

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



**PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE
DES HÉMORRAGIES DIGESTIVES ASSOCIÉES
AUX ANTI-INFLAMMATOIRES
NON STÉROÏDIENS**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur Ouazzani Touhami Nawal
née le 18 Mars 1976 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : HEPATO-GASTROENTÉROLOGIE

Sous la direction de :
Professeur IBRAHIMI SIDI ADIL

Juillet 2010



REMERCIEMENT

C'est avec une grande émotion et un profond respect que j'ai l'honneur aujourd'hui d'écrire ce modeste mot afin de rendre hommage à mon Maître Monsieur le Professeur A. Ibrahim qui a guidé mes premiers pas dans l'apprentissage de l'Hépatogastroentérologie. Tout au long de cette formation, j'étais impressionnée par ses qualités humaines et ses compétences professionnelles. Je tiens à le remercier d'avoir veillé au bon déroulement de ma formation et je souhaite être digne de la confiance qu'il me témoigne.

Je remercie mon maître monsieur le Professeur M. EL Abkari pour ses conseils et son soutien pour améliorer mes compétences pratiques et théoriques. A ses côtés, j'ai largement profité de son savoir scientifique et de son expérience.

Je remercie mon maître monsieur le Professeur D. Benajeh pour ses précieux conseils, sa rigueur et son esprit scientifique.

Je remercie également mes maîtres les Professeurs N. Aqodad, I. Mellouki et M. El Yousfi pour leurs conseils et leur aide.

Pour tous nos enseignants à qui nous devons beaucoup et qui continueront certainement à illuminer mon chemin, j'espère être à la hauteur de la confiance qu'ils ont bien voulu placer en moi.

Et c'est pourquoi je vous resterai, chers maîtres, à jamais reconnaissante, sincèrement respectueuse et toujours disciple dévouée....

« Celui qui fut ton maître pour un jour doit être considéré comme ton père pour toujours ».

PLAN

INTRODUCTION	7
MATERIELS ET METHODES	9
RESULTATS	15
DISCUSSION	31
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	48
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	50

Introduction:

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les médicaments les plus prescrits et utilisés dans le monde. Néanmoins, la fréquence des complications qui leur sont liées, notamment l'hémorragie digestive haute (HDH), constitue une source de morbidité et de mortalité élevées.

Le but de notre travail est d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, endoscopiques, évolutives et pronostiques des HDH associées aux AINS.

Malades et méthodes:

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique, d'abord rétrospective (Janvier 2001-Octobre 2006) puis prospective (Novembre 2006-Mars 2010) incluant tous les patients adultes admis pour HDH, ayant pour antécédents la prise d'AINS incluant l'aspirine et bénéficié d'une endoscopie digestive haute.

Résultats:

Sur la période d'étude, étaient admis 1519 patients pour HDH dont 225 (14,8%) avaient pour antécédent la prise d'AINS. L'âge moyen était de $49,7 \pm 19,4$ ans avec une médiane de 48 ans [16 à 100 ans]. Soixante trois virgule six pourcent des patients (N=143) étaient d'âge inférieur à 60 ans. Une prédominance masculine était nette (76%). Des antécédents d'ulcère gastro-duodéal connue et de comorbidité étaient notés dans 9 et 33,7% des cas, d'association médicamenteuse (corticoïdes (2,7%), anticoagulants (2,2%), AINS (4%)) dans 9,9% des cas et de fortes doses d'AINS dans 47,8% des cas. Les AINS incriminés étaient l'aspirine (61,8%) et les AINS non sélectifs (14,2%). L'hémorragie était grave dans 14,2% des cas. Les lésions endoscopiques spécifiques étaient un ulcère bulbaire (52,9%), un ulcère gastrique

(20,4%) et une gastro-duodénite érosive (18,2%).

Un traitement médical était institué chez tous les malades, associé à une hémostase endoscopique dans 5,3% des cas et chirurgicale dans 1,3% des cas. Une récurrence hémorragique précoce et un décès étaient notés dans 6,2% et 5,3% des cas. La récurrence était significativement liée à la prise aiguë ($p \leq 0,01$), aux doses fortes d'AINS ($p \leq 0,04$), l'association aux anticoagulants ($p \leq 0,05$) et à la gravité de l'hémorragie ($p \leq 0,01$). Quant à la mortalité, celle-ci était significativement liée à l'âge ≥ 60 ans ($p \leq 0,01$), au tabagisme chronique ($p \leq 0,05$), à la prise d'anticoagulants ($p \leq 0,01$) et la gravité de l'hémorragie ($p \leq 0,01$).

Conclusion:

L'HDH associée aux AINS est fréquente touchant surtout l'adulte jeune de sexe masculin. Elle est grave dans 14% des cas mettant en jeu le pronostic vital avec une mortalité de 5,3%. D'où l'intérêt d'une bonne stratégie de prévention chez les sujets à risque.

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont incontestablement parmi les médicaments les plus prescrits et utilisés dans le monde, du fait de leur efficacité thérapeutique dans de multiples indications, en particulier en cardiologie et en rhumatologie. Aux Etats-Unis, on estime que 10 à 20 % des personnes de plus de soixante-cinq ans sont traitées par AINS (1, 2), correspondant à plus de 110 millions de prescriptions par an auxquelles il faut ajouter l'auto-médication (3). Au Maroc, le marché des AINS est important: seize millions d'unités sont vendues chaque année, ce qui les place au 7ème rang (4). Néanmoins, la fréquence et la gravité des complications qui leur sont liées, notamment l'hémorragie digestive haute (HDH), constitue une source de morbidité et de mortalité élevées (5,6).

Ce qui a motivé la mise en route de stratégies de prévention chez les groupes à risque en vue du contrôle des récurrences ulcéreuses et hémorragiques. De plus, de nouvelles molécules d'AINS présentant une inhibition plus sélective de l'enzyme cyclooxygénase 2 (Cox 2) ont été synthétisées dans le but de réduire, en partie, la toxicité digestive de ces médicaments. Au Maroc, nous disposons de peu de données sur le profil épidémiologique des HDH associées aux AINS. L'objectif de notre travail est d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, endoscopiques, évolutives et pronostiques des HDH associées aux AINS.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique: d'abord rétrospective (Janvier 2001-Octobre 2006) puis prospective (Novembre 2006-Mars 2010) sur une période de 10 ans et menée au sein du service d'Hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Hassan II de Fès.

A. Critères d'inclusion:

Etaient inclus tous les patients d'âge ≥ 16 ans admis pour HDH (hématémèse et/ou melena et/ou rectorragies massives), ayant pour antécédents la prise d'AINS incluant l'aspirine et bénéficié d'une endoscopie digestive haute. La prise était soit selon un mode aigu dans le mois précédant l'hémorragie soit selon un mode chronique d'une durée supérieure ou égale à 1 mois.

B. Critères d'exclusion:

Etaient exclus tous les patients d'âge inférieur à seize ans, dont la prise médicamenteuse était non précisée et dont la fibroscopie oeso-gastroduodénale avait objectivé une pathologie tumorale.

C. Modalités de l'étude:

Durant la période d'étude, on avait recueilli rétrospectivement puis prospectivement pour tous les patients inclus, grâce à une fiche d'exploitation préétablie (FIGURE 1), les données suivantes:

ü Les caractéristiques démographiques

ü Les caractéristiques cliniques:

Ø Les antécédents : Les douleurs épigastriques, les antécédents d'intoxication alcoolo-tabagique, d'ulcère gastroduodénal connu

compliqué (d'hémorragie et/ou de perforation) ou non, de comorbidité (insuffisance cardiaque, coronaropathie, bronchopneumopathie chronique obstructive, cirrhose, insuffisance rénale), de maladies rhumatismales, d'association médicamenteuse (autres AINS, corticoïdes, anticoagulants), la prise d'AINS dont a été précisé le type, le mode de prise aigue ou chronique, la voie d'administration, la posologie (dose faible à modérée ou dose forte) et l'indication de la prise. La prise aigue est définie par une ou plusieurs prises dans un délai maximal d'un mois et la prise chronique par une prise quotidienne d'une durée supérieure à un mois.

La dose forte dépend du type d'AINS utilisé (TABLEAU 1) définie par une dose supérieure à :

- 100mg/jour pour le Diclofénac
- 1500mg/jour pour l'Ibuprofène
- 750mg/jour pour le Naproxène
- 20mg/jour pour les Piroxicams
- 75mg/jour pour l'Indométacine
- 330mg/jour pour l'aspirine

Ø Le statut *Helicobacter Pylori* n'a pas été précisé, étant donné que nous ne disposions pas au départ des moyens diagnostiques.

Ø Le mode de révélation de l'hémorragie

Ø La présence d'une instabilité hémodynamique initiale définie par une fréquence cardiaque >100/min et une pression artérielle systolique <100 mm Hg ou chute >50mm Hg.

ü Les données des examens biologiques: L'hémogramme et notamment l'hémoglobine initiale sur les prélèvements sanguins réalisés à l'admission

TABLEAU 1 : Définition des doses d'AINS selon le type d'AINS

Dosage (mg/dl)	Dose Faible à modéré	Dose forte
Diclofénac	≤100	>100
Ibuprofène	≤1500	>1500
Naproxène	≤750	>750
Piroxicams	≤20	>20
Indométacine	≤75	>75
Aspirine	≤330	<330

- ü Le recours ou non à une transfusion et le nombre total de culots globulaires transfusés
- ü La sévérité de l'hémorragie appréciée par la nécessité d'une transfusion par un nombre total de culots globulaires supérieur à 3 unités
- ü Le délai de l'endoscopie par rapport à l'épisode hémorragique initial
- ü Les résultats de l'endoscopie oeso-gastroduodénale, puis plus particulièrement les lésions endoscopiques spécifiques aux AINS, à savoir des ulcérations et/ou un ulcère gastroduodénales dont la stadification de Forrest était précisée.
- ü Le traitement initial de ces lésions spécifiques aux AINS, à savoir médical à base :
 - d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à dose pleine (Oméprazole : 20mg/j) ou à forte dose (Oméprazol :80mg/j) selon la présence d'ulcérations ou d'ulcère gastroduodénal et la stadification de Forrest

- ou d'un anti-H2 (Cimétidine : 200mg/6H) qui était instauré dans tous les cas, associé éventuellement à une hémostase endoscopique et/ou chirurgicale.

