

Tolérance gastro-intestinale des anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Bernard Bannwarth

Service de Rhumatologie, Groupe Hospitalier Pellegrin et Laboratoire de Thérapeutique, Université Victor Segalen, Bordeaux, France

Abstract

Gastrointestinal Tolerability of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are effective antipyretic, analgesic and anti-inflammatory agents. One of the major concerns regarding the use of these compounds is the incidence of gastrointestinal (GI) adverse effects, ranging from dyspepsia to the serious and potentially life threatening complications of ulcers, haemorrhages, and perforations. Thus, the prevention and/or treatment of upper GI damage is estimated to increase the overall cost of NSAID therapy by at least 40%.

The pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury appears to involve both topical and systemic mechanisms. The former is related to the acidic nature of most NSAIDs, which promotes the accumulation of ionised molecules (ion trapping) within the mucosal cells. Topical mucosal injury may also occur as a result of biliary excretion of active NSAID metabolites. The systemic effect has, however, the predominant role. It is mediated through cyclooxygenase (COX) inhibition and a subsequent decrease in gastroprotective prostaglandins. Fortunately, 2 forms of COX enzymes, designated COX-1 and COX-2, have been recognised. COX-1 appears to function as a house-keeping enzyme, whereas COX-2 is primarily induced by inflammatory stimuli and mitogens in various cells, including macrophages and synovial cells. Accordingly, the inhibition of COX-2 would result in anti-inflammatory effects, whereas gastroduodenal ulceration is thought to be related to the inhibition of COX-1.

Animal data have suggested that nabumetone has a low ulcerogenic potential in comparison with other available NSAIDs. This feature was further supported by controlled clinical trials as well as epidemiological studies. The relative GI safety of nabumetone may be attributed to its lack of direct and indirect topical effects because of its nonacidic nature and absence of enterohepatic recirculation. Furthermore, the active metabolite [6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA)] may be gastro-sparing as a result of its property of COX-2 preferential inhibition.

Résumé

La toxicité digestive des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) est la principale responsable de la morbidité, de la mortalité et du surcoût liés à l'emploi de ces médicaments. Elle résulte d'une agression locale de la muqueuse par les AINS et, surtout, d'une action systémique, consécutive à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines cytoprotectrices dans le tractus gastro-duodéal.

Tous les AINS disponibles exposent certes aux complications ulcéreuses, hémorragiques et aux perforations mais les données expérimentales, cliniques et épidémiologiques montrent que le risque varie selon les molécules. A ce titre, un faisceau convergent d'arguments plaide en faveur du faible potentiel ulcérogène de la nabumétone. Ce profil avantageux serait la conséquence des caractéristiques physicochimiques (AINS prodrogue non-acide) et cinétiques (absence d'élimination biliaire) du produit, dès lors dénué de toxicité muqueuse directe. De plus, d'après différents travaux, son métabolite actif, l'acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6-MNA), apparaît comme un inhibiteur préférentiel de COX-2 de sorte qu'il épargnerait relativement COX-1, iso-enzyme impliquée dans la formation des prostaglandines dans l'estomac.

Les effets indésirables digestifs sont si étroitement associés à l'emploi des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) qu'ils en constituent l'une de leurs marques, à l'instar de leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et antiphlogistiques. Certes, il s'agit surtout de manifestations bénignes, purement fonctionnelles (nausées, dyspepsie, douleurs abdominales...) alors que les complications à type d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation du tractus gastro-intestinal sont bien plus rares, mais représentent néanmoins les principales causes de surmortalité et de surcoût liés à l'usage des AINS. Bien que ces accidents se voient avec tous les AINS actuels, les données anglaises de pharmacovigilance^[1] et des études épidémiologiques^[2] indiquent que leur fréquence varie selon les produits, d'où l'espoir de pouvoir disposer de molécules plus sûres.

