination avec l'inhalation a récemment reçu l'homologation chez les patients de ≥ 4 ans[1].

Pour homologuer *Gvoke*, la FDA s'est appuyée sur les résultats de deux études à répartition aléatoire et transversales non publiées totalisant 161 adultes et sur une étude à un seul groupe menée chez 31 enfants de ≥ 2 ans atteints de diabète de type 1 (publiées sous forme de résumé, et résumée sur la notice d'emballage). Les patients ont reçu de l'insuline en perfusion continue afin d'abaisser leur glycémie à < 2,8 mmol/L (< 50 mg/dL) dans les études chez les adultes ou à < 4,4 mmol/L (< 80 mg/dL) dans l'étude pédiatrique; ils ont ensuite reçu le glucagon en sous-cutané administré par *Gvoke HypoPen* ou *Glucagon Emergency Kit* (tous les patients pédiatriques ont reçu *Gvoke*). Chez les adultes, la réussite thérapeutique, définie comme une hausse de ≥ 1,1 mmol/L (≥ 20 mg/dL) de la glycémie ou une hausse de la glycémie à > 3,9 mmol/L (> 70 mg/dL) 30 minutes après l'administration, a été obtenue chez 99 % des patients sous *Gvoke* et 100 % des patients sous *Glucagon Emergency Kit*; le délai moyen avant la disparition des symptômes était semblable dans les deux groupes[2,3]. Dans l'étude pédiatrique, 100 % des patients ont obtenu une hausse ≥ 1,4 mmol/L (≥ 25 mg/dL) de la glycémie, soit le paramètre d'évaluation principal[4]. Comme c'est le cas avec les autres présentations de glucagon, les effets indésirables les plus fréquents de *Gvoke* étaient nausées et vomissements.

Tableau 1. Quelques produits contenant du glucagon

Médicament	Présentations	Coût aux É.-U.[1]	Coût au Canada[2]
Poudre pour injection – *Glucagon; Glucagon Emergency Kit* aux É.-U. (Lilly)	1 mg de poudre avec 1 mL de solvant	280,80 $	100,90 $
GlucaGen HypoKit (Paladin; Novo Nordisk aux É.-U.)		282,10	97,90
Injection – *Gvoke PFS* (Xeris)	seringues préremplies de 0,5 mg/0,1 mL, 1 mg/0,2 mL	280,80	N.H.C.
Gvoke HypoPen	auto-injecteurs de 0,5 mg/0,1 mL, 1 mg/0,2 mL	N.D.	N.H.C.
Poudre nasale – *Baqsimi* (Lilly)	dispositif intranasal de 3 mg	280,80	P.E.C.

N.D. : pas encore commercialisé; commercialisation prévue en 2020; N.H.C. : non homologué au Canada; P.E.C. : pas encore commercialisé
1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2019).

Dans une étude transversale visant à évaluer la facilité d'utilisation, 14 des 16 adultes ont utilisé *Gvoke PFS* avec succès dans des conditions réelles simulées; 5 ont utilisé le *Glucagon Emergency Kit* avec succès[5]. Dans deux études de validation, 148 adultes et adolescents sur 150 (99 %) ont utilisé *Gvoke HypoPen* ou *Gvoke PFS* avec succès. Le temps moyen nécessaire pour la préparation et l'administration était 60 à 70 secondes plus court sous *Gvoke* que sous *Glucagon Emergency Kit*[5,6].

Les enfants de < 12 ans pesant < 45 kg doivent recevoir une dose de 0,5 mg de *Gvoke*; tous les autres patients doivent recevoir une dose de 1 mg. Le médicament doit être injecté en sous-cutané dans la partie inférieure du ventre, la face externe de la cuisse ou la face externe du bras. Il faut appeler les services d'urgence immédiatement après avoir administré la dose. Si la première dose ne produit pas de réponse, une deuxième dose peut être administrée 15 minutes plus tard. ■