ü La date de réalimentation qui dépendait essentiellement de la sévérité de l'hémorragie et du stade de Forrest de l'ulcère à l'origine du saignement.

ü L'évolution marquée par un arrêt de l'hémorragie, une persistance de l'hémorragie, une récurrence hémorragique, voire un décès : évaluée par une surveillance clinico-biologique prise en compte pendant les 3 à 5 jours suivant l'endoscopie d'inclusion. A été précisé la récurrence hémorragique précoce survenue dans les 3 à 5 jours. La récurrence à 1 mois n'a pas été évaluée.

La récurrence hémorragique était définie par la présence d'un des éléments suivants :

- Ø Survenue d'une nouvelle hématomèse ou d'un melaena après une selle normale
- Ø Extériorisation d'un melaena associé à des modifications hémodynamiques (fréquence cardiaque > 100/min et pression artérielle systolique < 100 mm Hg)
- Ø Persistance de mélénas avec nécessité de transfusions sanguines pour maintenir un hématokrite supérieur à 30%.
- Ø Extériorisation de melaenas associée à une chute de l'hémoglobine de plus de deux points en 24 heures.
- Ø Anomalies hémodynamiques isolées (pression artérielle systolique < 100 mm Hg ou chute > 50 mm Hg)

D. Analyse statistique :

Nous avons effectué dans un premier temps une description des différentes variables de notre échantillon (socio-démographique, clinique, biologique, les résultats de l'endoscopie, le traitement médical et l'évolution de l'hémorragie)

Dans un deuxième temps, nous avons effectué des analyses univariées en étudiant la relation entre la récurrence hémorragique et le décès d'une part, et un certain nombre de variables explicatives (Age, sexe, le tabagisme chronique, l'éthylisme chronique, les antécédents d'ulcère gastroduodéal, de comorbidité, de maladies rhumatismales, le type d'AINS, la dose forte d'AINS, le mode de prise aigue ou chronique, l'association médicamenteuse (à d'autres types d'AINS, corticoïdes et anticoagulants), la voie d'administration, l'instabilité hémodynamique initiale et la gravité de l'hémorragie, l'ulcère bulbaire à haut risque de récurrence (Stades Ia, Ib, IIa).

Nous avons utilisé les Tests du Khi-deux pour les variables qualitatives et le test de Student pour les variables quantitatives.

Un test a été considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) est $<0,05$.

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées en s'appuyant sur le logiciel Epi-Info 3.4

RESULTATS

Sur 1519 patients admis pour HDH, 225 étaient inclus (14,8%).

L'âge moyen était de $49,7 \pm 19,3$ ans avec une médiane de 48 ans [16 à 100 ans]. Soixante trois virgule six pourcent (N=143) des patients étaient d'âge < 60 ans. La prédominance masculine était nette : 170 hommes (76%).

Des antécédents de tabagisme et un éthyisme chroniques étaient notés dans 20,5% (N=47) et 3,1% (N=7) des cas.

Nos malades rapportaient des antécédents d'ulcère gastroduodéal connu dans 8,9 % des cas (N=20), de comorbidité dans 33,7% des cas (N=76), de maladies rhumatismales dans 5,8% des cas (N=13). Une association médicamenteuse à d'autres types d'AINS était notée dans 2,7% des cas (N=6), aux corticoïdes dans 2,2% des cas (N=5), aux anticoagulants dans 4% des cas (N=9) et aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans 0,4% des cas (N=1) des cas (TABLEAU 2).

TABLEAU 2 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de nos patients

Caractéristiques des patients	Nombre	Pourcentage
No. Patients	225	14,8
Sexe-ratio H/F	3,1	
Age moyen	49,7±19,4	
Age≥60 ans*	82	36,4
Tabagisme*	47	20,5
Ethylisme*	7	3,1
ATCD d'ulcère gastro-duodéal*	20	8,9
Comorbidité*	76	33,7
Dose forte d'AINS*	107	47,8
Maladie rhumatismale	13	5,8
Association médicamenteuse		
Anticoagulants*	9	4
Corticoïdes*	5	2,2
IPP	1	0,4
Symptômes abdominaux avant l'hémorragie	56	25
Mode de révélation de l'hémorragie		
Hématémèse	44	19,5
Hématémèse + Melenas	138	61,3
Melenas	41	18,2
Rectorragies	2	0,8
Sévérité de l'hémorragie		
Instabilité hémodynamique	69	30,7
Hémoglobine initiale (g/dl)	7,6±3,06	
Transfusion≥4CG	32	14,2

*Facteurs de risque d'HDH associés aux AINS

Une forte dose d'AINS était notée dans 47,8% des cas (N=107) et une dose faible à modérée dans 11 % des cas (FIGURE 1).

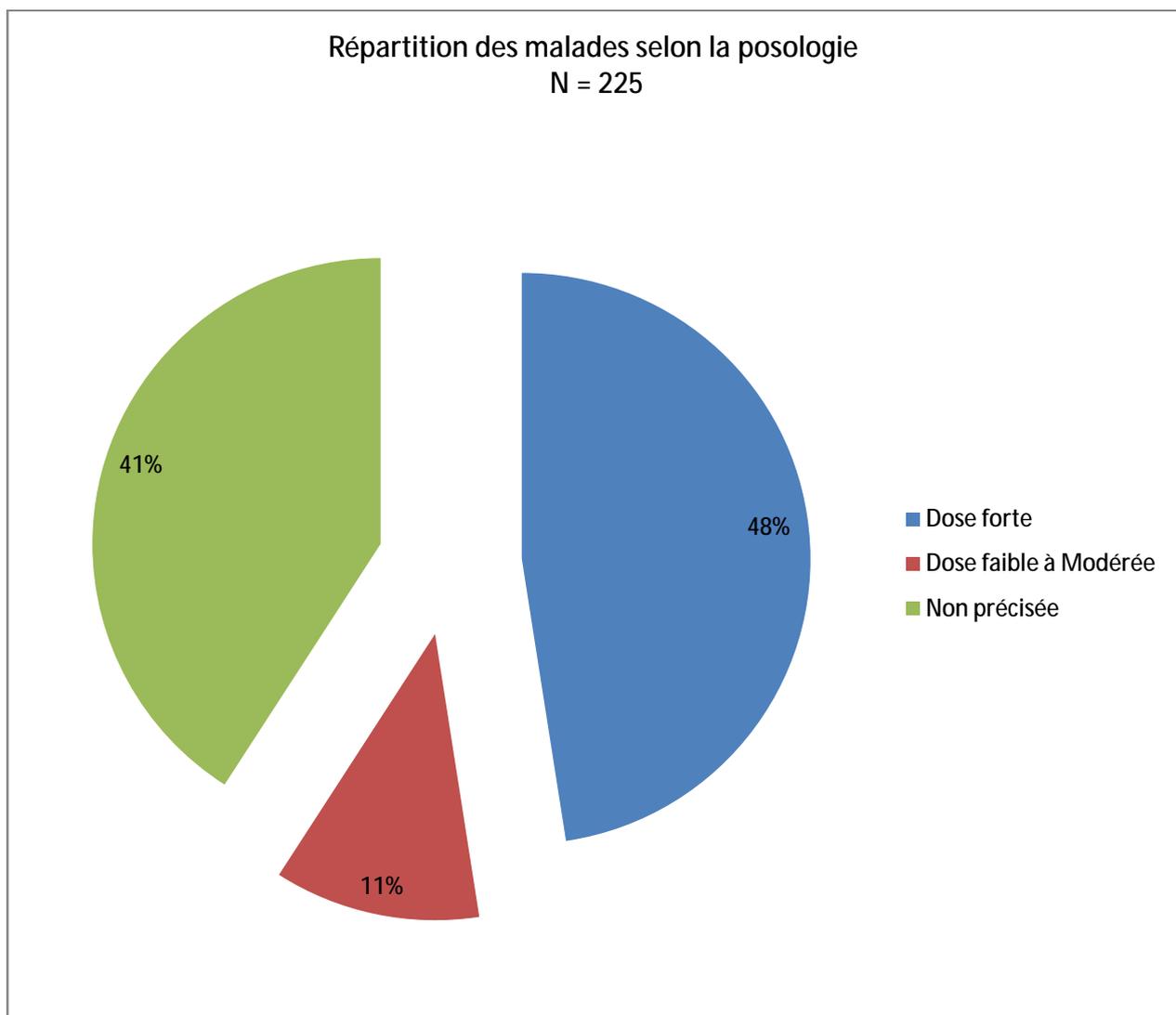


FIGURE 1

Les AINS incriminés étaient l'aspirine (61,8%, N=139), les AINS non sélectifs (14,2%, N=32) et les anti-COX2 (0,4%, N=1), le type d'AINS n'ayant pas été précisé dans 23,5% des cas (N=53) (FIGURE 2).