1. Physiopathologie des lésions gastro-intestinales induites par les AINS

Les lésions muqueuses induites par les AINS vont du simple érythème plus ou moins purpurique aux ulcères, en passant par les érosions superficielles.^[3] Elles se distinguent de l'ulcère classique de Cruveilhier par leur caractère volontiers asymptomatique, leur localisation privilégiée à l'estomac, leur survenue préférentielle chez le sujet âgé et leur indépendance vis-à-vis d'*Helicobacter pylori*.^[3,4] Aussi les regroupe-t-on habituellement sous l'appellation de "gastropathie aux AINS". Plusieurs mécanismes sont en cause, les uns locaux, les autres systémiques – et prééminents,

puisque toutes les voies d'administration générale sont concernées (fig.1).^[4-6]

1.1 Toxicité locale

La plupart des AINS sont des acides faibles de sorte que le pH environnant conditionne leur degré d'ionisation et, partant, leur coefficient de partage et leur capacité à diffuser à travers les barrières biologiques.^[4] Il s'ensuit qu'après une prise orale, les AINS tendent à s'accumuler dans les cellules pariétales de l'estomac où le pH alcalin favorise leur dissociation avec libération de protons H⁺.^[4,6] Ceux-ci perturberaient les réactions de phosphorylations oxydatives mitochondriales entraînant une chute de la teneur en ATP.^[6] Il en résulterait une désintégration du cytosquelette, responsable d'une augmentation de la perméabilité de l'épithélium gastrique.^[6] Par ailleurs, les AINS altéreraient les caractéristiques physicochimiques du mucus, qui deviendrait plus hydrophile.^[4] L'ensemble de ces modifications facilite somme toute l'accès de l'acide chlorhydrique et des enzymes protéolytiques aux cellules pariétales – que ces sécrétions vont dès lors aggraver.^[6]

Il s'y ajoute parfois une action locale indirecte quand un AINS est excrété par la bile après son passage dans la circulation générale.^[4] C'est par ce biais qu'un pro-médicament comme le sulindac est susceptible d'endommager la muqueuse gastrique puisque son dérivé sulfuré actif subit un cycle entéro-hépatique.^[4]

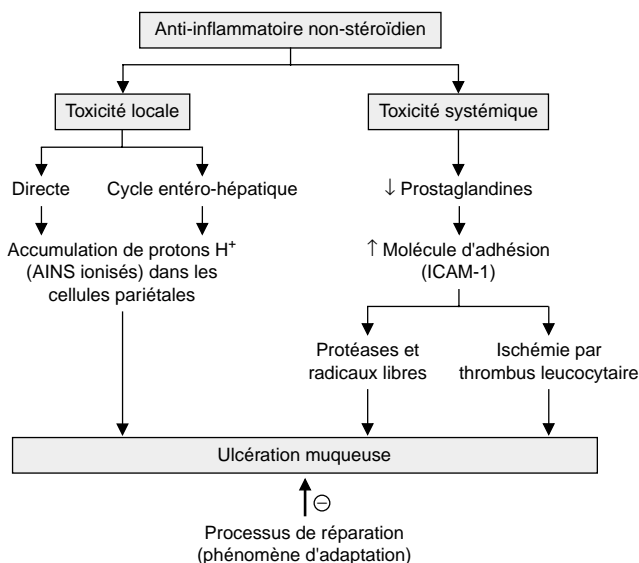


Fig. 1. Mécanismes physiopathologiques de la gastropathie aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

1.2 Toxicité systémique

La toxicité d'ordre systémique découle principalement de l'action inhibitrice des AINS sur la synthèse des prostaglandines (PG), qui jouent un rôle clef dans les processus de défense et de réparation de la muqueuse gastrique.^[6] Ces éicosanoïdes exercent un effet cytoprotecteur en stimulant la production de mucus et de bicarbonates ainsi que la prolifération cellulaire d'une part, et en préservant le flux sanguin sous-muqueux, d'autre part.^[6] À l'inverse, la diminution des PG s'accompagne d'une surexpression d'une molécule d'adhésion à la surface des polynucléaires avec, pour conséquences :

- une souffrance cellulaire d'origine ischémique, suite à l'obstruction des capillaires par des thrombus leucocytaires ;
- une libération de radicaux libres et de protéases par les neutrophiles activés.^[6,7]

Ces 2 phénomènes conjuguent leurs effets délétères sur la muqueuse pour aboutir à une ulcération.^[6,7]

En définitive, des érosions et des hémorragies muqueuses s'observent presque constamment

après les premières prises d'un AINS, mais elles disparaissent ensuite chez la plupart des sujets malgré la poursuite du traitement.^[4,5] Ceci traduit la capacité de la muqueuse à s'adapter aux agressions subies.^[4,5] Les données endoscopiques montrent que la prévalence des ulcères gastro-duodénaux est de 10 à 25% parmi les malades traités au long cours par un AINS, soit 5 à 15 fois celle d'une population de référence.^[4] Les processus de réparation des lésions induites par les AINS se révèlent donc insuffisants chez une minorité de patients, principalement des personnes âgées.^[5] Il importe enfin de rappeler l'absence de corrélation entre les aspects anatomiques et les manifestations fonctionnelles : la moitié environ des individus se plaignant de dyspepsie sous AINS ont une fibroscopie normale tandis que près de 40% des ulcérations gastriques sont asymptomatiques.^[4]

