

# Propriétés et spécificités de la nabumétone

Neal M. Davies et Andrew J. McLachlan

Faculté de Pharmacie, Université de Sydney, Sydney, NSW, Australie

## Abstract

## Features and Properties of Nabumetone

Nabumetone is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) of the 2,6-disubstituted naphthalanone class. It is a prodrug metabolised to an active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA), which preferentially inhibits cyclo-oxygenase-2 (COX-2) and has both anti-inflammatory and analgesic properties. The efficacy of nabumetone is comparable to that of other NSAIDs currently marketed in France for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Nabumetone is metabolised to 6-MNA by extensive first-pass metabolism. This active metabolite is subsequently conjugated and excreted in urine. 6-MNA does not undergo enterohepatic recirculation, which may have implications for comparative gastrointestinal toxicity. Substantial concentrations of 6-MNA are achieved and maintained in synovial fluid, which is close to the proposed site of action in chronic arthropathies. The long plasma half-life of 6-MNA (20 to 24 hours) and its persistence in synovial fluid facilitate a once-daily dosage regimen. Nabumetone compares favourably with other NSAIDs with respect to its renal and gastrointestinal adverse effect profile, although increased clinical vigilance of drug-related adverse events relating to these organ systems is still recommended. In addition, *in vitro* experiments have shown this drug to have a good cartilage tolerability profile. Whether nabumetone has clinical utility in cardiovascular disorders remains to be determined. The unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of nabumetone make it a welcome addition to the growing arsenal of drugs used in the treatment of chronic arthropathies. There may be clinical advantages in terms of the relative tolerability profile of nabumetone, given that this drug has a low COX-2/COX-1 ratio compared with other nonselective NSAIDs.

## Résumé

Anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) appartenant à la famille des naphthalanones substituées en 2-6, la nabumétone est une prodrogue métabolisée dans l'organisme en un métabolite actif, l'acide 6-méthoxy-2-naphthylacétique (6-MNA). Le 6-MNA exerce une inhibition préférentielle des cyclo-oxygénases-2 (COX-2) et possède des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques. Son efficacité est comparable à celle des autres AINS actuellement commercialisés en France dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose. Après un premier passage hépatique, la nabumétone est rapidement transformée en un métabolite actif, le 6-MNA, dont l'excrétion se fait sous forme conjuguée

principalement par voie urinaire. Le 6-MNA ne subit pas de deuxième passage entéro-hépatique et présente ainsi un moindre risque de toxicité gastrointestinale. La demi-vie plasmatique du 6-MNA (20 à 24 heures) et sa persistance dans le liquide synovial autorisent une prise unique quotidienne.

Des centaines d'essais cliniques portant sur divers anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ont montré une efficacité antalgique et anti-inflammatoire comparable entre les différentes molécules disponibles, évaluées sur d'importantes cohortes de patients.<sup>[1]</sup> Toutefois, il existe une grande variabilité entre les réponses individuelles des patients aux différents AINS. Environ 50% des patients répondent au premier AINS administré, 25% des non-répondeurs initiaux au deuxième et 10% au troisième.<sup>[2]</sup> L'intérêt clinique des AINS dépend du compromis entre l'efficacité thérapeutique et l'acceptabilité des effets secondaires. La sécurité d'emploi constitue souvent le critère principal pour le choix d'un AINS. Le meilleur moyen de prévenir leur toxicité est d'éviter de prescrire cette classe de médicaments chez les patients à risque. Toutefois, cette possibilité n'est pas toujours offerte, le traitement par AINS étant souvent nécessaire pour une meilleure qualité de vie chez un grand nombre de patients souffrant d'affections rhumatismales chroniques.

De nombreux articles dans la littérature ont été consacrés aux propriétés pharmacologiques, à l'utilisation thérapeutique et aux données pharmacocinétiques de la nabumétone<sup>[3-5]</sup> (tableau I). Cette revue a pour but de présenter en détail les caractéristiques et propriétés uniques de la nabumétone qui est une prodrogue AINS non-acide, sans excrétion biliaire, ce qui lui confère un bon profil de tolérance digestive. Seront également exposées les propriétés pharmacodynamiques de la nabumétone et notamment ses actions anti-inflammatoires.

matoires, antalgiques et antipyrétiques ainsi que ses effets sur l'appareil rénal et cardiovasculaire.