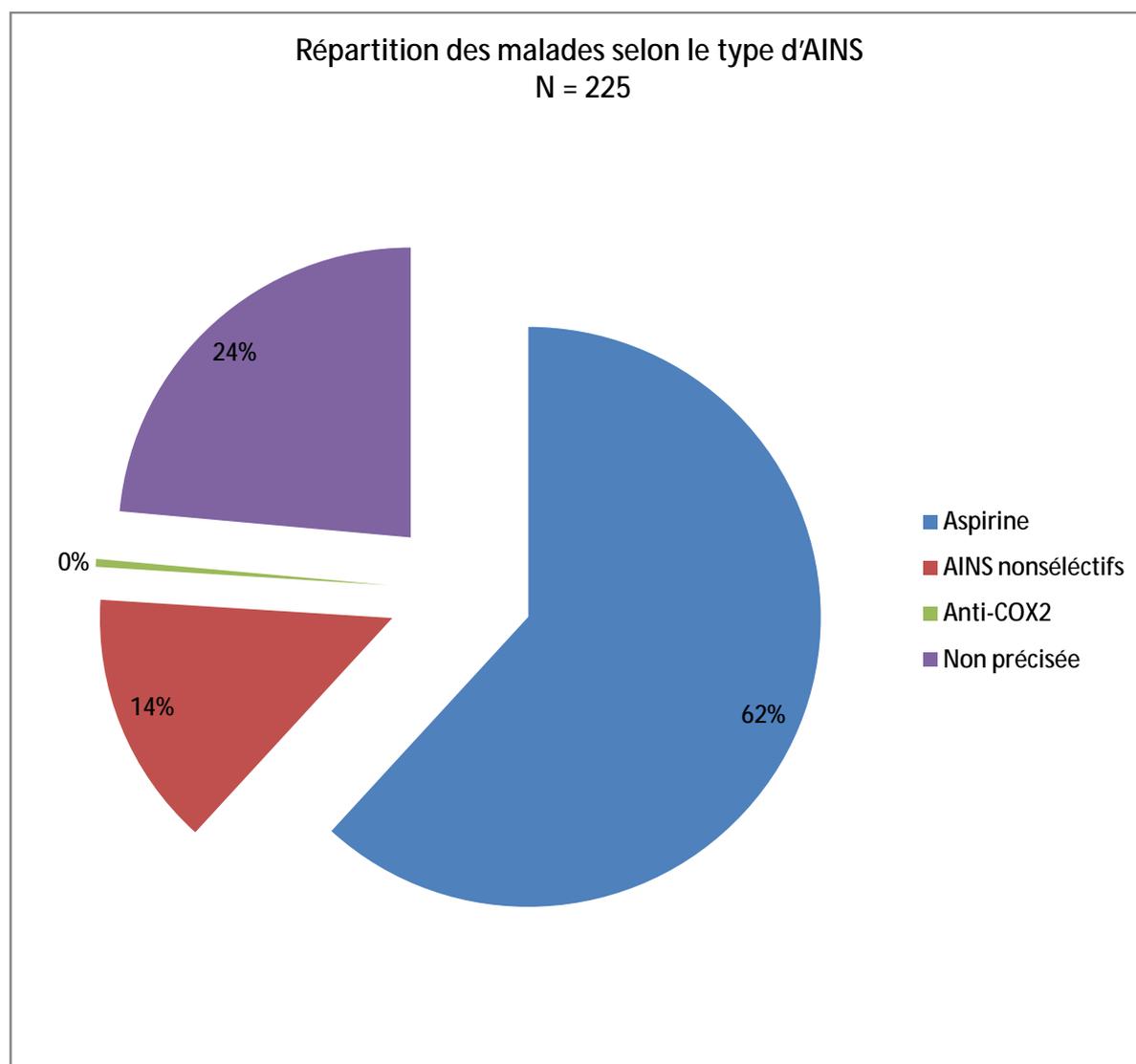


FIGURE 2

Parmi les AINS non sélectifs, étaient incriminés le diclofénac dans 5,8% des cas (N= 13), l'indométacine dans 4% des cas (N=9), l'ibuprofène dans 2,7% des cas (N=6), les piroxicams dans 1,8% des cas (N=4) et l'acide tiaprofénique dans 0,9% des cas (N=2) (TABLEAU 3).

TABLEAU 3: Répartition des malades selon le modèle unique ou multiples d'AINS
N=172

AINS	Nombre	Pourcentage (n=172)
Un seul type d'AINS	166	96,5
Aspirine	138	80,2
Diclofénac	10	5,8
Indométacine	5	2,9
Ibuprofène	3	1,7
Piroxicams	3	1,7
Acide tiaprofénique	2	1,16
Rofécoxib	1	0,6
Association d'AINS	6	3,5
Aspirine + Diclofénac	1	0,6
Indométacine + Diclofénac	2	1,16
Indométacine + Ibuprofène	2	1,16
Diclofénac + Piroxicams + Ibuprofène	1	0,6

L'indication de la prise était des céphalées (22,8%, N=51), des maladies cardio-vasculaires (9,4%, N=21), rhumatismales (5,8%, N=13), diverses (urologie, traumatologie, gynécologie...) (8,4%, N=19) et non précisée dans 53,7% des cas (N=121) (FIGURE 3).

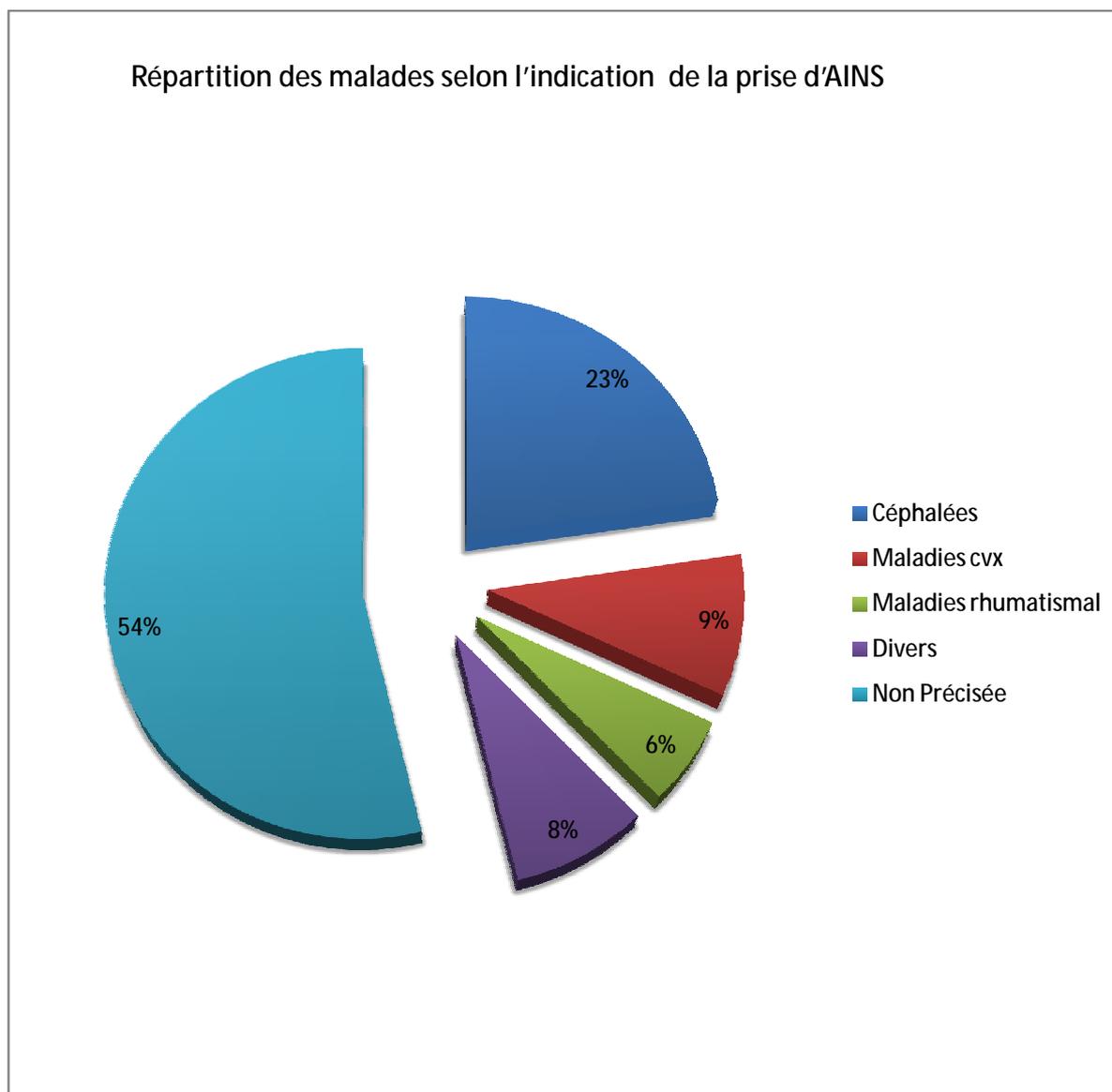


FIGURE 3

Le mode de prise était aigu dans 71,9% des cas (N=161), chronique dans 13,8% des cas (N=31) et non précisé dans 14,3% des cas (N=33) (FIGURE 4).

