

Modalités d'utilisation de la nabumétone et expérience clinique

Sanford H. Roth

Centre de Recherche et d'Education de l'Arizona, Phoenix, Arizona, Etats-Unis

Abstract

Rationale for Using Nabumetone and Clinical Experience

Nabumetone's position as one of the most commonly used nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the world today is based upon over a decade of clinical experience. The popularity of this drug lies in both its unique pharmacokinetic profile and special safety features in pharmacodynamic terms. This nonacidic prodrug with an active 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA) metabolite has COX-2 preferential features and is also devoid of enterohepatic recirculation. It is felt that these characteristics have provided the basis for its unique long term tolerability, documented in various at-risk osteoarthritis and rheumatoid arthritis populations. The excellent tolerability of nabumetone and its 24-hour half-life, which provides the advantages of a once-daily dosage regimen, make it uniquely suitable for long term anti-inflammatory therapy in arthritis.

The tolerability profile of nabumetone has also demonstrated clear cost-effectiveness advantages, as confirmed by comparative and epidemiological studies. Selective COX-2 NSAIDs are likely to prove more expensive because of the increasing costs and demands of clinical research prior to FDA approval. These higher costs may limit and influence patient access, depending on the healthcare delivery system, and many years of experience will be required to document the putative tolerability advantages of these newer COX-2 inhibitor agents. In the meantime, it is comforting that nabumetone has established such an advantageous tolerability profile together with acknowledged efficacy.

Résumé

Depuis plus d'une dizaine d'années, la nabumétone a confirmé sa place d'anti-inflammatoire non-stéroïdien parmi les plus couramment prescrits au monde aujourd'hui. Sa tolérance remarquable due à son profil pharmacocinétique unique, explique cette large utilisation. Cette prodrogue non-acide dont le métabolite actif, l'acide 6-méthoxy-2-naphthylacétique (6-MNA), est doté d'une affinité préférentielle pour la COX-2, est également dépourvue d'excrétion biliaire. Ces propriétés sont à l'origine de l'excellente tolérance à long terme de cette molécule comme l'ont montré différentes études dans diverses populations à risque parmi des patients souffrant d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde. Du fait de cette bonne tolérance et de sa demi-vie de 24 heures, la nabumétone est remarquablement adaptée au traitement anti-inflammatoire des affections rhumatismales chroniques.

1. Efficacité dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde

De nombreux essais contrôlés randomisés en double-aveugle ont permis de confirmer l'efficacité de la nabumétone par rapport au placebo, à l'aspirine et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) couramment utilisés.^[1] Dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, cette efficacité intègre aussi bien les propriétés antalgiques qu'anti-inflammatoires. Toutefois, ces études ne tiennent pas compte de paramètres quotidiens tels que l'observance, la tolérance et les variations dans l'évolution de la maladie, lors de l'utilisation au long cours des AINS dans les affections rhumatismales.

Nous avons rapporté les résultats d'une étude contrôlée de ce type, menée sur une période de cinq ans, portant sur la sécurité d'emploi, la tolérance et l'absence de lésions ulcéreuses, contrôlée annuellement par endoscopie digestive haute.^[2] La base de données américaine sur les affections rhumatismales – The Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System (ARAMIS) – a également rapporté l'efficacité à long terme ainsi que la bonne tolérance de la nabumétone dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde.^[3]

La modification du métabolisme d'un AINS dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde est plus fréquente chez le sujet âgé ou très âgé et doit être évaluée sur une période supérieure à huit ans. Seules une bonne tolérance et une sécurité d'emploi confirmée permettent l'utilisation au long cours de ce type de médicament dans ces populations à haut risque. De telles études sur la toxicité ont été réalisées avec la nabumétone et ne montrent aucune différence significative quant à la tolérance et la sécurité d'emploi chez le sujet âgé ou très âgé par rapport au sujet jeune. Les études portant sur l'utilisation de la nabumétone ont montré que la dose de 1000mg par jour était efficace dans l'arthrose et que la dose de 1500 à 2000mg en prise unique quotidienne dans la polyarthrite rhumatoïde était bien tolérée et mieux adaptée.^[4]

Dans cette perspective, il est intéressant de comparer l'efficacité de la nabumétone à celle de

l'aspirine dont on vient de fêter le centenaire. Longtemps molécule de référence dans le traitement antalgique et anti-inflammatoire de l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, l'aspirine est davantage utilisée aujourd'hui, à dose minimale, pour limiter le risque thrombotique cardiovasculaire. Ces éléments constituent des arguments soulignant l'intérêt de disposer d'une molécule antalgique et anti-inflammatoire efficace, et offrant une bonne tolérance et une sécurité d'emploi. Dans ce contexte, la nabumétone tient maintenant un rôle prédominant parmi les AINS les plus prescrits.

