

GAMBARAN® : « un AINS non seulement efficace mais sûr » ?

Une efficacité égale ou inférieure à celle d'autres AINS, une sécurité discutable et mal évaluée

P. Chevalier, médecin généraliste

La firme Meda Pharma clame pour sa présentation de nabumétone (Gambaran®) : « un AINS non seulement efficace mais sûr dans le traitement chronique de l'arthrose ».

Un chant de sirène ?

La nabumétone est un anti-inflammatoire non stéroïdien, commercialisé depuis les années 1990, mais arrivé sur le marché belge et remboursé depuis 5 ans environ. Son remboursement a été acquis à la suite d'une erreur administrative de non respect des délais pour une notification de décision. Ce médicament faisait partie d'un lot d'AINS proposés comme plus spécifiques des COX-2 avant l'avènement des sélectifs des COX-2 (les COXIBs comme le rofécoxib, célécoxib, et autre étoricoxib), tous médicaments promotionnés individuellement comme médicament anti-inflammatoire ne « bousillant pas l'estomac ».

La liste des indications

La nabumétone fut initialement commercialisée sous le nom de Relifex® en Belgique avec un éventail d'indications aussi large que non fondé : traitement symptomatique :

- des poussées d'arthrite rhumatoïde
- de l'arthrose
- des affections péri-articulaires telles que :
 - bursite
 - tendinite
 - synovite et ténosynovite
 - périarthrite scapulo-humérale
- des entorses et des élongations ligamenteuses
- des contusions d'origine sportive.

Les preuves d'efficacité

En fait, l'efficacité de la nabumétone n'est pas étayée (pas d'étude de méthodologie correcte) dans la majorité des indications sus-mentionnées.

Pour le traitement (symptomatique) de l'arthrose ou de l'arthrite rhumatoïde, si la nabumétone se montre plus efficace qu'un placebo, elle est de même efficacité que le rofécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, le piroxicam, ceci dans différentes études comparatives mais en majorité de faible qualité méthodologique. Deux études montrent une plus grande efficacité du rofécoxib dans le traitement de la gonarthrose. Une étude montre une efficacité initiale (à 4 mois) plus importante pour le diclofénac, le méloxicam et le célécoxib versus nabumétone dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Deux études montrent une efficacité plus rapide du rofécoxib dans l'arthrite rhumatoïde ou la gonarthrose. (BELLAMY 1995, BRINKER 2004, MORGAN 1993)

Les effets indésirables

La nabumétone provoque moins d'ulcères à l'endoscopie que l'ibuprofène, mais le nombre d'événements enregistrés est très faible; la pertinence clinique de ce critère ulcère à l'endoscopie est très incertaine (VAN DRIEL 2003).

Une revue systématique et continue de la littérature (ARONSON 2006) mentionne :

« Des effets indésirables ont été signalés chez 18% des patients et des arrêts de traitement chez 10% en raison d'effets indésirables dans une étude incluant 2000 patients: 13% de diarrhées, douleurs abdominales 9,9%, dyspepsie 9,3%, nausées 7,8%, flatulences 4,7% ; dix ulcères ont été observés. Egalement mentionnés : réactions du système nerveux, éruptions cutanées, œdème, troubles oculaires non spécifiés, troubles hépatiques.

Une étude de surveillance post-commercialisation sur 10.800 patients (JENNER 1990) atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose, suivis durant 12 mois, a rapporté que 12% des patients ont arrêté le médicament en raison d'événements indésirables ; 11 événements graves ont été attribués à la nabumétone, dont 7 gastro-intestinaux hémorragiques. Sur 60.148 patients traités par la nabumétone dans des études à long terme, l'incidence cumulative de perforations cliniquement détectées, d'ulcères et de saignements a été de 0,1% sur 3 mois, et l'incidence sur 6 mois de 0,2%.

Des résultats préliminaires d'une étude à long terme (ROTH 1989) chez les patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde montrent que la nabumétone est moins gastrotoxique que le naproxène ; il est cependant possible que la dose administrée ait été plus faible qu'une dose avec efficacité optimale.

Un traitement concomitant avec de la warfarine et un AINS est à administrer avec précaution, en raison du risque accru de saignements. Chez un homme âgé de 72 ans, l'utilisation concomitante de nabumétone et de warfarine a augmenté l'INR. Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces deux médicaments sont co-administrés. »

Un risque de pneumonie interstitielle a été rapporté (GEBU 1999).

Très important également, le risque thrombotique artériel observé avec les AINS ; aucune donnée n'est cependant disponible pour la nabumétone. Le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, groupe de travail au sein de l'Agence Européenne du Médicament) précise : « for all other non-selective NSAIDs, [NDLR autres que diclofenac, ibuprofène, naproxène] there were insufficient data to conclude whether thrombotic risk was present » (EMA 2006. Il ne s'agit donc pas d'une preuve d'absence de risque mais d'une insuffisance de données pour conclure à une absence de risque ou à un risque thrombotique.

Précautions

Le Résumé des Caractéristiques du Produit précise: « les patients âgés souffrant d'ostéoarthrite, présentent une élimination moindre et des concentrations plasmatiques plus élevées que celles observées chez de jeunes volontaires. L'état rhumatismal exerce également une influence sur ces concentrations plasmatiques en 6MNA car les patients présentant une pathologie plus active et des concentrations sériques d'albumine plus basses montrent une aire sous la courbe (concentration x durée d'action) en fonction du temps moins grande...Il en résulte qu'un ajustement de la posologie doit être fait chez la personne âgée, chez les patients souffrant de pathologies rhumatismales mais pas chez les patients présentant une déficience rénale légère à sévère ».

Ce sont ces personnes âgées « qui courent un risque plus important de développer des effets indésirables graves » comme le rappelle la notice.

Conclusion

La revue Prescrire estimait en 1999 (LRP 1999) que la nabumétone ne présentait pas d'avantage versus autres AINS.

Le récent guide de pratique de NICE concernant l'arthrose (NICE 2008) ne cite pas la nabumétone.

La promotion de cet anti-inflammatoire est incorrecte et correspond aux chants des sirènes aquatiques pour attirer les patients souffrant d'arthrose qui n'entendent pas les sirènes d'alarme des risques encourus avec ce médicament.

Références

Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. The international encyclopaedia of adverse drug reactions and interactions. 15th edition, 2006

Bellamy N et al. A multicenter study of nabumetone and diclofenac SR in patients with osteoarthritis. J Rheumatol 1995;22:915-20.

Brinker A et al. Spontaneous reports of hypertension leading to hospitalisation in association with rofecoxib, celecoxib, nabumetone and oxaprozin. *Drugs Aging* 2004;21:480-4\$

EMA

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500054342.pdf
(consulté le 6 novembre 2010).

GEBU. Interstitiële pneumonitis tijdens gebruik van nabumeton. *GEBU* 1999;33(9):100.

Jenner PN. A 12-month postmarketing surveillance study of nabumetone. A preliminary report. *Drugs* 1990;40(Suppl5):80-6.

LRP. Nabumétone ; un AINS sans originalité. *Revue Prescrire* 1999;19(200):729-32):

Morgan GJ et al. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Amer J Med* 1993;95:2A-19S – 2A-27S*

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008*

Roth SH. New understandings of NSAID gastropathy. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989 ;78 :24-9.

van Driel M.; Chevalier P.; Janssens I. AINS Cox 2 sélectifs: évaluation après cinq ans. *MinervaF* 2003 2(9):148-51.