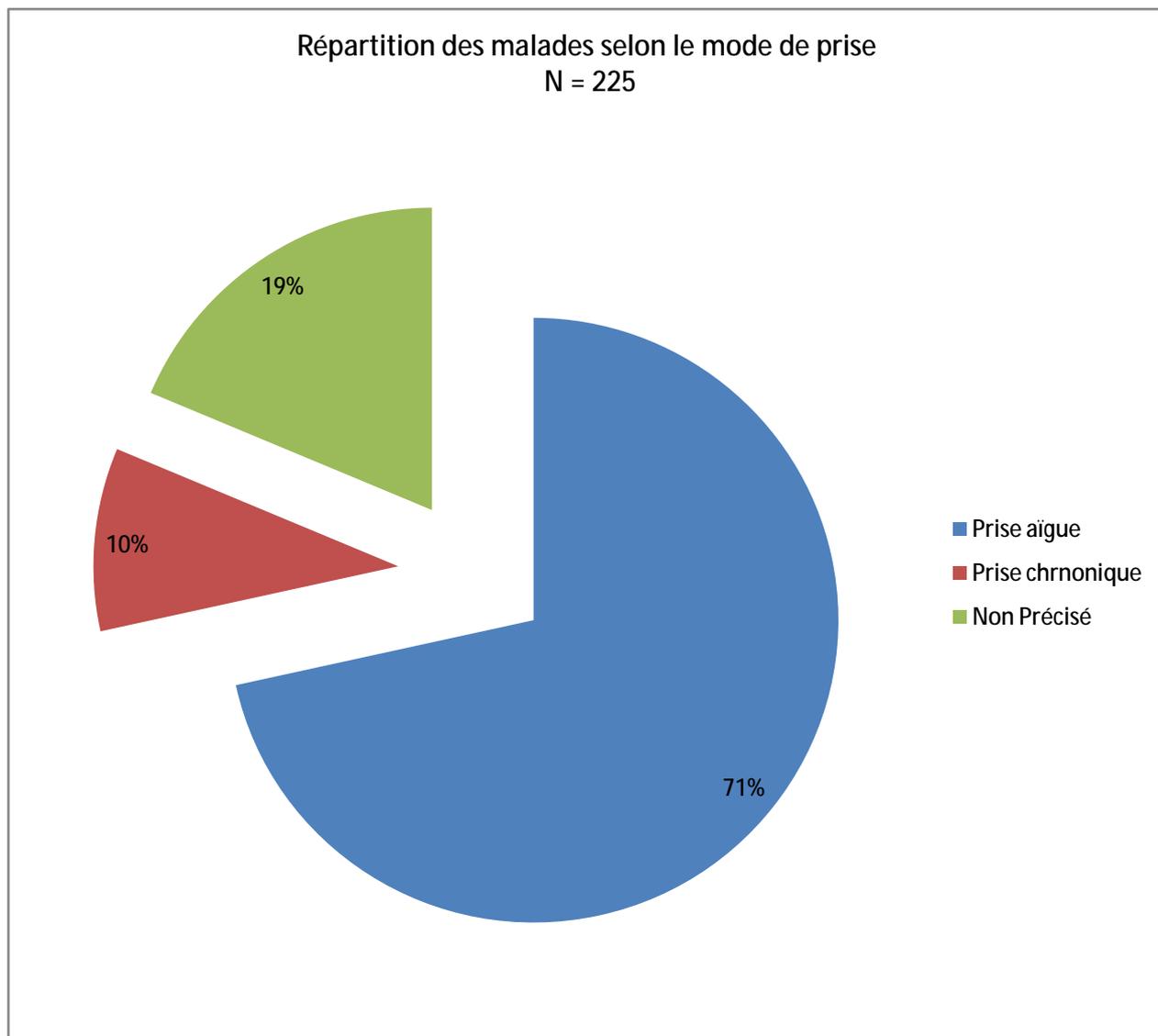


FIGURE 4

La voie d'administration était orale (37,5%, N=84), injectable (1,8%, N=4), rectale (3,6%, N=8) et non précisée dans 57,3% des cas (N=129) (FIGURE 5).

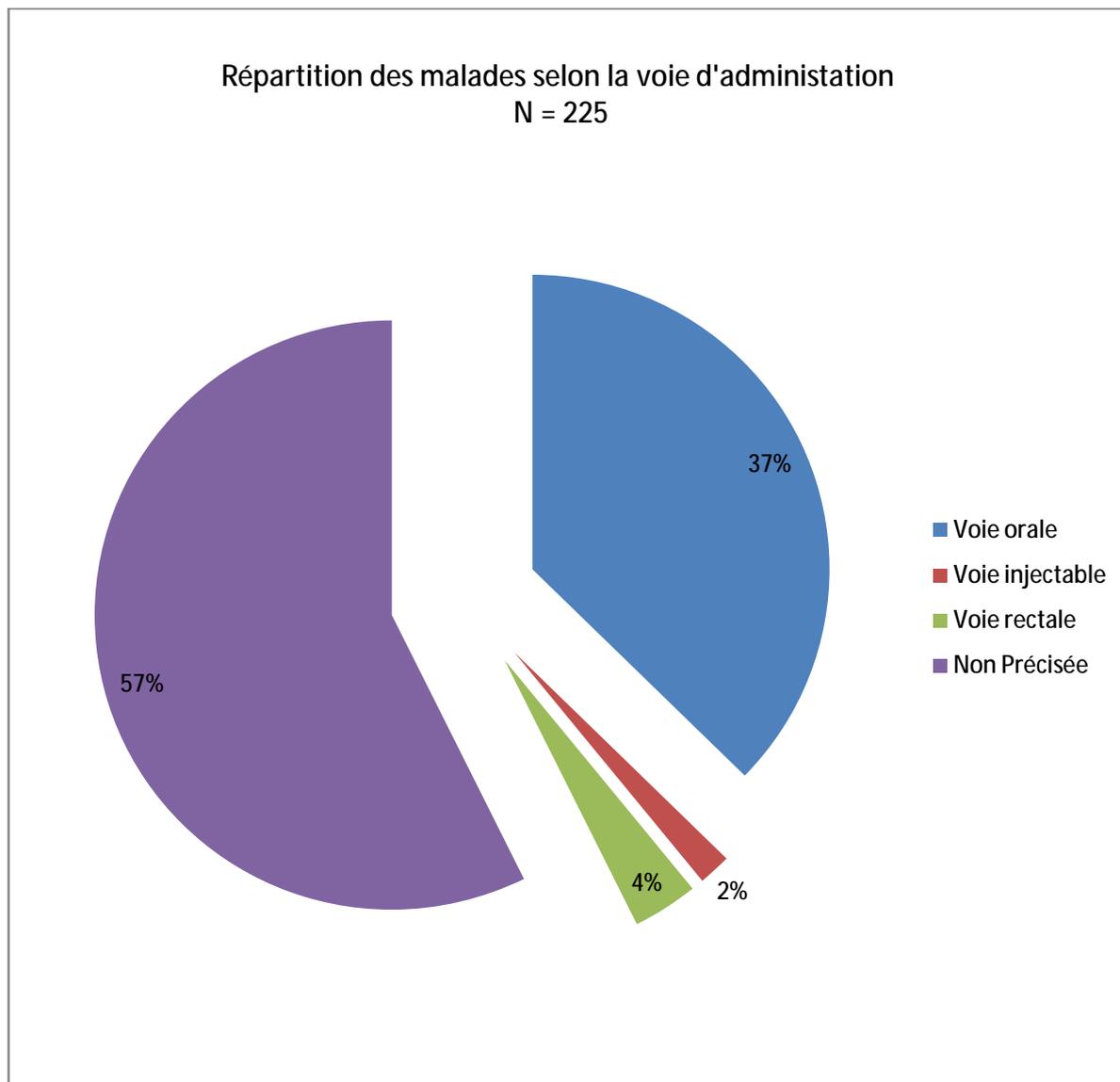


FIGURE 5

Le mode de révélation de l'hémorragie était dominé par une hématomèse associée à des melaenas dans 61,3 % des cas, un hématomèse isolée dans 19,5% des cas, des melaenas dans 18,2% des cas et des rectorragies massives dans 0,8% des cas. L'hémorragie était compliquée d'une instabilité hémodynamique initiale dans 30,7% des cas (N=69), cette complication n'ayant pas été précisée dans 60% des cas (N=135). L'hémorragie était grave dans 14,2% des cas (N=32). Une transfusion sanguine était réalisée chez 41,8% des malades (N=94). Le taux moyen d'hémoglobine initiale était de 7,6g/dl, sachant qu'il n'a pas été précisé dans 16,9% des cas (N=38). Une endoscopie digestive haute a été réalisée dans un délai de 24H de l'épisode hémorragique chez 63% de nos patients (N=143). L'examen endoscopique retrouvait un ulcère bulbaire dans 52,9% des cas (N=119), un ulcère gastrique dans 20,4% des cas (N=46), une gastro-duodénite érosive dans 18,2% des cas (N=41) et d'autres lésions non spécifiques (varices oeso-gastriques (5,7%, N=13), oesophagite (4,4%, N=10), syndrome de Mallory-Weiss (0,9%, N=2), ulcération de Dieulafoy (0,9%, N=2) (TABLEAU 4).

TABLEAU 4: Résultats de l'endoscopie oeso-gastroduodénale

Diagnostic endoscopique	Nombre (n= 178)	Pourcentage (%)
Normal	17	7,5
Ulcère bulbaire (UB)	119	52,9
Ulcère gastrique (UG)	46	20,4
Gastroduodénite érosive	41	18,2
Oesophagite	10	4,4
Varices oeso-gastriques	13	5,7
Sd de Mallory Weiss	2	0,9
Ulcération de Dieulafoy	2	0,9

Parmi les lésions spécifiques aux AINS (N=180), on objectivait majoritairement un ulcère duodénal dans 58,8% des cas (N=106), à faible risque de récurrence dans 91% des cas (N=96), suivie d'une gastro-duodénite érosive dans 20,5% des cas (N=37), d'un ulcère gastrique dans 18,3% des cas (N=33). Une association d'ulcères gastrique et duodénale était retrouvée dans 58,8 % des cas (N=106) (TABLEAU 5).

TABLEAU 5: Lésions endoscopiques hémorragiques spécifiques aux AINS (N=180)

Diagnostic endoscopique	Nombre	Pourcentage (%)
Ulcère Duodéal (UD)	106	58,8
Stade Ia	0	0
Stade Ib	8	4,4
Stade IIa	2	1,1
Stade IIb	24	13,3
Stade IIc	16	15,1
Stade III	56	31,1
Gastro-duodénite érosive	37	20,5
Ulcère Gastrique (UG)	33	18,3
UG + UB	13	7,2
Stade IIb	2	1,1
Stade IIc	1	0,5
Stade III	10	5,5

Un traitement médical à base d'antisécrétoires par voie orale de ces lésions spécifique était instauré à la phase initiale dans tous les cas (N=225).

Ce traitement médical était associé à une hémostase endoscopique dans 5,3% des cas (N=12) et chirurgicale dans 1,3% des cas (N=3).

Une récurrence hémorragique précoce était notée dans 6,2% des cas (N=16).