2. Comparaison avec d'autres AINS lors des essais contrôlés

De nombreuses données cliniques et épidémiologiques permettent d'imputer avec certitude aux premiers AINS, des effets toxiques sur la sphère digestive haute.^[5] Cette association entre une toxicité digestive relative et l'utilisation des AINS a été mise en évidence par des études cliniques randomisées, ainsi que par des études de cohortes et de cas contrôlés.

Les études cas-témoins peuvent surestimer ce risque car devant un patient qui présente des hémorragies digestives, le médecin l'interrogera en premier lieu sur l'utilisation d'AINS alors qu'il ne posera pas systématiquement la même question à un sujet asymptomatique. A l'inverse, il est possible que les études de cohortes sous-estiment ce même risque en surévaluant la durée de l'utilisation des AINS. Enfin, la plupart des études cliniques manquent de la puissance statistique qui permettrait de mettre en évidence des différences cliniquement significatives entre les groupes. De plus, l'interprétation des résultats endoscopiques peut varier quant à la profondeur d'une lésion muqueuse formant l'ulcère. Malgré ces réserves, la méta-analyse des essais contrôlés montre un lien formel entre lésions gastro-intestinales et AINS de première génération. Par contre, les AINS plus récents ont un profil de tolérance digestive plus favorable. Ainsi, la nabumétone comparée aux premiers AINS dans de larges cohortes de patients,

Tableau I:

Electronic rights have not been granted for this table (i.e. print media only) and therefore it cannot be included in any electronic version of this article

Permission for any future reprints and translations must be applied for (i.e. permission granted for one-time use in French only)

Permission granted by: Rhonda Bailey, Department of Licensing & Permissions, American Medical Association

E-mail: rhonda_bailey@ama-assn.org

Fax: +1 312 464 5835

a induit une plus faible incidence cumulée de complications digestives (tableau I).^[6-10]

Vingt deux études d'efficacité ou endoscopiques ont été réalisées impliquant différents AINS permettant 26 comparaisons. Les études d'efficacité ont mis en évidence la présence d'ulcères cliniques [perforations, ulcères non compliqués ou saignements (PUS)] et les études endoscopiques l'existence d'ulcères endoscopiques. Dix-neuf de ces comparaisons ont été favorables à la nabumétone, 7 ont montré un nombre égal ou une absence d'événements graves dans les deux groupes et aucune de ces études ne s'est révélée favorable aux AINS comparateurs.^[11,12] Lors d'essais comparatifs portant sur la nabumétone, il n'y a eu qu'un seul cas d'ulcère grave (saignement significatif) sur les 5200 patients inclus (0,02%) ce qui correspond à 1234 patients-années d'expérience (0,08 pour cent pa-

tients-années). Lors d'essais ouverts, d'une durée allant jusqu'à 8 ans et plus (durée moyenne de 2,5 années), il n'y a eu que 4 cas d'ulcères graves (hémorragiques) sur les 1490 patients sous nabumétone, ce qui correspond à une incidence de 0,27%, ou 3785 patients-années (0,11 pour cent patients-années). Cela signifie qu'au total, sur 6128 patients traités par la nabumétone, seuls 5 ont souffert d'ulcère grave ce qui correspond à une incidence de 0,08% ou 5019 patients-années (0,10 pour cent patients-années).

Ces données se comparent très favorablement avec celles publiées sur le célecoxib récemment lancé [lors de sa demande d'autorisation de mise sur le marché présentée à la Food and Drug Administration américaine (FDA)] où l'on a répertorié 2 cas d'ulcères (hémorragiques) parmi les 6376 patients inclus (0,03%) ou 1020 patients-années (0,20 pour cent patients-années). Les études en ou-

vert sur une période d'une année ont permis de dénombrer 9 cas d'ulcères graves parmi les 5155 patients inclus (incidence de 0,17%) pour 5002 patients-années (0,18 pour cent patients-années). Au total, sur les 11 531 patients inclus, 11 ont présenté des ulcères cliniquement graves avec le célecoxib ce qui correspond à 0,10% ou 6022 patients-années (0,18 pour cent patients-années) [tableau II]. Il est intéressant de comparer ces données avec celles rapportées avec les premiers AINS, à savoir 1,5% d'ulcères graves et 2,5% de PUS avec en moyenne 20% d'ulcères endoscopiques et 40% d'érosions endoscopiques (tableau I).