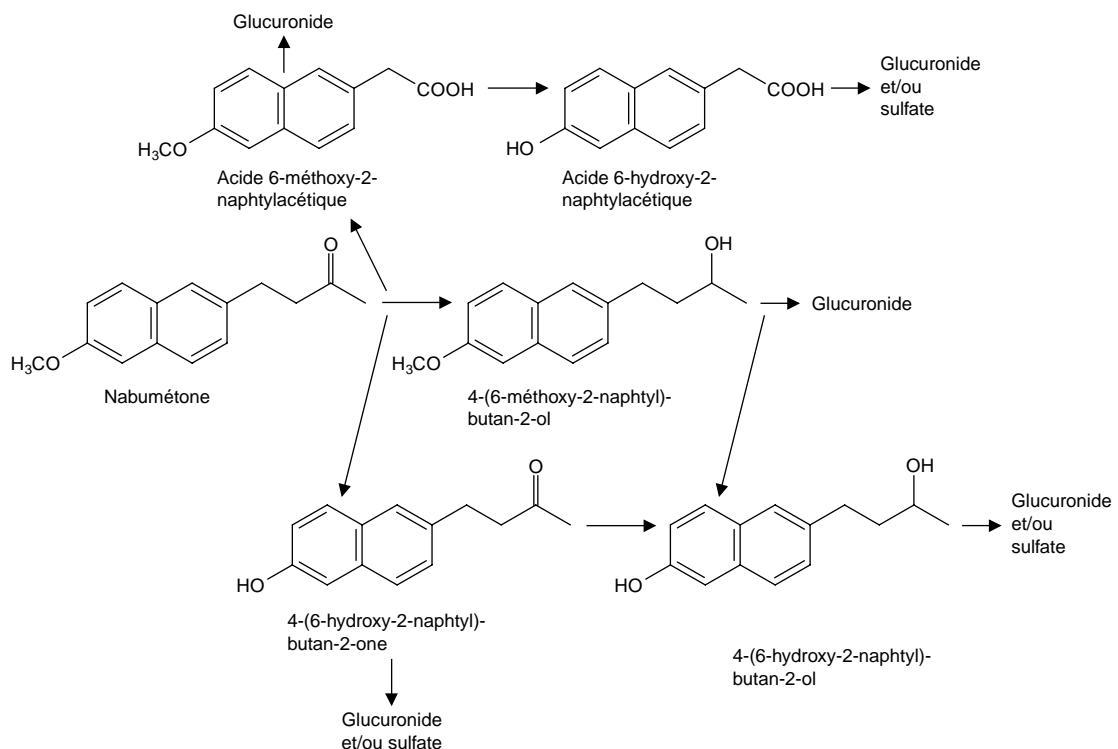
### 1. Incidence du caractère non-acide de la nabumétone sur la tolérance

La nabumétone, 4-(6-méthoxynaphtalène-2-yl) butan-2-one, est une cétone non-acide et liposoluble appartenant à la classe des naphthylalkanones substituées en 2-6. Cette molécule est unique parmi les AINS. *In vitro*, la molécule mère, la nabumétone, ne montre pratiquement aucune inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) au niveau de la muqueuse gastrique chez l'homme.<sup>[6]</sup> Après administration orale, la nabumétone est absorbée dans le duodénum sous forme de prodrogue non-acide puis subit un premier passage hépatique se transformant ainsi en métabolite actif, l'acide 6-méthoxy-2-naphthylacétique (6-MNA), inhibiteur puissant de la synthèse des PG (fig. 1).<sup>[7]</sup> La concentration de 6-MNA nécessaire pour produire une inhibition de 50% (CI<sub>50</sub>) de la synthèse des PGI<sub>2</sub> et PGE<sub>2</sub> sur un échantillon *in vitro* de muqueuse gastrique et de plaquettes humaines a été respectivement de 20 ± 3 µmol/L et 15 ± 2 µmol/L.<sup>[5,6]</sup> Chez l'animal, les métabolites alcool et ester de la nabumétone (fig. 1) exercent une action anti-inflammatoire nettement moins marquée et ne contribuent probablement pas à la formation de concentrations pharmacologiquement actives.<sup>[8]</sup> Après administration orale, le 6-MNA n'est pas immédiatement décelable dans le plasma, les pics sériques de ce métabolite n'étant atteints qu'après un décalage de

**Tableau I.** Propriétés pharmacocinétiques de l'acide 6-méthoxy-2-naphthylacétique (6-MNA) [d'après Davies<sup>[5]</sup>]

AINS	% liaison	Demi-vie (h)	Volume de distribution (L/kg)	Clairance apparente (ml/min/kg)	% élimination urinaire inchangée	Voies métaboliques primaires	Excrétion biliaire
Nabumétone	>99.0	15-30	0.83	3-5	Très faible	Oxydation glucuroconjuguaison	0%

**AINS** = anti-inflammatoire non-stéroïdien.



**Fig. 1.** Voies principales de la biotransformation de la nabumétone [d'après Haddock et al.<sup>[7]</sup> et Carfax, avec autorisation (<http://www.tandf.co.uk>)].