Un décès était rapporté dans 5,3% des cas (N= 12), par récurrence hémorragique dans 0,8 % des cas (N=2), par décompensation d'une cardiopathie dans 3,5 % des cas (N=8), par infarctus entéro-mésentérique dans 0,4% des cas (N=1) et par détresse respiratoire dans 0,4% des cas (N=1) (TABLEAU 6).

La récurrence était significativement associée au sexe masculin ($p \leq 0,01$), aux antécédents d'ulcère gastroduodéal ($p \leq 0,01$), de tabagisme chronique ($p \leq 0,01$), d'éthylisme chronique ($p \leq 0,01$), de maladies rhumatismales ($p \leq 0,05$), de prise chronique d'AINS ($p \leq 0,01$), de doses fortes d'AINS ($p \leq 0,04$), d'association médicamenteuse aux anticoagulants ($p \leq 0,05$) et aux corticoïdes ($p \leq 0,01$). A l'instabilité hémodynamique ($p \leq 0,05$) et à la gravité de l'hémorragie ($p \leq 0,01$).

Quant à la mortalité, celle-ci était significativement liée à l'âge ≥ 60 ans ($p \leq 0,01$), aux antécédents de comorbidité ($p \leq 0,05$), de tabagisme chronique ($p \leq 0,05$), de prise chronique d'AINS ($p \leq 0,01$), d'association médicamenteuse aux anticoagulants ($p \leq 0,01$) et à la gravité de l'hémorragie ($p \leq 0,01$).

TABLEAU 6: Évolution de l'Hémorragie digestive haute sur lésions spécifiques aux AINS selon le mode de prise aigu ou chronique (N=180)

Évolution	Prise aiguë (111)	Prise chronique (16)	Non précisé (53)	Total (n=180)
Arrêt de l'hémorragie	105 (94,5%)	14 (87,5%)	51 (96,2%)	n=170 (94,4%)
Persistance de l'hémorragie	0	0	0	n=0
Récidive hémorragique	6	2	2	n=10
Traitement hémostatique	2	0	2	4
Chirurgie	3	0	0	3
Décès	2	0	0	2
Mortalité	0	8	3	n=11
Récidive hémorragique	0	2	0	2
Décompensation cardiopathie	0	6	2	8
Infarctus entéro-mésentérique	0	1	0	1
Détresse respiratoire	0	0	1	1

DISCUSSION

La prévalence des HDH liées à l'utilisation des AINS a été calculée sur la base du nombre des cas colligés (225) rapportés au nombre total des cas d'HDH (1519) toutes causes confondues reçues par le service des urgences du CHU Hassan II de Fès durant la période d'étude. La prévalence était évaluée à 14,8%.

Sur une série nationale de 131 cas, El Kihal et al (7) ont retrouvé un taux de prévalence de 11,2% qui apparaît assez proche de celui de notre étude.

Toutefois, la comparaison avec des publications antérieures [8-26] retrouve des taux bien supérieurs, notamment dans le travail de Dincer et al (11) où les AINS étaient associés à 73% des HDH (TABLEAU 7).

Ceci s'explique probablement d'une part par l'utilisation de loin plus importante des AINS dans les pays développés et d'autre part par un âge beaucoup plus avancé dans ces groupes de population qui représentent des malades à haut risque d'HDH dues aux AINS.

L'âge moyen de survenue de l'HDH de nos patients paraît moins élevé que celui rapporté dans la littérature occidentale compris entre 62 ans dans l'étude d'Aslam et al (15) et 71,5 ans dans la cohorte de Marco et al (22). Il était de 49,7 ans dans notre série et respectivement de 53 et 58 ans dans les séries marocaine de El Kihal et al (7) et tunisienne de Golli et al (10). Ceci est du probablement à une espérance de vie plus élevée des populations des pays développés secondaire au développement du système de santé, ce qui équivaut à un plus grand risque de maladies cardio-vasculaires et rhumatologiques, maladies qui constituent une indication fréquente de prescription d'AINS.

Il existe en outre, une prédominance masculine constante de l'HDH associée aux AINS dans toutes les séries étudiées [8-26] variant de 57% dans la série d'Andras et al (13) et 75% dans la série de Golli et al et (10). Dans notre cohorte, le

sexe masculin représentait 75,5%, chiffre le plus grand avec celui de la série tunisienne de Golli et al (75%) (10).

Par ailleurs, parmi les facteurs de risque d'HDH sous AINS, certains sont bien démontrés tels que l'âge, les antécédents de maladie ulcéreuse gastroduodénale compliquée ou non, de comorbidité, d'éthylisme chronique, de tabagisme chronique, le type d'AINS utilisé, la posologie, l'association avec les corticoïdes ou d'autres AINS, ou l'association aux anticoagulants. En revanche, l'effet de la durée du traitement et de l'infection par *Helicobacter Pylori* reste controversé.

TABLEAU 7 : Caractéristiques démographiques

Séries	Type d'étude	Période d'étude	n (% HDH)	Age moyen	Sexe dominant (%)
Dincer et al	Prospective	18 mois	127 (73%)	58	Masculin (71%)
Lim et al	Prospective	3 mois	43 (26%)	70,5	Masculin (60,4%)
Andras et al	Prospective	84 mois	582 (57,5%)	64	Masculin (57%)
Adamopoulos	Prospective	36 mois	178 (54%)	67,1	Masculin (61,2%)
Aslam et al	Prospective	23 mois	52 (43,3%)	62	Masculin (63,4%)
Marco et al	Rétrospective	108 mois	209 (NP)	71,5	Masculin (61,7%)
Liu et al	Prospective	15 mois	223 (57,2%)	66,7	Masculin (65,5%)
El Kihal et al	Prospective	32 mois	131 (11,2%)	53,2	Masculin (66,6%)
Golli et al	Rétrospective	72 mois	100 (51,3%)	58	Masculin (75%)
Notre Série	Rétrospective + Prospective	111 mois	225 (14,8%)	49,7	Masculin (75,5%)

Il est bien établi qu'un antécédent de maladie ulcéreuse gastroduodénale aggrave le risque de complication ulcéreuse le multipliant par 2 à 4, indépendamment de la prise d'AINS (28). Dans notre série, 8,9% des patients rapportaient des antécédents d'ulcère gastroduodénal compliqué ou non. Ce chiffre paraît plus faible par rapport aux données de la littérature [7, 12, 13, 14, 15, 17, 22, 24, 27] dont les chiffres varient entre 13% dans la série de El Kihal et al (7) et 33% dans la série de Liu et al (20) (TABLEAU 8).

TABLEAU 8 : Caractéristiques cliniques

Séries	ATCD UGD	ATCD Comorbidité	Type d'AINS			Hémorra gie grave
			Aspirine	AINS	AntiCOX2	
Dincer et al	32,2	60,6	55	45	0	NP
Lim et al	11,62	NP	41,8	39,5	18,7	NP
Thomsen et al	13	37	NP	NP	NP	NP
Adamopoulos et al	19	33	57,9	39,3	2,8	35,1
Aslam et al	27	24	NP	NP	NP	NP
Marco et al	17,7	14,8	61,2	38,8	0	NP
Liu et al	33,2	18,7	26	74	NP	NP
Golli et al	19	43	43	28	29	28
El Kihal et al	13	15,3	45	50,4	4,6	21,4
Notre série	8,9	33,7	61,8	14,2	0,4	14,2

Ceci suggère que les antécédents d'ulcère connus ne constitue pas le seul ni le principal facteur de risque d'HDH associée aux AINS, fournissant ainsi un support additionnel des données de la littérature disponible.

La présence d'un éthylysme important constitue un facteur de risque démontré d'HDH sous AINS par de nombreuses études (risque multiplicatif) [29, 1, 2]. Cet antécédent a été objectivé chez 3,1% de nos patients. Dans la cohorte d'Adamopoulos et al (14), il a été retrouvé dans 18% des cas.

En revanche, l'augmentation du risque d'HDH lié au tabagisme chronique est faible (2). Dans notre série, un tabagisme chronique a été rapporté par nos patients dans 20,5% des cas. Dans celle d'Adamopoulos et al (14), il a été observé dans 13,5% des cas.

La présence de comorbidité notamment l'insuffisance cardiaque (OR=5,0) et les bronchopneumopathie chronique obstructive (OR=3,1) constitue également un facteur de risque d'HDH. Les antécédents de comorbidité étaient de 33,7% dans notre série et de 15,3% dans la série de El Kihal et al (7), chiffres paraissant comparables aux données de la littérature étudiée. Dans les séries occidentales, les chiffres paraissent plus élevés [7, 12, 13, 16, 17, 22, 24, 27] notamment dans l'étude de Dincer et al (11) où 60% des patients rapportaient des antécédents de comorbidité.

Quant au type d'AINS incriminé, l'aspirine était majoritaire (61,8%), suivi des AINS non sélectifs (14,2%) puis des anti-COX2 (0,4%) chez nos patients. Cette fréquence rejoint celle retrouvée dans la plupart des séries étudiées avec des chiffres variant de 26% à 61,2% pour l'aspirine, 28 à 74% pour les AINS non sélectifs, 0 à 29% pour les anti-COX2 [7, 12, 13, 14, 16, 22, 24].

De nombreuses études (méta-analyses,..) [28-36] ont fait le point sur les données épidémiologiques disponibles sur le risque d'HDH relatif au type d'AINS

non sélectif. L'ibuprofène apparaît comme l'AINS le mieux toléré, alors que le kétoprofène et le piroxicam exposent au risque le plus élevé.

Les AINS non sélectifs les plus utilisés dans notre série étaient le diclofénac (5,8%) et l'indométacine (4%).

Dans la série d'Adamopoulos et al (14), le nimésulide et le diclofénac sont les plus incriminés dans respectivement 9,6% et 6,2% des cas.

Dans la cohorte de Shigenao et al (37) au Japon, les AINS non sélectifs sont de loin les plus utilisés (81%) avec majoritairement le loxoprofène (44,2%) et le diclofénac (18,5%).