1. Poudre nasale de glucagon (Baqsimi) dans le traitement de l'hypoglycémie grave. Lettre Médicale 2019; 43:100.
2. MP Christiansen et coll. A phase 3 comparison of a novel liquid glucagon autoinjector to glucagon emergency kit for the symptomatic relief of severe hypoglycemia. Présenté à la 78e session scientifique de l'American Diabetes Association, June 22-26, 2018, Orlando, FL. Accessible à : http://bit.ly/2ClKfgm. Consulté le 7 novembre 2019.
3. MP Christiansen et coll. A phase 3 comparison of a novel liquid glucagon autoinjector to glucagon emergency kit for the treatment of severe hypoglycemia. Présenté à la 78e session scientifique de l'American Diabetes Association, June 22-26, 2018, Orlando, FL. Accessible à : http://bit.ly/32kFRsv. Consulté le 7 novembre 2019.
4. B Buckingham et coll. Liquid room temperature stable glucagon-glucose response in pediatric type 1 diabetes patients. Présenté à la 78e session scientifique de l'American Diabetes Association, June 22-26, 2018, Orlando, FL. Accessible à : http://bit.ly/2qpxclj. Consulté le 7 novembre 2019.
5. V Valentine et coll. Human factors usability and validation studies of a glucagon autoinjector in a simulated severe hypoglycemia rescue situation. Diabetes Technol Ther 2019; 21:522.
6. B Newswanger et coll. Human factors studies of a prefilled syringe with stable liquid glucagon in a simulated severe hypoglycemia rescue situation. Expert Opin Drug Deliv 2019; 16:1015.
6. B Newswanger et al. Human factors studies of a prefilled syringe with stable liquid glucagon in a simulated severe hypoglycemia rescue situation. Expert Opin Drug Deliv 2019; 16:1015.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- **Issue-based CME – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 questions, and submit answers online. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: $15/2 credits.**
- **Comprehensive Activities – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits immediately upon successful completion of the 130-question post-activity exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive activities allow you to learn at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive activities are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. $79.50/activity.**

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 *AMA PRA Category 1 Credits™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2019. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Participants who successfully complete this activity can claim 2 Prescribed credits.

AAPA: This program has been reviewed and is approved for a maximum of 52.00 AAPA Category 1 CME credits by the AAPA Review Panel. Approval is valid for one year from the issue date of 01/01/2019. Participants may submit the post-test at any time during that period. Each issue is approved for 2 AAPA Category 1 CME credits. This program was planned in accordance with AAPA CME Standards for Enduring Material Programs and for Commercial Support of Enduring Material Programs.

ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).

AOA: This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the **American Osteopathic Association (AOA)**.

The **American Nurses Credentialing Center (ANCC)** and the **American Academy of Nurse Practitioners (AANP)** accept *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of The College of Family Physicians of Canada are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

Mark Abramowicz, M.D., President – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:
Cynthia Covey has disclosed that her spouse is employed by a company that has pharmaceutical companies as clients and his work relates to the development of marketing materials for companies such as Merck, Pfizer, and BMS.

Michael Viscusi, Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.
The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

LEARNING OBJECTIVES:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Review the available evidence supporting the medical use of cannabis and cannabinoids.
2. Review the efficacy and safety of upadacitinib *(Rinvoq)* for treatment of rheumatoid arthritis.
3. Discuss the potential benefits and risks of taking turmeric supplements.
4. Review the efficacy and safety of *Gvoke*, a new formulation of injectable glucagon, for treatment of severe hypoglycemia.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.
IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®
Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE
To earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1585 Questions

(Correspond to questions #91-100 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

Cannabis and Cannabinoids

1. Which of the following cannabinoids produces euphoria?
   a. delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)
   b. cannabidiol (CBD)
   c. both CBD and THC
   d. neither CBD nor THC

2. Dronabinol and nabilone are FDA-approved for treatment of:
   a. epilepsy
   b. anxiety
   c. chemotherapy-induced nausea and vomiting
   d. spasticity due to multiple sclerosis

3. Nabiximols:
   a. is available in Canada in an oral mucosal spray formulation
   b. contains a mixture of THC and CBD
   c. has modestly improved muscle spasticity in patients with multiple sclerosis
   d. all of the above