En résumé, bien que relativement récente, la nabumétone peut être comparée favorablement aux inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) les plus récents. Les résultats obtenus avec la nabumétone offrent une base de données importante grâce à un recul de plus de dix ans permettant de confirmer les données comparatives sur la tolérance. En revanche, le peu d'expérience avec les nouveaux inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne permet pas d'établir de données fiables sur la tolérance que seule une expérience clinique à long terme pourrait fournir.

3. Tolérance globale comparée à celle des autres AINS

La toxicité digestive haute et les lésions regroupées sous l'appellation de "gastropathies" limitent la tolérance et la sécurité d'emploi à long terme des AINS. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les AINS, les lésions graves des voies digestives supérieures sont les plus fréquentes même s'il existe peu de corrélation entre les symptômes et les lésions du tractus gastro-intestinal.^[13]

La base de données américaine, ARAMIS, a rapporté une augmentation annuelle de 1,5% dans l'incidence d'hospitalisations chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par les AINS.^[14] Parmi toutes les données concernant les effets secondaires majeurs qui parviennent à la FDA et au comité de sécurité des médicaments au Royaume-Uni (UK Committee on Safety of Medicines), les ulcères hémorragiques sont les plus fréquents. Plus récemment, ARAMIS a rapporté aux Etats-Unis 16 500 décès sur une année dus aux hémorragies digestives attribuables aux AINS. Cette issue fatale est survenue chez des sujets très âgés avec, dans 80% des cas, une absence de signes précurseurs. Et ce risque serait deux fois plus élevé en cas d'administration préventive de ranitidine ou de cimétidine!^[14] Nous avons déjà publié des travaux confirmant l'absence d'effet préventif significatif de la cimétidine sur les complications gastriques. De fait, seuls sont recommandés dans la prévention des lésions gastriques induites par les AINS, le misoprostol et, en Europe, l'oméprazole.^[15,16]

Plus récemment, lors d'une étude endoscopique en double-aveugle sur trois mois, nous avons comparé la nabumétone avec l'ibuprofène associé au misoprostol chez le sujet âgé atteint d'arthrose.^[17] L'ibuprofène a provoqué un taux de complications à type d'ulcères de 15%, c'est-à-dire le taux habituellement observé avec les anciens AINS à des doses anti-inflammatoires. En revanche, la nabumétone et l'ibuprofène aux doses habituelles associé au misoprostol n'ont eu, de façon équivalente, aucun effet délétère digestif significatif.

Nous avons pu démontrer que les manifestations digestives hautes les plus fréquemment observées avec les AINS pouvaient être atténées

Tableau II. Incidence des cas d'ulcères graves lors des études comparatives et ouvertes (d'après Palmer & Delapp et Freston^[11,12])

Type d'étude	AINS	Nombre de patients	Nombre d'ulcères graves (% incidence)	Patients-années	Nombre pour 100 patients-années
Comparative	Nabumétone/célecoxib	5200/6376	1 (0.02)/2 (0.03)	1234/1020	0.08/0.20
Non comparative	Nabumétone/célecoxib	1490/5155	4 (0.27)/9 (0.17)	3785/5002	0.11/0.18
Cumulée	Nabumétone/célecoxib	6128/11531	5 (0.08)/11 (0.10)	5019/6022	0.10/0.18

AINS = anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

de façon très simple par des thérapeutiques anti-acides.^[18] Mais cela ne résout pas le problème de fond. En effet, il n'existe pas de corrélation entre les symptômes digestifs hauts et la survenue d'ulcères et de perforations hémorragiques dus aux lésions induites par les AINS. Les traitements préventifs actuellement employés reposent donc soit sur une bithérapie associant le misoprostol ou l'oméprazole à l'AINS ayant le profil pharmacocinétique le plus sûr, soit l'utilisation d'un analgique d'action centrale à la place de l'AINS, mais sans action anti-inflammatoire.

L'intolérance aux AINS peut également comprendre des troubles digestifs plus rares tels que diarrhées, flatulences, stomatites voire proctites. Toutefois, ces dernières complications surviennent généralement moins fréquemment que les lésions gastriques dues aux AINS et sont associées à une morbidité moindre.