4 à 6 heures après la prise.<sup>[9-11]</sup> Ce phénomène n'est pas clairement expliqué, d'autant que les concentrations plasmatiques de nabumétone inchangée ne sont pas décelables après administration orale chez l'homme.<sup>[4]</sup>

Une des principales limites de l'utilisation en clinique des AINS est leur risque de toxicité sur les muqueuses gastro-intestinales. La pathogénèse des effets secondaires induits par les AINS et survenant au niveau de la sphère gastro-duodénale haute a été attribuée à des effets locaux directs et indirects ainsi qu'à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.<sup>[12]</sup> La plupart des AINS sont des acides faibles. Ils sont ainsi capables de se dissocier sous forme ionisée ayant le potentiel de se concentrer dans les cellules épithéliales digestives par un processus de "piégeage ionique". L'accumulation des AINS dans les cellules épithéliales digestives dépend essentiellement de l'interaction entre le

caractère acide de l'AINS, défini par le  $pK_a$ , et le pH de la lumière digestive.<sup>[13]</sup> La nabumétone, prodrogue non-acide, serait moins susceptible de se dissocier et de se concentrer dans les cellules épithéliales, n'affecterait pas la phosphorylation oxydative de ces cellules et ainsi, n'aurait aucun effet agressif sur les muqueuses.<sup>[13]</sup> Des études récentes ont montré que la nabumétone inhibe la respiration cellulaire, la synthèse de l'ATP, et modifie le potentiel de membrane en présence de glutamate et de malate mais pas de succinate. L'oxydation de la nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) dans les sous-unités mitochondrielles a également été inhibée par la nabumétone. La nabumétone a inhibé la recapture de l' $O_2$  sur des cellules intactes et du tissu de cœur entier, exerçant une inhibition spécifique sur le premier site du cycle respiratoire.<sup>[14]</sup> Cependant, lors d'études endoscopiques à court terme, l'utilisation de la

nabumétone s'est avérée pratiquement sans risque par rapport à d'autres AINS. L'une de ces études a montré que, lors d'un essai sur 4 semaines comparant la nabumétone (1 g/jour) au naproxène (1 g/jour), 20 patients sur 22 (91%) sous nabumétone ne présentaient aucune lésion digestive par rapport à 18 sur 30 (60%) dans le groupe sous naproxène.<sup>[15]</sup> Une étude sur 12 semaines comparant la nabumétone (1 g/jour), l'ibuprofène (600mg 4 fois par jour) et l'ibuprofène (600mg 4 fois par jour) associé au misoprostol (200µg 4 fois par jour), n'a montré aucune différence significative quant à l'incidence d'ulcères dans le groupe sous nabumétone et celui sous ibuprofène/misoprostol [1 sur 58 (2%) et 0 sur 60 (0%)] et par rapport au traitement par ibuprofène seul plus agressif (8 sur 53 [15%]).<sup>[15]</sup> Des essais cliniques à grande échelle ayant comme critères d'évaluation des effets secondaires graves, ont également apprécié la sécurité d'emploi de la nabumétone par rapport à diverses stratégies de traitement par AINS. Ainsi, 3315 patients ont reçu 1 à 2g par jour de nabumétone pendant 12 semaines et les effets de ce traitement ont été comparés à ceux observés chez 861 patients recevant du naproxène (500 à 1500 mg/jour), de l'ibuprofène (1200 à 3200 mg/jour) ou du diclofénac (100 à 200 mg/jour).<sup>[16]</sup> Des effets secondaires à type de perforations, ulcères et saignements sont survenus chez 0,55% des patients sous naproxène, diclofénac et ibuprofène pour seulement 0,03% des patients sous nabumétone ( $p = 0,001$ ).<sup>[16]</sup> Bien que l'incidence relative des effets secondaires gastriques soit moindre avec la nabumétone, le risque de survenue d'hémorragies digestives doit faire maintenir une surveillance clinique comme avec tout traitement par AINS.<sup>[17]</sup>

En plus des effets toxiques sur la muqueuse gastrique, les AINS sont également susceptibles d'induire des lésions au niveau de l'intestin grêle et du côlon.<sup>[12]</sup> La pathogénèse de ces lésions dépend de multiples interactions entre la recirculation entéro-hépatique de ces molécules et leurs métabolites, la perméabilité épithéliale, l'infiltration neutrophile et la flore bactérienne.<sup>[12]</sup> L'absence d'excration biliaire de la nabumétone et de

son métabolite, le 6-MNA, permet d'éviter un deuxième passage entéro-hépatique. Cette caractéristique serait à l'origine des effets moindres de la nabumétone sur l'intestin.<sup>[18]</sup> L'évaluation de l'importance de l'inflammation intestinale, par le recueil sur 4 jours de l'excration fécale de leucocytes marqués à l'<sup>111</sup>In, a montré une inflammation moindre chez 13 patients traités au long cours par nabumétone que chez des patients recevant d'autres AINS (de 2,5 à 4,5%) et aucune différence significative avec 20 patients non traités et 21 sujets contrôles (respectivement  $1,1 \pm 0,4\%$  par rapport à  $0,6 \pm 0,3\%$  et  $0,5 \pm 0,2\%$ ).<sup>[19]</sup> Enfin, utilisant l'excration fécale de calprotectine comme marqueur de l'inflammation intestinale, sur 5 patients atteints d'affections rhumatismales chroniques traitées par la nabumétone, un seul a présenté un niveau élevé (16 mg/L) de calprotectine fécale [moyenne 7,0 mg/L (de 4,0 à 16,0)] par rapport à 48 sujets témoins ayant un niveau moyen de 2,0 mg/L (de 0,2 à 10,9).<sup>[20]</sup>