2. Aspects médico-économiques des complications gastro-intestinales des AINS

Il est unanimement admis que les effets indésirables digestifs représentent la cause essentielle de la morbidité et de la mortalité associées

à l'usage des AINS. Au moins 10 à 20% des malades se plaignent de dyspepsie pendant leur traitement ; en dépit de sa bénignité, ce trouble est souvent à l'origine d'un arrêt prématuré de l'AINS.^[4] La cohorte nord-américaine, The Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System (ARAMIS), rapporte une incidence annuelle d'hospitalisations pour des complications gastro-intestinales sous AINS de 0,73% [risque relatif (RR) = 2,51] chez les patients souffrant d'arthrose et de 1,31% (RR = 6,77) chez ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde.^[8] Une issue fatale est déplorée chez 0,22% des sujets exposés ce qui signifierait que 16 500 décès seraient attribuables aux AINS chaque année aux USA.^[8] Au Royaume-Uni, l'incidence annuelle des ulcères compliqués chez les plus de 60 ans est de l'ordre de 0,1%, dont près du quart est directement imputable aux AINS et 10 à 15% à l'aspirine à visée antithrombotique.^[9] Cette incidence serait bien plus forte en Australie (0,5% d'ulcères compliqués sous AINS au-delà de 65 ans) tout en ne représentant qu'1 cas pour 3000 à 5000 prescriptions d'AINS dans la population générale.^[2] Malgré la relative discordance de ces données, les accidents digestifs des AINS apparaissent rares – ce qui n'empêche pas ces médicaments de faire un grand nombre de victimes vu leur très large utilisation.

Outre la disparité des chiffres sus-cités, la difficulté d'évaluer le coût lié aux effets indésirables gastro-intestinaux des AINS vient de ce que de nombreux facteurs, dont le terrain physiopathologique des malades et la posologie, voire la spécialité employée, influent sur le risque digestif.^[2,4] Ce coût dépend en outre de l'administration plus ou moins appropriée d'une chimio-prophylaxie, du pays considéré et, bien entendu, des mesures diagnostiques et thérapeutiques mises en œuvre.^[2,10-12] Or celles-ci sont éminemment variables pour une même complication. D'après une enquête réalisée aux USA en 1985, les troubles fonctionnels (épigastralgies, nausées, vomissements) entraînent un surcoût trimestriel médian de 14\$US ou de 1487\$US selon qu'ils furent pris

en charge en ambulatoire ou qu'ils conduisirent à une hospitalisation, respectivement.^[12]

Ces réserves faites, on retiendra les conclusions d'une estimation américaine : les effets indésirables gastro-intestinaux augmenteraient de 45% le coût trimestriel moyen du traitement AINS, ce calcul ne tenant pas compte des préjudices sociaux ou moraux éventuels.^[12]

3. Données expérimentales et cliniques sur la toxicité digestive de la nabumétone

3.1 Etudes expérimentales

La phase expérimentale constitue la première étape dans la détermination de la gastrototoxicité d'un AINS. Le paramètre le plus pertinent à cet égard est l'index (ou marge) thérapeutique qui correspond au rapport entre la dose ulcérogène (DU 50) et la dose anti-inflammatoire efficace (DE 50) chez 50% des animaux testés. Pour la nabumétone par voie orale, la DU 50 est de 255 mg/kg chez le rat alors que la DE 50 réduisant de 25% l'œdème dans un modèle d'inflammation aiguë à la carragénine est de 12 mg/kg, soit un index thérapeutique de l'ordre de 21, bien supérieur à celui de tout autre AINS classique.^[13] Ce profil avantageux est confirmé par le fait qu'une administration unique ou prolongée de nabumétone à une posologie égale à 5 fois la DE 50 (telle que définie ci-dessus) ne provoque pas de lésion du tractus gastro-intestinal chez le rat.^[14] Ces résultats, que l'on se gardera bien sûr d'extrapoler à l'Homme, ont le mérite de suggérer que la puissance anti-inflammatoire d'un AINS peut être indépendante de son pouvoir ulcérogène.^[13]

3.2 Données cliniques

La toxicité digestive d'un AINS peut être appréhendée au travers d'études endoscopiques, d'essais cliniques randomisés en double aveugle et de travaux épidémiologiques, qui tous comportent des insuffisances et des biais. Aussi convient-il de confronter l'ensemble de ces données pour évaluer correctement le risque d'une molécule.