Par ailleurs, quant à la posologie des AINS, l'existence d'un effet-dose des AINS sur les lésions gastroduodénales endoscopiques a été clairement démontrée chez le volontaire sain (38). De même, une relation entre la posologie d'AINS et le risque de complications gastroduodénales sérieuses a été démontrée (32,39,40). Il a été rapporté que le risque de complication hémorragique gastroduodénale pour une molécule donnée variait d'un facteur de 3 à 7 selon les doses utilisées [40].

Dans notre série, la dose forte d'AINS a été retrouvée dans 47,8% des cas, tout en sachant que la dose n'a pas été précisée dans 41% des cas.

Nous nous sommes référés pour établir les doses seuils des AINS non sélectifs (doses frontières entre les doses dites « faibles à modérées » et « élevées ») aux études de Pérez-Gutthann (33), Rodriguez (30, 42,43), Griffin (41) et al.

Quant aux doses seuils de l'aspirine, nous nous sommes rapportés à l'étude de Capet et al (44), à savoir > 330mg/jour.

D'autre part, la prise concomitante de deux ou plusieurs AINS est associée à un risque plus élevé d'HDH (33, 45).

Une prise de 2 ou plusieurs AINS associés était rapportée par 2,7% de nos patients. Elle était retrouvée dans 7,3% dans la série d'Adamopoulos et al. (14).

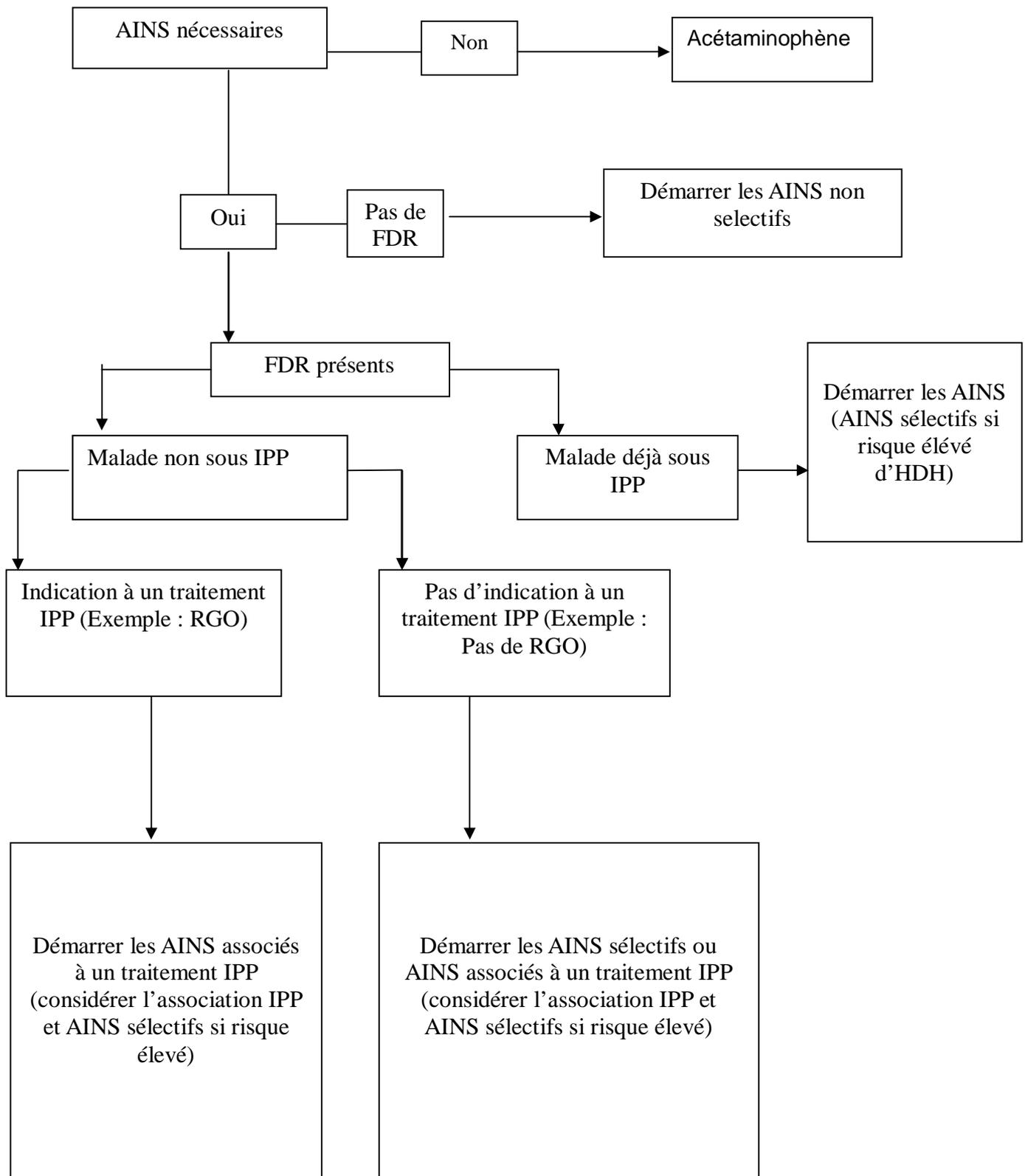
Les associations médicamenteuses, constituent également un facteur de risque d'HDH sous AINS.

En effet, les études ont démontré un effet multiplicatif des corticoïdes et des anticoagulants (46,47).

Dans la cohorte de Mellemkjaer et al (53), la prise concomitante de corticoïdes et d'anticoagulants était notée dans respectivement 12,5 et 0,8% des cas. Elle était retrouvée dans notre série dans respectivement 2,2 et 4% des cas.

La présence d'un ou plusieurs de ces facteurs de risque décrits ultérieurement impose la mise en route d'un traitement préventif gastroprotecteur (48) (FIGURE 6). Les inhibiteurs de la pompe à protons ont un rapport coût-efficacité supérieur au misoprostol et apparaissent aujourd'hui comme le traitement de première intention dans la prévention des complications gastroduodénales chez les malades à risque recevant des AINS, par rapport au misoprostol (400-800 µg/j) et aux anti-H2.

FIGURE 6 : Algorithme de prise en charge des risques associés aux AINS chez les patients à risque de complications gastrointestinales aux AINS et dont l'indication à un traitement par AINS est nécessaire. FDR= Facteurs de risque. IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons. RGO=reflux gastro-oesophagien



De nombreuses études ont montré que les IPP à dose standard réduisent significativement l'incidence des ulcères associés à l'utilisation d'AINS (49). Ce traitement a conduit à une réduction significative du risque relatif d'HDH chez les patients sous aspirine à faible dose, ceci a été confirmé dans de nombreuses études épidémiologiques (50,51). Le nombre d'ulcères associés aux AINS retrouvés en endoscopie pourrait être réduit de 90% simplement par l'usage d'IPP (52).

Dans notre série, sur tous les patients à risque d'HDH sous AINS, à savoir présentant un ou plusieurs de ces facteurs de risque, uniquement un patient était mis sous traitement préventif à base d'inhibiteur de la pompe à protons et un patient un anti-COX2. Dans la cohorte de Dincer et al (11), uniquement trois patients sur les 100 patients à haut risque d'HDH identifiés étaient mis sous traitement préventif (2 inhibiteurs de la pompe à protons et un anti-H2). Ce qui montre que la prophylaxie des complications gastroduodénales sous AINS n'est pas encore considérée à sa juste valeur dans certains pays.

Par ailleurs, la voie d'administration orale était majoritaire dans notre série (37,5%) comme dans les séries d'Adamopoulos et al (14) et Mellemkjaer (53) et al.

La symptomatologie de l'HDH sous AINS n'est guère spécifique : une symptomatologie digestive précédant l'hémorragie peuvent être présents. Ils étaient retrouvés dans notre série et celle d'Andrès et al (13) respectivement dans 25% et 60% des cas. En revanche, ils étaient absents dans la cohorte d'Adamopoulos et al. (14).

Le mode de révélation de l'hémorragie est variable : elle se manifeste par une hématomèse et/ou des melaenas et/ou des rectorragies de grande abondance ou une hémorragie non extériorisée.

Dans la série d'Andrès et d'Adamopoulos et al (13,14), les melaenas étaient le mode de révélation le plus fréquent, respectivement dans 80% et 66,3% des cas,

associée à une hématomèse dans 33% et 11,7% des cas. Dans notre série, l'hématomèse était le mode d'extériorisation le plus fréquent (80,8%), associé à des mélénas dans 61,3% des cas.

L'hémorragie était estimée grave dans 14,2% des cas dans notre série. Ces résultats paraissent plus faibles par rapport aux données de la série de El Kihal et al (7) Golli et al (10) qui rapportent une hémorragie sévère dans respectivement 21,4 et 28% des cas.

Une endoscopie oeso-gastroduodénale reste indispensable pour confirmer le diagnostic étiologique.

Elle doit être pratiquée après rétablissement de l'état hémodynamique, dès que possible en cas d'hématomèse, d'hypotension initiale ou persistante, dans les 12 premières heures en l'absence d'état de choc et d'hématomèse mais lorsque l'intubation naso-gastrique met en évidence du sang rouge dans la cavité gastrique, ou durant les 24 premières heures dans les autres cas (54, 55).

Cette réalisation précoce est associée à une augmentation de la rentabilité diagnostique et vraisemblablement à une diminution du risque de récurrence hémorragique, d'intervention chirurgicale et de la durée d'hospitalisation (54, 56, 57).

Elle a un triple intérêt : diagnostique, pronostique et thérapeutique. En effet, l'endoscopie réalisée en urgence permet de reconnaître la lésion responsable dans 75 à 90% des cas, d'affirmer le caractère actif ou non du saignement et, en l'absence d'hémorragie active, de rechercher des stigmates de saignement récent (54, 56, 58) et de préciser le siège. Selon l'étiologie, la reconnaissance de la cause du saignement précède le choix de la méthode hémostatique utilisée, préférentiellement les injections d'adrénaline en cas d'hémorragie ulcéreuse et la ligature élastique en cas de rupture de varices œsophagiennes. D'une manière

générale l'objectif du traitement endoscopique est l'arrêt de l'hémorragie et la réduction maximale du risque de récurrence hémorragique qui est un facteur de surmortalité.