L'inhibition des prostaglandines "cytoprotectrices" par l'action d'une enzyme, la cyclo-oxygénase (COX), est actuellement considérée comme un facteur majeur intervenant dans la survenue des ulcères et des hémorragies digestives.<sup>[12]</sup> La COX-1 est une isoenzyme cellulaire constitutionnelle et ubiquitaire qui s'exprime dans de nombreux tissus et qui est responsable de la cytoprotection gastrique et de l'homéostasie vasculaire alors que l'isoforme COX-2 est inducible dans les tissus inflammatoires par l'action de divers stimuli et notamment les cytokines, l'endotoxine, les hormones, les facteurs de croissance et agents mitochondriens. Toutefois, dans certains tissus notamment au niveau du cerveau, la COX-2 est également constitutionnelle.<sup>[21]</sup> Une hypothèse a été avancée selon laquelle l'inhibition de la COX-1 réduirait la synthèse des composés cytoprotecteurs tels que les prostacyclines alors que l'inhibition de la COX-2 agirait sur l'inflammation et la prolifération cellulaire.<sup>[21]</sup> L'inhibition sélective de la cyclo-oxygénase par un AINS s'exprime par le rapport des valeurs  $IC_{50}$  de la COX-2 sur la COX-1. Un rapport inférieur à 1 indique une inhibition préférentielle

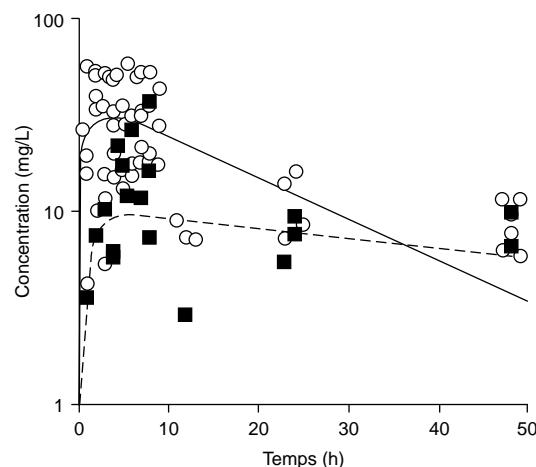
de la COX-2 alors qu'un rapport supérieur à 1 marque une inhibition plus forte de la COX-1. Les AINS ayant un rapport COX-2/COX-1 supérieur à 1 sont susceptibles de provoquer des effets indésirables au niveau gastro-intestinal car la concentration requise pour produire un effet bénéfique dépasse alors celle qui induit une toxicité gastro-intestinale. Il est probable que l'excellente tolérance de la nabumétone résulte de son inhibition préférentielle de la COX-2 par le 6-MNA. Plusieurs études *in vitro* ont confirmé un rapport COX-2/COX-1 de 0,14-0,67 pour le métabolite 6-MNA de la nabumétone.<sup>[21-23]</sup> L'inhibition préférentielle de la COX-2 par la nabumétone constituerait ainsi un avantage clinique par rapport aux autres AINS en terme d'efficacité et de sécurité d'emploi dans les affections rhumatismales chroniques.

## 2. Répartition synoviale et action sur le cartilage

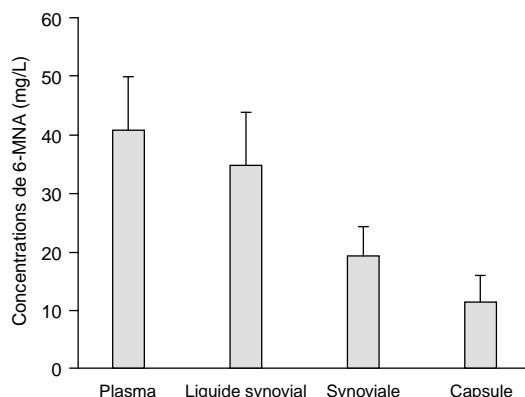
Le liquide synovial est vraisemblablement le premier site d'action des AINS chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ainsi, la concentration d'AINS dans le liquide synovial, dans lequel baigne le tissu synovial, aurait des conséquences cliniques et de nombreuses études se sont focalisées sur ce paramètre.<sup>[24]</sup> Il a été démontré que les AINS sont séquestrés de manière préférentielle dans le liquide synovial des articulations inflammatoires.<sup>[24]</sup> Il est probable que la forte liaison de nombreux AINS aux protéines plasmatiques (y compris le 6-MNA dont plus de 99% est lié aux protéines plasmatiques)<sup>[4]</sup> limite la vitesse de mouvement de ces molécules à travers la synoviale ralentissant ainsi leur entrée et leur sortie du liquide synovial. Ce ralentissement du flux des AINS à la sortie de la synoviale expliquerait en partie l'effet prolongé des AINS par rapport à ce que l'on pourrait attendre des concentrations plasmatiques seules.