3.2.1 Etudes endoscopiques

Une première étude a porté sur 171 malades arthrosiques, âgés de 60 ans au moins, chez lesquels la fibroscopie haute était au départ normale ou subnormale (3 érosions au plus).^[15] Ils furent traités de manière aléatoire et aveugle par de la nabumétone (1 g/jour), de l'ibuprofène (2,4 g/jour) seul ou associé au misoprostol (800 µg/jour) pendant 12 semaines avec des contrôles endoscopiques réguliers (à 2 semaines, 6 semaines, et à la fin ou à la sortie de l'essai). L'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux (perte de substance supérieure à 5mm) fut significativement plus importante sous ibuprofène seul (15%) que sous nabumétone (2%) ou l'association AINS-misoprostol (0%). Parallèlement, les arrêts prématurés furent plus nombreux dans le bras ibuprofène (53%) que les autres bras (21 et 25%, respectivement).^[15] La nabumétone apparaît en outre moins ulcérogène que le naproxène.^[16] On a ainsi pu calculer que le risque d'ulcère à 1 an était de 0,0526 [intervalle de confiance (IC) 95% : 0-0,1530] et 0,4557 (IC 95% : 0,2019-0,7095), respectivement.^[16] En revanche, chez les patients ayant des antécédents avérés d'ulcère, la probabilité de développer une érosion gastrique supérieure à 3mm en 6 semaines est plus importante avec la nabumétone 1,5 g/jour (9%) qu'avec le diclofénac 150 mg/jour combiné au misoprostol 400 µg/jour (1%).^[17] Aucune différence n'est toutefois constatée au niveau duodénal (3 et 4%, respectivement).^[17] Au reste, la valeur prédictive des résultats endoscopiques est entachée par la variabilité des critères de jugement, voire le phénomène d'adaptation de la muqueuse gastro-duodénale, d'où la nécessité de les corroborer par des travaux complémentaires.^[3]

3.2.2 Essais cliniques

Le dossier d'enregistrement aux USA comportait 6 essais cliniques randomisés en double insu comparant la nabumétone 1 g/jour (n = 930) au placebo (n = 180), au naproxène 500 mg/jour (n = 437) ou à l'aspirine 3,6 g/jour (n = 310) pendant 3 à 24 semaines (6 semaines généralement) dans l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde.^[18]

Pris dans leur ensemble, les troubles digestifs furent plus courants sous AINS que sous placebo, et sous aspirine que sous nabumétone ou naproxène.^[18] Si l'on s'intéresse aux seuls perforations, ulcères, saignements (PUS), leur fréquence atteint 0,7% chez les patients prenant la nabumétone contre 1,1% dans le groupe placebo et 1,3 et 4,1% dans ceux de l'aspirine et du naproxène, respectivement.^[18] Les malades participant à ces essais formèrent ensuite une cohorte (n = 1667) suivie pendant 8 ans. Tous furent traités par de la nabumétone à la posologie quotidienne de 1 à 2g, dont 929 pendant au moins 1 an. Dix (0,6%) durent interrompre l'AINS en raison d'une complication à type de PUS – qui tous degrés de gravité et d'imputabilité confondus, survint chez 4,8% des sujets.^[18]

Sept études randomisées, en double aveugle, ont été conduites ultérieurement, comparant la nabumétone 1 à 2 g/jour (n = 1184) au naproxène 0,5 à 1 g/jour (n = 317), à l'indométacine 50 à 150 mg/jour (n = 168), au diclofénac 100 à 150 mg/jour (n = 388) ou au piroxicam 20 à 30 mg/jour (n = 147) pendant 3 à 6 mois dans l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde.^[19] D'après la synthèse de Lipani et Poland,^[19] aucun PUS cliniquement décelable ne fut noté parmi les malades prenant la nabumétone alors qu'on enregistra une fréquence de 0,4% ; 0,9% ; 1,6% et 1,8%, respectivement, dans les autres groupes. Ces données furent confortées par un essai randomisé, ouvert, visant à reproduire les conditions habituelles de prescription des AINS en rhumatologie. Un seul cas d'ulcère documenté fut relevé parmi les 3315 sujets exposés à la nabumétone (0,03%) contre 6 parmi les 1096 (0,5%) recevant l'un des quatre AINS (diclofénac, ibuprofène, naproxène, piroxicam) laissés au choix du médecin.^[19]