Parmi les autres appareils pouvant être atteints il faut citer le risque de lésion rénale chez le sujet âgé, avec ou sans rétention hydrosodée, et l'hypertension. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir avec tous les AINS et l'aspirine. En règle générale, les troubles du système nerveux central tels que céphalées, somnolence ou agitation génèrent plus d'abandon du traitement que de morbidité.

La surveillance de la fonction rénale, des enzymes hépatiques, de la numération globulaire et du ionogramme sanguin est indispensable dans les populations à risque et chez le sujet très âgé.

4. Efficacité et tolérance chez certains sujets à risque

Les sujets âgés et très âgés méritent une attention toute particulière en tant que population à risque lors d'un traitement au long cours par les AINS à doses maximales. Dans la plupart des cas, à l'âge de 75 ans, même les sujets les plus résistants ont perdu la moitié de leur capacité de filtration glomérulaire. La réserve protéique permettant la fixation des AINS est diminuée laissant en circulation des taux plus élevés d'AINS libres. L'absorption est limitée, les processus de conju-

gaison et d'excrétion sont altérés du fait de la dégradation microsomiale hépatique, tout comme l'élimination elle-même.

C'est pour cette raison que les AINS à demi-vie ($t_{1/2}$) longue peuvent poser des problèmes par rapport à la clairance rénale. Une puissante inhibition prolongée de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines rénales constitutionnelles peut entraîner une insuffisance rénale et une accumulation de métabolites toxiques. Pour autant, la nabumétone a été étudiée dans divers groupes de patients insuffisants rénaux sans montrer de différence statistiquement significative quant au temps pour atteindre la concentration maximale (C_{max}) au pic sérique (t_{max}), de même que pour l'aire sous la courbe de concentration (ASC) ou la $t_{1/2}$ d'élimination urinaire du métabolite l'acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6-MNA) et de tous les autres métabolites prodrogues.^[2] De plus, lors des études réalisées chez le sujet âgé insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques se sont révélées comparables à celles de sujets âgés présentant une fonction rénale normale.^[3] Par ailleurs, l'élimination du métabolite actif de la nabumétone n'a pas été modifiée ni généré d'augmentation des taux sériques à l'état d'équilibre. Ces observations confirment donc les données cliniques rassemblées sur une période de huit ans chez plusieurs milliers de patients traités de façon prolongée par la nabumétone et qui n'ont montré aucune augmentation significative de la toxicité rénale chez les sujets de plus de 65 ans par rapport aux sujets plus jeunes.

Les AINS peuvent entraîner une toxicité hépatique avec élévation anormale des enzymes hépatiques. Lorsque, dans le cadre d'une étude pharmacologique, la nabumétone a été administrée chez des patients présentant une atteinte hépatique sévère, les C_{max} , t_{max} et ASC du métabolite actif n'ont montré aucune différence significative par rapport aux sujets sains.^[2] Toutefois, chez les patients présentant une insuffisance plus sévère due à une hépatite, la biodisponibilité de la molécule a pu être diminuée car la nabumétone ne peut être métabolisée en 6-MNA, son métabolite actif,

qu'avec une fonction hépatique normale. Il est intéressant de noter, néanmoins, que la nabumétone a pu être largement métabolisée même chez des patients atteints de cirrhose.

Contrairement aux AINS acides, la bonne tolérance de la nabumétone, prodrogue non-acide dénuée de toxicité gastrique directe, constitue une alternative de choix chez le sujet âgé où le risque de lésions digestives à type d'ulcères, perforations et hémorragies est élevé.^[3] Son métabolite actif, le 6-MNA, ne se trouve jamais au contact de la muqueuse gastrique du fait de l'absence de reflux biliaire. L'action préférentielle du 6-MNA dirigée spécifiquement contre l'isoenzyme COX-2 peut expliquer les propriétés gastroprotectrices et la bonne tolérance rapportées lors des traitements au long cours par la nabumétone dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde.

5. Evaluation pharmaco-économique de la nabumétone

Les lésions gastriques induites par les AINS constituent la plus importante préoccupation en termes pharmaco-économiques lors d'un traitement au long cours par des AINS. Ces traitements au long cours sont le plus fréquemment prescrits chez des sujets âgés. Du fait d'une capacité d'adaptation défaillante en raison de l'agression de la muqueuse digestive et de la diminution du réseau microvasculaire, ce sous-groupe de patients est souvent victime de perforations et d'hémorragies gastriques fatales.^[19] Les prostaglandines gastriques constitutionnelles mobilisent les systèmes de gastroprotection tels que la barrière muqueuse semi-perméable et surtout, l'indispensable réseau microvasculaire. Afin de renforcer la pleine capacité des muqueuses vis-à-vis de l'agression, d'autres réactions immunitaires, des radicaux superoxydes et l'oxyde nitrique forment une réaction complexe et multifactorielle face au développement de l'ulcère.^[12] C'est pour cette raison que la seule administration d'une prostaglandine telle que le misoprostol ne constitue pas toujours un traitement préventif efficace. De plus,

l'utilisation d'un traitement gastroprotecteur associé augmente les coûts.