L'administration d'une seule dose de 1g de nabumétone n'entraîne aucune concentration plasmatique décelable de nabumétone mais une relation directe et retardée entre les concentrations

plasmatiques et synoviales de 6-MNA a pu être montrée.<sup>[25,26]</sup> La concentration maximale de 6-MNA dans le liquide synovial est atteinte plus tard que celle observée dans le plasma. Par la suite, la concentration synoviale de 6-MNA diminue plus lentement que dans le plasma en rapport avec le flux lent de cette molécule quittant le compartiment synovial, la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) synoviale du 6-MNA étant estimée à environ 56 heures (fig. 2). Les concentrations maximales de 6-MNA dans le liquide synovial ont été de 36,9 mg/L, 8 heures après administration d'une dose unique de 1g de nabumétone chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose. Entre 4 et 12 heures après l'administration, aucune modification marquée n'a été constatée dans le rapport entre les concentrations de 6-MNA dans le liquide synovial et celui retrouvé dans le plasma.<sup>[25,26]</sup> Miehlke et al.<sup>[27]</sup> ont étudié les concentrations de 6-MNA dans le liquide synovial, la synoviale et la capsule articulaire chez 20 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde ou une gonarthrose en attente d'une intervention chirurgicale. Les sujets ont reçu une dose orale de 1g de nabumétone le matin pendant 4 jours consécutifs avant l'intervention. Des



**Fig. 2.** Simulations des concentrations de l'acide 6-méthoxy-2-naphthylacétique (6-MNA) dans le plasma et le liquide synovial. Courbes réalisées d'après Bourke et al.,<sup>[25]</sup> Freeman et al.<sup>[26]</sup> et Miehlke et al.<sup>[27]</sup> Concentrations plasmatiques : ligne continue et ronds. Concentrations dans le liquide synovial : ligne pointillée et carrés. La demi-vie du 6-MNA est estimée à 56 heures.



**Fig. 3.** Déviation moyenne et standard exprimées sous forme de barres d'erreur des concentrations de l'acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6-MNA) dans le plasma et dans le tissu synovial, calculées à l'état d'équilibre (d'après Miehke et al.<sup>[27]</sup>).

échantillons de la synoviale ont été prélevés lors de l'intervention. Bien que les prélèvements de liquide synovial soient plus fréquemment effectués dans le cadre de la recherche pharmacocinétique, il est néanmoins largement admis que le tissu synovial reste le site d'action préférentiel des AINS.<sup>[24]</sup> Après 4 jours de traitement par la nabumétone, et à l'approche de l'état d'équilibre, les concentrations moyennes de nabumétone dans le plasma et dans le liquide synovial se sont avérées identiques à  $21 \pm 20$  mg/L. La concentration de 6-MNA a été de  $40,8 \pm 9,0$  mg/L dans le plasma, de  $34,8 \pm 9,0$  mg/L dans le liquide synovial, de  $19,3 \pm 4,9$  µg/g dans la synoviale et de  $11,4 \pm 4,41$  µg/g dans la capsule articulaire (fig. 3).<sup>[27]</sup>

Certains AINS, malgré leur efficacité dans le traitement de l'inflammation, pourraient avoir un effet délétère sur le cartilage articulaire provoquant à terme une perte de la matrice et favorisant la survenue de lésions mécaniques. Des études *in vitro* ont montré que certains AINS inhibent la synthèse du collagène du cartilage.<sup>[28]</sup> Lors d'un essai pilote *in vitro*, la nabumétone n'a montré aucun effet sur le métabolisme du collagène ce qui suggère que cette molécule pourrait n'exercer aucun effet néfaste sur le cartilage.<sup>[29]</sup> Des études complémentaires doivent tout de même être réalisées pour

évaluer l'effet chondroprotecteur relatif des AINS en clinique.

### 3. Propriétés pharmacodynamiques, anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques

Le métabolite actif de la nabumétone (6-MNA) possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires qui sont la conséquence de son inhibition préférentielle de la COX-2 et de la réduction de la synthèse des prostaglandines qui en résulte.<sup>[3,4]</sup> Lors des essais cliniques contrôlés à grande échelle, ainsi que dans les études de pharmacovigilance, les doses thérapeutiques de nabumétone se sont avérées aussi efficaces que celles des autres AINS couramment utilisés dans le traitement à court terme de la douleur et dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la spondylarthrite ankylosante, les rhumatismes abarticulaires, le syndrome polyalgique idiopathique diffus et les traumatismes des tissus mous.<sup>[30-32]</sup> A ce jour, les seules indications de la nabumétone en France sont la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose.