4. Cannabidiol oral solution *(Epidiolex)*:
   a. is only available by prescription
   b. is a schedule V controlled substance
   c. has the potential to interact with many prescription drugs
   d. all of the above

5. Adverse effects of cannabis include:
   a. agitation
   b. hypotension
   c. tachycardia
   d. all of the above

Upadacitinib *(Rinvoq)* – A New JAK Inhibitor for Rheumatoid Arthritis

6. Upadacitinib is FDA-approved for:
   a. initial treatment of mildly active rheumatoid arthritis
   b. initial treatment of severely active rheumatoid arthritis
   c. treatment of moderately to severely active methotrexate-refractory rheumatoid arthritis
   d. all of the above

7. Which of the following have been reported with use of JAK inhibitors?
   a. multidermatomal herpes zoster
   b. lymphoma
   c. thrombosis
   d. all of the above

8. A 56-year-old computer programmer with rheumatoid arthritis has been effectively treated with methotrexate monotherapy for 5 years. She is complaining of increased pain in her hands that prevents her from typing. You are considering switching her to upadacitinib. Which of the following statements about upadacitinib is true?
   a. it is more effective than methotrexate monotherapy in producing an ACR20 or ACR50 response
   b. it is only indicated for use in addition to methotrexate
   c. in one study, it was less effective than adalimumab in producing an ACR20 response
   d. all of the above

Turmeric Supplements

9. Patients who ask about the safety of turmeric-containing products should be told that:
   a. no large randomized, controlled efficacy trials are available
   b. they may cause iron deficiency anemia
   c. they can increase serum concentrations of CYP3A4 substrates
   d. all of the above

A New Glucagon Injection *(Gvoke)* for Severe Hypoglycemia

10. Unlike older injectable glucagon products, *Gvoke*:
    a. does not require reconstitution before administration
    b. does not cause nausea and vomiting
    c. can be sprayed on the oral mucosa
    d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-585-H01-P; Release: November 18, 2019, Expire: November 18, 2020
Comprehensive Activity 81: 0379-0000-20-081-H01-P; Release: January 2020, Expire: January 2021

PRÉSIDENT: **Mark Abramowicz, M.D.**; *VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION* : **Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P.**, Harvard Medical School; *RÉDACTRICE EN CHEF* : **Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.**; *RÉDACTEURS ADJOINTS:* **Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.**; *RÉDACTEURS CONSULTATIFS:* **Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D**; *RÉDACTRICE CANADIENNE:* **Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP**, Sunnybrook Health Sciences Centre; *TRADUCTRICE:* **Élise Parent**, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: **Carl W. Bazil, M.D., Ph.D.**, Columbia University College of Physicians and Surgeons; **Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P.,** Virginia Commonwealth University; **Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H.**, University of Michigan Medical School; **Eric J. Epstein,** M.D., Albert Einstein College of Medicine; **Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P**, Duke University School of Medicine; **David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D.**, Sunnybrook Health Sciences Centre; **Richard B. Kim, M.D.**, University of Western Ontario; **Franco M. Muggia, M.D.,** New York University Medical Center; **Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C.**, Yale School of Medicine; **Dan M. Roden, M.D.**, Vanderbilt University School of Medicine; **Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H.**, Harvard Medical School; **Neal H. Steigbigel, M.D.**, New York University School of Medicine; **Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R.**, Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: **Susie Wong**; *ADJOINTE À LA RÉDACTION:* **Karrie Ferrara**

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: **Cristine Romatowski**; *DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:* **Elaine Reaney-Tomaselli** *DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:* **Joanne F. Valentino**; *ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:* **Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.**

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement:*The Medical Letter* est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommendations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. *The Medical Letter* ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommage-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 $; 2 ans - 298 $;
3 ans - 398 $. 65 $ par année pour les étudiants, internes, résidents et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 $/article ou numéro

Questions sur la licence d'utilisation du site:
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif special pour les groupes d'abonnement.

Get Connected:

Copyright 2019. ISSN 1532-8120