Les complications telles que perforations et hémorragies nécessitent l'hospitalisation du patient, une éventuelle intervention chirurgicale et s'avèrent fatales dans 10% des cas.^[20] Une importante étude analytique menée par Medicaid aux Etats-Unis a montré que l'hospitalisation pour cause de lésions gastriques induites par les AINS peut engendrer des coûts de 2000\$US sur une période de trois mois par rapport à 27\$US pour la prise en charge en ambulatoire des patients pour un traitement symptomatique. Le coût annuel de ces complications digestives a été estimé à 3,9 milliards de dollars avec au moins 2600 décès et quelques 20 000 hospitalisations par an.^[21]

6. Conclusion

En terme de coût-efficacité, à partir des études comparatives et épidémiologiques présentées dans cette revue, la nabumétone offre des avantages évidents.

Dans cet esprit et par rapport à la nabumétone, les bénéfices éventuels en termes de sécurité d'emploi des nouveaux inhibiteurs sélectifs de la COX-2 restent à établir et ne pourront être confirmés qu'à l'issue de plusieurs années de travaux et de recherches.

En revanche, le recul de plus de 10 ans dont nous disposons depuis sa mise sur le marché dans plusieurs pays européens et aux Etats-Unis, permet de dire que la tolérance et l'efficacité de la nabumétone ont été largement confirmées et nous conforte dans l'utilisation de cette molécule.

Références

1. Huang GQ, Sridhar S, Hunt R. Gastrointestinal safety profile nabumetone: a meta-analysis. *Am J Med* 1999; 107 (6A): 61S-64S
2. Roth SH. Nabumetone: a new NSAID for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Pharm Ther* 1992; Feb: 231-5
3. Roth SH. Upper gastrointestinal safety with nabumetone, *J Rheumatol* 1992; 19 Suppl. 36: 74-9
4. Fleischmann RM. Clinical efficacy and safety of nabumetone in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1992 Nov; 19 Suppl. 36: 32-40
5. Roth S. NSAID gastropathy, a new understanding. *Arch Intern Med* 1996; 156 (15): 1623-8

6. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257-63
7. García-Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-72
8. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-78
9. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993; 105: 1078-88
10. Lipani JA, Poland M. Clinical update of the efficacy and relative safety of nabumetone in long term clinical trials. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 351-61
11. Palmer RH, DeLapp R. Rate of serious gastrointestinal (GI) complications in patients receiving nabumetone [abstract 146]. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (9): 1645
12. Freston JW. Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events. *Am J Med* 1999; 107 (6A): 78S-88S
13. Roth S. From peptic ulcer disease to NSAID gastropathy: an evolving nosology. *Drugs Aging* 1995; 3: 358-67
14. Singh G, Rosen R. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS prospective. *J Rheumatol* 1998; 25 Suppl. 51: 8-16
15. Roth SH, Bennett RE, Mitchell CS, et al. Cimetidine therapy in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: double-blind long-term evaluation. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1798-801
16. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988; 2: 1277-80
17. Roth SH, Tindall EA, Jain AK, et al. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2565-71
18. Roth SH. Efficacy of antacid therapy for NSAID-induced symptomatic gastropathy. *Pract Gastroenterol* 1994; 18: 14-20
19. Szabo S, Goldberg I. Experimental pathogenesis: drugs and chemical lesions in the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25 Suppl. 174: 1-8
20. Singh G, Terry R, Remey D, et al. Epidemiology of serious NSAID-related complications and prospective multivariate lifetime analysis [abstract no. 1094]. *Arthritis Rheum* 1997; 40: S213
21. Bloom B, Lipani J, Schainbaum S, et al. Cost-effectiveness analysis of preventing perforations, ulcers, and bleeds associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs [abstract]. *Arthritis Rheum* 1994; 37 Suppl.: 248

Correspondance et offprints : Dr S.H. Roth, Arizona Research and Education, Central Office, Osborne Plaza 3330 N. 2nd St, Suite 601, Phoenix, AZ 85012, USA.