Il existe très peu d'informations concernant les propriétés antipyrétiques de la nabumétone. Toutefois, un effet antipyrétique marqué a été observé à la fois chez l'animal<sup>[2]</sup> et dans le cadre d'une étude clinique chez l'homme.<sup>[2]</sup>

### 4. Effets sur le rein

Les prostacyclines rénales, parmi lesquels la PGE<sub>2</sub>, assurent une protection du rein. Cet effet est clairement mis en évidence par les effets nocifs résultant de l'inhibition chronique de la cyclooxygénase.<sup>[33]</sup> De nombreux patients souffrant d'affections rhumatismales peuvent présenter un certain degré d'insuffisance rénale, notamment les sujets âgés ayant une fonction rénale altérée qui ont un risque particulièrement élevé de développer une insuffisance rénale et une hypertension induites par les AINS.<sup>[33]</sup> De plus, les AINS, y compris la nabumétone, ont la capacité potentielle d'induire une néphropathie.<sup>[34]</sup> Lors des essais cliniques contrôlés, ouverts, réalisés en double-aveugle chez

plusieurs centaines de patients, une altération de la fonction rénale n'a été observée que chez moins de 1% des sujets traités par la nabumétone et ce, indépendamment du sexe et de l'âge du patient. Par ailleurs, que la fonction rénale soit normale ou altérée, la nabumétone à doses uniques ou itératives, n'a produit aucune modification cliniquement significative des marqueurs de la fonction rénale tels que la clairance de la créatinine, la créatininémie, le taux de filtration glomérulaire, le flux sanguin rénal ou l'élimination urinaire des prostaglandines.<sup>[35-39]</sup>

Une meilleure connaissance des effets d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'un médicament peut s'avérer très utile pour le choix du traitement le mieux adapté chez les sujets présentant des altérations organiques. L'action d'un médicament peut être modifiée de différentes manières par une insuffisance rénale et notamment par une réduction de l'élimination rénale des molécules et de leurs métabolites. L'insuffisance rénale peut également affecter l'absorption, la distribution et la biotransformation de certains médicaments. Une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire chez les insuffisants rénaux si la clairance du médicament est modifiée.

Après administration orale d'une dose unique de 1g de nabumétone chez 6 sujets âgés, insuffisants rénaux modérés, présentant une polyarthrite rhumatoïde, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) moyenne du 6-MNA a été de 39 mg/L, atteinte en 6,3 heures, la  $t_{1/2}$  d'élimination de 24,8 heures et la clairance totale de 0,42 L/heure. Ces résultats sont comparables aux données concernant la cinétique du 6-MNA chez des volontaires sains.<sup>[40]</sup> Lorsque 1g de nabumétone a été administré chez des patients âgés atteints d'arthrose, la  $t_{1/2}$  et l'aire sous la courbe (ASC) du 6-MNA ont été corrélées avec le taux d'urée sanguine montrant ainsi un risque d'allongement de la  $t_{1/2}$  chez l'insuffisant rénal.<sup>[41]</sup> Toutefois, cette observation n'a pas été confirmée par une autre étude qui a évalué l'action du 6-MNA après administration orale d'une dose unique de 1g de nabumétone chez des sujets présentant une insuffisance rénale plus

ou moins avancée.<sup>[42]</sup> Dans cette étude, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les trois groupes quant aux paramètres de  $C_{max}$ , ASC et  $t_{1/2}$  du 6-MNA et l'élimination par voie urinaire des métabolites. Chez l'insuffisant rénal modéré, l'élimination urinaire moyenne du 6-MNA a eu tendance à être plus faible (33% par rapport à 44%) et la  $t_{1/2}$  plus longue (39 heures par rapport à 21 heures) mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs et n'ont aucune implication clinique.<sup>[42]</sup> Lors d'une autre étude, l'administration de doses itératives de nabumétone chez des patients insuffisants rénaux, parmi lesquels certains étaient sous dialyse, a été observée après 15 jours consécutifs d'un traitement de 1g par jour de nabumétone. Les données pharmacocinétiques ont été évaluées à J1 et J15.<sup>[4]</sup> Le volume de distribution et la  $t_{1/2}$  d'élimination du 6-MNA ont augmenté et le taux d'absorption de la nabumétone a diminué de façon significative avec la baisse de la fonction rénale. L'administration de doses répétées n'a pas eu d'effet sur ces paramètres. Toutefois, à l'état d'équilibre, l'ASC du 6-MNA a été significativement plus faible chez les patients insuffisants rénaux et ce, peut-être du fait d'une liaison aux protéines non linéaire<sup>[4]</sup> et de l'augmentation de 66% de la clairance apparente. Il existe des données contradictoires dans la littérature concernant la cinétique de la nabumétone dans l'insuffisance rénale et de plus amples études sont encore nécessaires.

## 5. Effets cardiovasculaires

Les AINS tels que l'aspirine, sont utilisés comme traitement prophylactique anti-thrombotique en prévention de l'infarctus du myocarde (IDM) et de l'accident vasculaire cérébral de même que chez les patients ayant subi un IDM ou souffrant d'angor. Leurs propriétés anti-thrombotiques sont liées à leur capacité à inhiber la synthèse du thromboxane en inhibant la COX-1 dans les plaquettes.<sup>[43]</sup> De ce fait, les inhibiteurs sélectifs, spécifiques ou préférentiels de la COX-2 ne présentent pas forcément un intérêt en tant qu'agents anti-thrombotiques dans le cadre de la prévention

de l'IDM ou de l'accident vasculaire cérébral. Cependant, bien que la nabumétone soit un inhibiteur préférentiel de la COX-2, il est intéressant de noter que le métabolite 6-MNA s'est révélé efficace dans l'inhibition *in vitro* de l'agrégation plaquettaire et dans l'inhibition dose-dépendante de la synthèse du thromboxane plaquettaire induite par la COX-1.<sup>[6,44]</sup> Il s'agit cependant d'un effet beaucoup plus faible que celui obtenu avec l'indométacine et le naproxène.<sup>[45]</sup> On peut donc s'interroger sur l'intérêt de la nabumétone en pathologie cardiovasculaire et ceci d'autant que plusieurs études cliniques ont montré que cette molécule n'a que peu ou pas d'effet sur l'hémostase et l'agrégation plaquettaire.<sup>[46-48]</sup>