Les lésions spécifiques aux AINS sont représentées par l'ulcère gastroduodénal et la

gastro-duodénite érosive aux AINS. La description de la lésion ulcéreuse fait appel à la classification de Forrest dont l'utilité dans la prise en charge des hémorragies digestives ulcéreuses est admise pour établir les risques évolutifs associés à chaque stade, participant à l'appréciation du pronostic (54, 56, 58-60).

Dans notre série, étaient individualisés par ordre de fréquence l'ulcère duodénal dans 58,8% des cas à haut risque de récurrence dans 91% des cas, suivi de la gastroduodénite érosive dans 20,5% des cas, de l'ulcère gastrique dans 18,3% des cas, de l'association ulcères gastrique et duodénale dans 7,2% des cas et des lésions non spécifiques (varices oeso-gastriques (5,7%), oesophagite (4,4%), syndrome de Mallory-Weiss (0,9%) et ulcération de Dieulafoy (0,9%))

Dans la plupart des séries étudiées (7, 13-16, 61, 62), l'ulcère duodénal était majoritaire à une fréquence variant entre 21,1 et 49%, suivi de l'ulcère gastrique présent dans 17,2 à 49% des cas, de la gastroduodénite érosive dont les chiffres varient entre 9 et 26,3% et des lésions non spécifiques à la prise d'AINS (varices oeso-gastriques, oesophagites, syndrome de Mallory-Weiss...) (TABLEAU 9)

TABLEAU 9 : Caractéristiques endoscopiques

Diagnostic endoscopique	Ulcère Duodéal	Ulcère Gastrique	Ulcère Bulbaire + Gastrique	Gastro-duodénite érosive
Dincer et al	49%	24%	13%	9%
Lim et al	22,1%	17,2%	NP	10,4%
Andras et al	41%	38%	6%	16%
Adamopoulos et al	46%	22,4%	NP	16,8%
Salvatierra et al	30%	49%	NP	20,6%
Mailer et al	47,3%	21%	NP	26,3%
Sulek et al	40%	20%	NP	16%
Holvoet et al	47,2%	32,7%	10,9%	NP
Liu et al	21,1%	44,8%	34,1%	NP
Essaid et al	35,6%	20,6%	NP	17,5%
Notre série	52,9%	20,4%	7,2%	18,2%

Quant à la recherche d'*Helicobacter Pylori*, bactérie impliquée dans l'ulcérogénèse gastroduodénale et dont le rôle dans l'exacerbation des lésions associées aux AINS reste controversé (63), celle-ci n'a pas été évaluée dans notre étude. Dans l'étude de David A. et al, la prévalence de l'infection à HP était de 64,5% sur une série de 231 patients sous AINS (48).

Le traitement repose sur l'arrêt des AINS quand cela est possible, un traitement médical éventuellement associé à un traitement hémostatique.

Aucun traitement médicamenteux des HDH sur lésions spécifiques aux AINS n'est hémostatique.

Néanmoins, on dispose dans la littérature de plusieurs essais qui démontrent l'intérêt de l'oméprazole dans la prise en charge des hémorragies ulcéreuses (64-67). Chez des malades non traités par voie endoscopique, l'administration pendant 5 jours, en cas de vaisseau visible ou de caillot adhérent, diminue significativement le risque de récurrence hémorragique, le recours à la transfusion et le pourcentage de malades opérés repose sur un traitement médical associé éventuellement à un traitement hémostatique.

D'autre part, il a été démontré que l'oméprazole était plus efficace que la ranitidine et le misoprostol pour la cicatrisation des ulcères gastriques et duodénaux (68, 69).

Dans notre série, le traitement médicamenteux a été instauré dans tous les cas.

Pour ce qui est de l'hémostase endoscopique, elle est indiquée pour les ulcères gastroduodénaux hémorragiques type I ou IIa ou IIb. Pour les ulcères siège d'un caillot adhérent, il n'y a pas de consensus quant à l'indication de l'hémostase.

Dans notre série et celle de El Kihal et al (7), le recours à la chirurgie était respectivement de 2,2% et 1,3%.

Ces chiffres apparaissent rejoindre les données de la littérature qui rapportent un taux de recours à une hémostase chirurgicale variant de 1,3% dans la cohorte de Liu (20) et al à 10,7% dans la série de Thomsen et al (27) (TABLEAU 10).

En outre, l'étude d'Andràs et al et d'autres études n'ont pas montré de différence significative en terme de recours à la chirurgie entre les patients AINS et non AINS (62, 64, 66-68, 70, 13).

La survenue d'une récurrence hémorragique chez nos patients paraît se confondre avec les données rapportées dans la littérature occidentale comprises entre 2,8 et 16,9%. Elle était de 6,2% dans notre série.

Quant à la mortalité, les chiffres de notre série (5,3%) paraissent rejoindre ceux de la littérature occidentale qui varient entre 2 et 12,8%, mais qui restent parmi les moins élevées.

La récurrence était significativement associée au sexe masculin ($p \leq 0,01$), aux antécédents d'ulcère gastroduodéal ($p \leq 0,01$), de tabagisme chronique ($p \leq 0,01$), d'éthylisme chronique ($p \leq 0,01$), de maladies rhumatismales ($p \leq 0,05$), de prise chronique d'AINS ($p \leq 0,01$), de doses fortes d'AINS ($p \leq 0,04$), d'association médicamenteuse aux anticoagulants ($p \leq 0,05$) et aux corticoïdes ($p \leq 0,01$). A l'instabilité hémodynamique ($p \leq 0,05$) et à la gravité de l'hémorragie ($p \leq 0,01$).

Quant à la mortalité, celle-ci était significativement liée à l'âge ≥ 60 ans ($p \leq 0,01$), aux antécédents de comorbidité ($p \leq 0,05$), de tabagisme chronique ($p \leq 0,05$), de prise chronique d'AINS ($p \leq 0,01$), d'association médicamenteuse aux anticoagulants ($p \leq 0,01$) et à la gravité de l'hémorragie ($p \leq 0,01$).

TABLEAU 10:Caractéristiques évolutifs

Séries	Récidive hémorragique	Mortalité	Chirurgie
Dincer et al	NP	0	3
Lim et al	NP	14,1	3,2
Thomsen et al	NP	NP	10,7
Adamopoulos	2,8	2,2	2,8
Aslam et al	19	2	2
Wilcox et al	11	5	NP
Liu et al	11,8	5,4	1,3
Rockall et al	16,9	12,8	NP
Golli et al	NP	6	NP
Essaid et al	NP	NP	3,8
Notre série	6,2	5,3	1,3

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude montre que l'association HDH-AINS est fréquente survenant chez une population jeune (63,6%), de sexe masculin (76%) présentant fréquemment des facteurs de risque d'HDH aux AINS et consommant majoritairement l'aspirine (61,8%).

L'ulcère duodéal est la lésion la plus fréquente (52,9%) à l'origine de l'hémorragie qui n'est pas associé à un mauvais pronostic avec un taux de récurrence (6,2%) et de mortalité qui restent relativement faibles (5,3%).

Les facteurs de risque de récurrence identifiés sont le sexe masculin, les antécédents d'ulcère gastroduodéal, le tabagisme chronique, l'éthylisme chronique, les maladies rhumatismales, la prise chronique d'AINS, les doses fortes d'AINS, l'association médicamenteuse aux anticoagulants et aux corticoïdes, l'instabilité hémodynamique et à la gravité de l'hémorragie.

Quant aux facteurs de risque de mortalité, ceux-ci sont représentés par l'âge avancé, les antécédents de comorbidité, le tabagisme chronique, la prise chronique d'AINS, l'association médicamenteuse aux anticoagulants et la gravité de l'hémorragie.

D'où la nécessité d'une bonne stratégie de prévention passant par la maîtrise de la posologie et des indications et la mise en route systématique d'un traitement préventif chez les sujets à risque afin de réduire la fréquence de cette complication parfois fatale.

Enfin, continuer l'étude à l'échelle nationale permettra de consolider nos résultats.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chrischilles EA, Lemke JH, Wallace RB et al

Prevalence and characteristics of multiple analgesic drug use in an elderly study group

J Am Geriatr Soc 1990 ; 38 :979-84

2. Talley NJ, Evans JM, Flemming KC

Nonsteroidal Antiinflammatory Drug and Dyspepsia in the elderly

Dig Dis Sci 1995 ; 40 :1345-1350

3. Laine L. et al

Approaches to nonsteroidal Antiinflammatory drug use in the high-risk patient

Gastroenterology 2001; 120 : 594-606

4. Benkirane R., El Kihal L., Nabil S.

Effets gastro-intestinaux majeurs des anti-inflammatoires non stéroïdiens : étude prospective marocaine

Cahiers Santé 2005 ; 15 :113-117

5. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G.

Gastrointestinal toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug

N Engl J Med 1999 ; 340 :1888-99

6. Hawkey CJ. Et al

Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Gastropathy

Gastroenterology 2000; 119 : 521-35

7. El Kihal L., Essaid El Feydi A., Benelbarhdadi I.

Endoscopic features of NSAID gastropathy and Ianza's classification applied to patients with upper gastrointestinal bleeding

Poster

8. Echarrab E. M., El Ounani M., Mederhri J

Ulcère duodénal hémorragique et anti-inflammatoires non stéroïdiens : A propos de 55 cas

Médecine du Maghreb 1999 ; 78 :32-34

9. R. Benkirane, S. Nabil, R. Soulaymani

Effets gastro-intestinaux majeurs des anti-inflammatoires non stéroïdiens : étude prospective marocaine

Cahiers Santé 2005 ; 15 : 113-117

10. L. Golli, A. Kahloun, A. Jmaa, Z. Knani, A. Ben Slama, S. Ajmi

Caractéristiques des hémorragies digestives hautes survenant sous anti-inflammatoires non stéroïdiens : A propos de 100 cas

Poster

11. D. Dincer, A. Duman, H. Dikici

NSAID-related upper Gastrointestinal bleeding : are risk factors considered during prophylaxis?