3.2.3 Aspects épidémiologiques

Les essais cliniques randomisés, en double aveugle, permettent une comparaison objective du rapport bénéfice/risque de divers AINS. Mais ils sont susceptibles de méconnaître des complications tardives ou rares en raison de leur relative brièveté et du nombre restreint de malades inclus.

De plus, la nécessaire sélection des patients recrutés les éloigne de la pratique quotidienne. Les études épidémiologiques pallient en grande partie ces inconvénients.

Outre les suivis de cohorte évoqués plus haut, on mentionnera celui de 10 800 patients recevant de la nabumétone pour une affection rhumatologique après commercialisation de l'AINS au Royaume-Uni.^[20] Quarante huit effets indésirables graves (0,4%) furent répertoriés en 1 an et le taux de PUS atteignit 0,2% sur la même période.^[20] Une cohorte de 18 027 sujets fut aussi constituée en Allemagne, qui révéla une fréquence de PUS de 0,02% en 4 semaines à une posologie quotidienne de nabumétone comprise entre 1 et 2g.^[20] Dans ce même pays, on dénombra 5 PUS en 6 semaines parmi 8 865 malades (0,06%) traités par de la nabumétone (0,5 à 2 g/jour).^[20] En colligeant l'ensemble des données disponibles, Bernhard^[20] conclut que la toxicité de la nabumétone est peu influencée par l'âge et qu'elle a tendance à augmenter avec la dose entre 0,5 g/jour et 1 g/jour mais cette tendance n'est pas retrouvée entre 1 g/jour et 2 g/jour. Par contre, il convient d'être prudent chez les patients atteints d'une pathologie rénale chronique.^[20]

En résumé, il ressort qu'au sein des AINS actuels, la nabumétone est l'un des produits les moins nocifs du point de vue digestif. Cette notion est attestée par une cohorte prospective écossaise comportant 52 293 personnes de plus de 50 ans prenant un AINS.^[21] Par rapport à l'ibuprofène, référence incontestée en ce domaine, le risque relatif d'hospitalisation sous nabumétone est de 0,37 (IC 95% = 0,09-1,57) pour les troubles digestifs de toute nature et de 0,61 (IC 95% = 0,14-2,69) pour les hémorragies et les perforations.

4. Propriétés pharmacologiques et tolérance digestive de la nabumétone

La tolérance digestive de la nabumétone est d'abord attribuée à une quasi absence de toxicité locale.^[3] De fait, c'est un pro-médicament qui se démarque des autres AINS par ses caractéristiques physicochimiques. N'étant pas acide, il n'a pas de

propension à s'accumuler dans les cellules pariétales de l'estomac.^[3] De plus, son principal métabolite actif, l'acide 6-méthoxy-2-naphtyl-acétique (6-MNA) ne subit pratiquement aucune excrétion biliaire.^[3]

Une seconde explication découle des travaux de Needleman et son équipe.^[4,6] Longtemps, la gastrototoxicité des AINS parut indissociable de leurs propriétés thérapeutiques parce que sous-tendues par un mécanisme commun, l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) ou PG synthétase. Mais cette fatalité fut remise en question au début de l'actuelle décennie, quand on découvrit que la COX existe en réalité sous 2 formes ayant *a priori* des fonctions distinctes : la première (COX-1) constitutionnelle et ubiquitaire, qui catalyse la production de PG impliquées dans l'homéostasie, dont la cytoprotection de l'estomac ; la seconde (COX-2), quasi virtuelle à l'état basal, mais inductible, qui mène surtout à des PG pathogènes intervenant dans la fièvre, la douleur et l'inflammation. Comme les iso-enzymes de COX présentent des différences dans la conformation spatiale de leur site actif, cela laisse entrevoir la possibilité de disposer de médicaments capables d'inhiber COX-2 et d'épargner plus ou moins COX-1.^[22] Or les études expérimentales indiquent que le 6-MNA se présente comme un inhibiteur préférentiel de COX-2.^[23] Il conserverait dès lors les vertus antipyrétiques, antalgiques et anti-œdémateuses de tout AINS, tout en exposant à un moindre risque digestif. Il reste que la conception manichéenne des iso-enzymes de COX a peu à peu été battue en brèche.^[22] Ainsi l'induction de COX-2 et les PG qui en dérivent, joueraient un rôle bénéfique dans la cicatrisation des ulcères gastroduodénaux évolutifs et autres lésions muqueuses des entéro-colopathies inflammatoires. COX-2 est en outre exprimée physiologiquement dans divers organes, dont le rein.