L'utilisation des AINS chez les patients sous traitement par un anticoagulant oral est généralement contre-indiquée car certaines interactions peuvent aggraver le risque hémorragique. Toutefois, les données cliniques actuellement disponibles semblent indiquer que la nabumétone ne modifie pas le temps de saignement.<sup>[49]</sup> Lorsque un traitement anti-inflammatoire est indiqué chez des patients traités par un anticoagulant oral et notamment la warfarine, il ne doit être prescrit qu'après avoir pris en compte tous les risques potentiels.

## 6. Conclusion

La nabumétone est dotée de plusieurs propriétés chimiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques. Des données cliniques en matière de toxicité digestive comparative permettent de penser que cette prodrogue non-acide et sans excrétion biliaire aurait une moindre propension à se dissocier et à se concentrer dans les cellules épithéliales gastriques. La  $t_{1/2}$  du métabolite actif de la nabumétone au niveau du plasma et du liquide synovial permet de couvrir le nycthémère. De plus, la nabumétone possède des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyriétiques comparables à celles des AINS les plus couramment utilisés. Le profil de tolérance de la nabumétone au niveau du rein et du cartilage est bonne. L'originalité des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la nabumétone en fait un

traitement de choix dans l'arsenal thérapeutique actuellement utilisé dans les affections rhumatismales. Le faible rapport COX-2/COX-1 de la nabumétone comparé à celui d'autres AINS non sélectifs pourrait lui conférer des avantages cliniques en terme de tolérance.