Int J Clin Pract 2006 ; 60 :546-548

12. C H Lim, R V Heatley

Prospective study of acute gastrointestinal bleeding attributable to anti-inflammatory drug ingestion in the Yorkshire region of the United Kingdom

Postgrad Med J 2005 ; 81 :252-254

13. Andràs Làszlo, Judith P. Kelly, David E. Kaufman

Clinical aspects of upper Gastrointestinal bleeding associated with the use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

Am J Gastroenterol 1998 ; 93 :721-725

14. A. Adamopoulos, S. Efstathiou, D. Tsioulos

Acute upper Gastrointestinal bleeding : Comparaison between recent users and nonusers of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

Endoscopy 2003 ; 35 :327-332

15. Aslam Godil, Lino DeGuzman, Robert C. Schilling III

Recent Nonsteroidal Antiinflammatory Drug use increases the risk of early recurrence of bleeding in patients presenting with bleeding ulcer

Gastrointestinal Endoscopy 2000 ; 51 :146-151

16. Salvatierra Laytén G., de la Cruz Romero L., Paulino Merino M.

Non variceal upper gastrointestinal hemorrhage associated with the use of nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Metropolitan Lima

Rev Gastrointestinal Peru 2006 ; 26 :13-20

17. AL-KARAWI M. A., MOHAMED ABDALLA E. , MOHAMED ABDELRAHMEN E.

Non variceal upper gastrointestinal bleeding induced by aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Saudi Medical Journal 1996 ; 17 :296-300

18. Bretagne JF, Raoul JL

Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal bleeding and perforation

Dig Disc 1995 ; 13 : 89-101

19. Sommerville K., Faulkhner G., Langman MJS

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer

Lancet 1986 ; 1 : 462-464

20. Nai-Jen Liu, Ching-Song Lee, Jui-Hsiang Tang

Outcomes of bleeding ulcers : A prospective study

Journal of Gastroenterol and Hepatol 2007 ; 10 : 1-8

21. Klein WA, Krevsky B, Klepper L.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal hemorrhage in urban hospital

Dig Dis Sci 1993, 38 :2049-55

22. J. L. Marco, P. Amariles, B. Boscà

Risk Factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced upper gastrointestinal bleeding resulting in Hospital admissions : A cross-sectional, retrospective, case series analysis in Valencia Spain

Current Therapeutic Research 2007 ; 68 : 107-119

23. Bartle WR, Gupta AK, Lazor J

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding. A case-control study.

Arch Intern Med 1986 ; 146 :2365-67

24. Carson JL, Strom BL, Soper KA

The association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with upper gastrointestinal tract bleeding

Arch Intern Med 1987 ; 147 :85-8

25. Guess HA, West R, Strand LM

Fatal upper gastrointestinal tract hemorrhage or perforation among users and nonusers nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Saskatchewan, Canada

J Clin Epidemiol 1988 ; 109 :359-63

26. Singh G., Triadafilopoulos G.

Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications

J Rheumatol 1999 ; 26 : 18-24

27. R. W. Thompsen, A. Riis, S. Christensen

Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors

Alimentary Pharmacology and Therapeutics

28. Lanas A., Hirschowitz BI

Toxicity of NSAIDS in the stomach and duodenum

Eur J Gastroenterol Hepatol 1999 ; 11 :375-381

29. Henry D., Dobson A., Turner C.

Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs

Gastroenterol 1993 ; 105 :1078-1088

30. Garcia Rodriguez L., Jick H.

Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs

Lancet 1994 ; 343 :769-772

31. Langman MJ, Weil J, Wainwright P.

Risks of upper bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs

Lancet 1994 ; 343 :1075-1078

32. Henry D., Lim LL, Garcia Rodriguez L.A.

Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs : results of a collaborative meta-analysis

Br Med J 1996 ; 312 :1563-1566

33. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez L., Raiford DS.

Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation

Epidemiology 1997 ; 8 :18-24

34. Garcia Rodriguez L. et al

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, ulcer and risk : a collaborative meta-analysis

Semin Arthritis Rheum 1997 ; 26 :16-20

35. Mac Donald TM, Morant SV, Robinson GC

Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other with continued exposure : cohort study

Br Med J 1998 ; 104 :30s-34s

36. Garcia Rodriguez L.

Variability in risk of gastrointestinal complications : the ARAMIS perspective – 1997

J Rheum Supplement 1998 ; 51 :8-10

37. Shigenao I., Tomoki I., Motowo M.

Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding in patient taking non-steroidal anti-inflammatory drugs in Japan

Acta Med. Okayama 2008 ; 62 :29-36

38. Lanza FL. Et al.

A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs

Scand J Gastroenterol 1989 ; 24(suppl 163) :24-31

39. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA.

Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/

perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s.

Arch Intern Med 2000;160:2093-9

40. Lewis SC Langmann MJS, Laporte JR, Matthews JNS.

Dose-response relationships between individual nonaspirin non steroidal anti-inflammatory drugs

(NANSAIDS) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient Data

Br J Clin Pharmacol 2002;54:320-6.

41. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR.

Non steroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons

Ann Intern Med 1991 ; 114 :257-263

42. Garcia Rodriguez L., Cattaruzzi C., Troncon MG.

Risk of hospitalization for upper gastrointestinal bleeding associated with ketorolac, other non steroidal anti-inflammatory drugs

Arch Intern Med 1998 ; 158 :33-39

43. Garcia Rodriguez LA., Hernandez-Diaz S, De Abajo F. J.

Association between aspirin and upper gastrointestinal complications : Systematic review of epidemiologic studies

Br J Clin Pharmacol 2001 ; 52 :563-571

44. Corinne Capet, Pierre Czernichow, Jean-Louis Dupas.

Hémorragies digestives hautes et aspirine à faible dose

GCB 2001 ; 25 :233

45. Lewis SC, Langmann MJS, Laporte JR.

Dose-response relationships between individual nonaspirin non steroidal anti-inflammatory drugs and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data

Br J Clin Pharmacol 2002;54:320-6

46. Weil J, Langman MJS, Wainwright P, Lawson DH.

Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs

Gut 2000;46:27-31

47. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR.

Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly

persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease

Arch Intern Med 1993;153:1665-70

48. David A Peura, MD et al.

Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications

AM J Med 2004 ; 117 (5A) : 63S-71S

49. Berger JS, Stebbins A, Granger CB, et al.

Initial aspirin dose and outcome among ST-elevation myocardial infarction patients treated with fibrinolytic therapy.

Circulation 2008; 117:192-199.

50. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al.

Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants.

Am J Gastroenterol 2007; 102:507-515.

51. Chin MW, Yong G, Bulsara MK, Rankin J, et al.

Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study.

Am J Gastroenterol 2007; 102:2411–2416.

52. Hunt RH, Bazzoli F et al.

Should NSAID/low dose aspirin takers be tested routinely for H. Pylori infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19(suppl 1):9–16.

53. L. Mellemkjaer, W. J. Blot, H. T. Sorensen.

Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs : a population-based cohort study in Denmark

Br J Clin Pharmacol 2002 ; 53 :173-181

54. Rollhauser C. and D. E. Fleischer.

Non variceal upper gastrointestinal bleeding : An update

Endoscopy 1997 ; 29 : 91-105

55. Choudari C. P., R. A. Elton and K. R. Palmer.

The outcome of peptic ulcer hemorrhage in the relation to consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs or aspirin

Alimentary Pharmacology and Therapeutics

56. Lin H. J., et al.

Early of delayed endoscopy for patients with ulcer bleeding. A prospective randomized study

J Clin Gastroenterol 1996 ; 22 :267-71

57. Cooper G. S., et al.

Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage : Associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay

Gastroenterol Endosc 1999 ; 49 :145-52

58. Laine L., M. Freeman, and H. Cohen.

Lack of uniformity in evaluation of endoscopic prodnostic features of bleeding ulcers

Gastrointest Endosc 1994 ; 40 :411-7

59. Mueller X., et al.

Factors predisposing to further hemorrhage and mortality after peptic ulcer bleeding

J Am Coll Surg 1994 ; 179 :457-61

60. Helwein W., et al.

Is the Forrest classification a useful tool for planning endoscopic therapy of bleeding peptic ulcers ?

Endoscopy 1989 ; 21 :258-62

61. J Holvoet, L Terriere, W Van Hee.

Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin : a case-control study

Gut 1991 ; 32 :730-734

62. Sulek M, Steinbrich-Zoller M, Dudeck A.

Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on upper gastrointestinal bleeding

Pol Merkur Lekarski 2005 ; 19 : 642-5

63. Barkin J. et al.

The relation between Helicobacter Pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs

Am J Med 1998 ; 105 :22S-27S

64. Khuroo, M.S., et al.

A comparaison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer.

N Engl J Med 1997 ; 336(15) :1054-8

65. Hasselgren G., et al.

Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study

Scand J Gastroenterol 1997 ; 32(4) :328-33

66. Schaffalitzky de Muckadell, O.B., et al.

Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study

Scand J Gastroenterol 1997 ; 32(4) : 320-7

67. Lin, H.J., et al.

A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy

Arch Intern Med 1998 ; 158(1) : 54-8

68. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L.

Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs.

N Engl J Med 1998;338:727-34

69. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L.

A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs.

N Engl J Med 1998;338:719-26

70. Millat, B, et al.

Emergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer : oversewing plus vagotomy versus gastric resection, a controlled randomized trial

French associations for Surgical Research. World J Surg 1993 ; 17(5) :568-73