5. Conclusion

En conclusion, il semble licite de créditer la nabumétone d'un faible potentiel ulcérogène. Cette particularité résulterait d'une quasi absence

de toxicité directe pour la muqueuse gastro-duodénale et d'une action préférentielle sur COX-2 par rapport à COX-1. Néanmoins, les règles du bon usage des AINS s'appliquent aussi à la nabumétone, à savoir notamment, le respect des contre-indications et précautions d'emploi usuelles des AINS et le recours à la dose minimale efficace.

Références

1. Committee on Safety of Medicines, Medicines Control Agency. Relative safety of oral non-apirin NSAIDs. *Curr Probl Pharmacovigilance* 1994; 20: 9-11
2. Champion GD, Feng PH, Azuma T, et al. NSAID-induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention, with an evaluation of the role of misoprostol. *An Asia Pacific perspective and consensus. Drugs* 1997; 53: 6-19
3. Roth SH. NSAID gastropathy. A new understanding. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1623-8
4. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99
5. Soll A. Pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related upper gastrointestinal toxicity. *Am J Med* 1998; 105 Suppl. 5A: 10-6
6. La Corte R, Caselli M, Castellino G, et al. Prophylaxis and treatment of NSAID-induced gastroduodenal disorders. *Drug Saf* 1999; 20: 527-43
7. Wallace JL. NSAID gastroenteropathy: past, present and future. *Can J Gastroenterol* 1996; 10: 451-9
8. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; 26 Suppl. 56: 18-24
9. Langman MJS. Risks of anti-inflammatory drug-associated damage. *Inflamm Res* 1999; 48: 236-8
10. Drummond M, Ferraz MB, Mason J. Assessing the cost effectiveness of NSAID: an international perspective. *J Rheumatol* 1995; 22: 1408-11
11. Maetzel A, Ferraz MB, Bombardier C. The cost-effectiveness of misoprostol in preventing serious gastrointestinal events associated with the use nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 16-25
12. Hochberg MC. Association of nonsteroidal antiinflammatory drugs with upper gastrointestinal disease: epidemiologic and economic considerations. *J Rheumatol* 1992; 19 Suppl. 36: 63-7
13. Mangan FR, Flack JD, Jackson D. Preclinical overview of nabumetone. Pharmacology, bioavailability, metabolism, and toxicology. *Am J Med* 1987; 83 Suppl. 4B: 6-10
14. Spangler RS. Gastrointestinal damage demonstrated with nabumetone or etodolac in preclinical studies. *Am J Med* 1993; 95 Suppl. 2A: 35-9
15. 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
16. Roth SH, Bennett R, Caldron P, et al. A longterm endoscopic evaluation of patients with arthritis treated with nabumetone vs naproxen. *J Rheumatol* 1994; 21: 1118-23
17. Agrawal NM, Caldwell J, Kivitz AJ, et al. Comparison of the upper gastrointestinal safety of Arthrotec® 75 and nabumetone in osteoarthritis patients at high risk for developing nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal ulcers. *Clin Ther* 1999; 21: 659-74
18. Fleischmann RM. Clinical efficacy and safety of nabumetone in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1992; 19 Suppl. 36: 32-40
19. Lipani JA, Poland M. Clinical update of the relative safety of nabumetone in long-term clinical trials. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 351-61
20. Bernhard GC. Worldwide safety experience with nabumetone. *J Rheumatol* 1992; 19 Suppl. 36: 48-57
21. MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997; 315: 1333-7
22. Bannwarth B, Berenbaum F. Nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens : donneurs de NO et inhibiteurs sélectifs de COX-2. *Rev Med Int* 1999; 20 Suppl. 3: 341-5
23. Spangler RS. Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic diseases: implications for nonsteroidal drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 435-46

Correspondance et offprints : Pr B. Bannwarth, Service de Rhumatologie, Groupe Hospitalier Pellegrin, 33076 Bordeaux Cedex, France.