## Références

1. Heller CA, Ingelfinger JA, Goldman P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: analyzing the scores. *Pharmacotherapy* 1985; 5: 30-8
2. Walker JS, Sheather-Reid RB, Carmody JJ, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: support for the concept of 'responders' and 'non-responders'. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1944-51
3. Friedel HA, Todd PA. Nabumetone: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drugs* 1988; 35 (5): 504-24
4. Friedel HA, Langtry HD, Buckley MM. Nabumetone: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases. *Drugs* 1993; 45: 131-6
5. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of nabumetone. The dawn of selective cyclo-oxygenase-2 inhibition? *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 403-16
6. Jeremy JY, Mikhailidis DP, Barradas MA. The effect of nabumetone and its principal active metabolite on *in vitro* human gastric mucosal prostanoïd synthesis and platelet function. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 116-9
7. Haddock RE, Jeffery DJ, Lloyd JA, et al. Metabolism of nabumetone (BRL 14777) by various species including man. *Xenobiotica* 1984; 14: 327-37
8. Goudie AC, Gaster LM, Lake AW, et al. 4-(6-methoxy-2-naphthyl)butan-2-one and related analogues, a novel structural class of antiinflammatory compounds. *J Med Chem* 1978; 21: 1260-4
9. Nandi KL, Corless D, Undre NA. A study of the pharmacokinetics, effectiveness, and tolerance of nabumetone, a novel anti-inflammatory drug, in elderly patients. *Roy Soc Med Int Sym Ser* 1985; 69: 163-72
10. Torre D, Sampietro C, Maggioli F. Blood and tissue fluid levels of a new non-steroidal anti-inflammatory preparation of nabumetone. *J Int Med Res* 1987; 15: 368-73
11. Mangan FR, Flack JD, Jackson D. Preclinical overview of nabumetone: pharmacology, bioavailability, metabolism and toxicology. *Am J Med* 1987; 83 Suppl. 4B: 6-10
12. Davies NM, Wallace JL. Non-steroidal antiinflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: new insights into an old problem. *J Gastroenterol* 1997; 32: 127-33
13. Blower P. The science - equivalent efficacy and diminished risk. *Eur J Rheum Inflamm* 1991; 11: 37-57
14. Moreno-Sánchez R, Bravo C, Vasquez C, et al. Inhibition and uncoupling of oxidative phosphorylation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: study in mitochondria, submitochondrial particles, cells, and whole heart. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 743-52
15. Bianchi Porra G, Montrone F, Petrillo M, et al. Gastroduodenal tolerability of nabumetone versus naproxen in the treatment of rheumatic patients. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1485-8
16. 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
17. Voss GD. GI bleeding associated with nabumetone. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 2506-8
  18. Brett MA, Buscher G, Ellrich E, et al. Nabumetone: evidence for the lack of enterohepatic circulation of the active metabolite 6-MNA in humans [short communication]. *Drugs* 1990; 40 Suppl. 5: 67-70
  19. Sighorsson G, Tibble J, Hayllar J, et al. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. *Gut* 1998; 43: 506-11
  20. Tibble JA, Sighorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999; 45: 362-6
  21. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993; 268: 6610-4
  22. Laneuville O, Breuer DK, Dewitt DL, et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 927-34
  23. Riendeau D, Percival MD, Boyce S, et al. Biochemical and pharmacological profile of a tetrasubstituted furanone as a highly selective COX-2 inhibitor. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 105-17
  24. Day RO, McLachlan AJ, Graham GG, et al. Pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36 (3): 191-210
  25. Bourke B, Undre NA, Thawley AR. An investigation into the penetration of nabumetone and its metabolites into synovial fluid in patients with rheumatoid arthritis. *Roy Soc Med Int Sym Ser* 1985; 69: 31-5
  26. Freeman AM, Undre NA, Thawley AR, et al. Plasma and synovial fluid concentrations of nabumetone and BRL 10720 in patients given nabumetone. *Roy Soc Med Int Sym Ser* 1984; 69: 40-2
  27. Miehlke RK, Schneider S, Sorgel F, et al. Penetration of the active metabolite of nabumetone into synovial fluid and adherent tissue of patients undergoing knee joint surgery. *Drugs* 1990; 40 Suppl. 5: 57-61
  28. Dingle JT. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol* 1999; 58: 125-9
  29. Giordano N, Senesi M, Battisti E, et al. Tolerability of nabumetone: a pilot in vitro study showing absence of injury to articular cartilage. *Int J Tissue React* 1996; 18: 105-8
  30. Jenner PN, Johnson ES. Review of the experience with nabumetone in clinical trials outside of the United States. *Am J Med* 1987; 83 (4B): 110-4
  31. Movilia P, Restelli L, Miriano F, et al. Analgesic activity of nabumetone in postoperative pain [short communication]. *Drugs* 1990; 40 Suppl. 5: 71-4
  32. Coaccioli S, Allegra A, Di Cato L, et al. Clinical efficacy and tolerance of nabumetone in articular and non-articular rheumatic disorders: personal experience during 12 weeks of treatment. *Panminerva Med* 1998; 40: 110-5
  33. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106: 13S-24
  34. Blackwell E, Loughlin K, Dumler F, et al. Nabumetone-associated interstitial nephritis. *Pharmacother* 1995; 15: 669-72
  35. Arnoff GR. Therapeutic implications associated with renal studies of nabumetone. *J Rheumatol* 1992; Suppl. 36: 25-31
  36. Cangiano JL, Figueiroa J, Palmer R. Renal hemodynamic effects of nabumetone, sulindac, and placebo in patients with osteoarthritis. *Clin Ther* 1999; 21: 503-12
  37. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, et al. Comparative effects of nabumetone, sulindac, and ibuprofen on renal function. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-44
  38. Giannessi D, Lazzarini G, Filippini P, et al. Effects of nabumetone, a new non-steroidal anti-inflammatory drug, on urinary prostaglandin excretion in man. *Pharmacol Res* 1993; 28: 229-41
  39. Freed MI, Audet PR, Zariffa N, et al. Comparative effects of nabumetone, sulindac, and indomethacin on urinary prostaglandin excretion and platelet function in volunteers. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1098-108
  40. Brier ME, Aronoff GR. Multiple dose kinetics of nabumetone in renal impairment. *Clin Res* 1990; 38: 520A
  41. Hamdy RC, Price JD, Undre NA. The pharmacokinetics of nabumetone in elderly patients. *Roy Soc Med Int Sym Ser* 1985; 69: 173-9
  42. Boelaert JR, Jonnaert HA, Daneels RF, et al. Nabumetone pharmacokinetics in patients with varying degrees of renal impairment. *Am J Med* 1987; 83 (4B): 107-9
  43. Schror K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 349-56
  44. Grossman CJ, Wiseman J, Lucas FS, et al. Inhibition of constitutive and inducible cyclooxygenase activity in human platelets and mononuclear cells by NSAIDS and COX 2 inhibitors. *Inflamm Res* 1995; 44: 253-7
  45. Cipollone F, Ganci A, Panara MR, et al. Effects of nabumetone on prostanoid biosynthesis in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 335-451
  46. Schnitzer TJ, Donahue JR, Toomey EP, et al. Effect of nabumetone on hemostasis during arthroscopic knee surgery. *Clin Ther* 1998; 20: 110-24
  47. Knijff-Dutmer EA, Martens A, vd Laar MA. Effects of nabumetone compared with naproxen on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 257-9
  48. al Balla S, al Momen Ak, al Arfaj H, et al. Interaction between nabumetone – a new non-steroidal anti-inflammatory drug – and the haemostatic system ex vivo. *Haemostasis* 1990; 20: 270-5
  49. Pardo A, Garcia-Losa M, Fernandez-Pavon A, et al. A placebo-controlled study of interaction between nabumetone and acenocoumarol. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 441-4

Correspondance et offprints : Dr Neal M. Davies, The University of Sydney, Faculty of Pharmacy, Sydney, NSW, Australia 2006.

E-mail: ndavies@pharm.usyd.edu.au