

## PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES ULCERES GASTRO-DUODENaux HEMORRAGIQUES

(à propos de 235 cas)

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PEPTIC HAEMORRHAGIC ULCERS

(about 235 cases)

### الجانب الوبائي للقرحات المعديّة العفجية

(بصد 235 حالة)

R. BENCHEQROUN, A. ESSAID.

**ملخص :** إن النزف الهضمي العلوي الحاد من أصل قرحي يكون حالة مستعجلة متكررة ومقلقة، ويعيد عملنا تجربة العيادة الطبية «س» بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط وذلك فيما يخص الجوانب الوبائية للقرحات المعديّة العفجية، ولقد شملت دراستنا سلسلة من 600 حالة متتابعة خلال مرحلة سنتين (يناير 1998 إلى دجنبر 1999) مرسلّة بعد نزف هضمي علوي حاد لأنجاز التنظير الليفي المريئي المعدي العفجي المستعجل ولم ندرس إلا حالات النزف من أصل قرحي، كما أن معظم مرضانا من جنس ذكوري (9.88٪) ومعدل السن هو 48 سنة، أما سوابق القرحات المعديّة العفجية والنزف الهضمي العلوي الحاد فقد تواجدت بالتتالي في 17٪ و 6.8٪ من الحالات، ولقد تم تسجيل علة مشتركة في 29.7٪ من الحالات، وتناول دواء هضمي سمي في 6.5٪ من الحالات، وضمن 600 تنظير ليفي معدي عفجي كانت القرحات المعديّة العفجية سببا للنزف في 235 حالة (39.2٪) وفي 186 حالة ضمن 235 (79.1٪) كانت القرحة على مستوى بصلي وفي 36 حالة (15.4٪) على مستوى معدي وفي 6 حالات (3.8٪) تعلق الأمر باشتراك قرحة بصلية مع قرحة معديّة وفي 4 حالات (1.7٪) مع قرحة بوابية. إن الاشتراك الآفي النزيفي أو الغير النزيفي قد تواجد عند التنظير الداخلي في 36.5٪ من الحالات مع قرحات بصلية وفي 38.9٪ مع القرحات المعديّة.

**Résumé :** Les hémorragies digestives aiguës hautes d'origine ulcéreuse constituent une urgence fréquente et préoccupante. Notre travail rapporte l'expérience de notre service à propos des aspects épidémiologiques des ulcères gastro-duodénaux hémorragiques. Il a porté sur une série de 600 patients consécutifs, sur une période de 2 ans (janvier 1998 à décembre 1999), adressés à la suite d'une hémorragie digestive aiguë haute pour la réalisation d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale en urgence. Seuls les hémorragies d'origine ulcéreuse seront étudiées. La majorité de nos patients sont de sexe masculin (88,9%) et la moyenne d'âge est de 48 ans. Des antécédents d'ulcère gastro-duodénal et d'hémorragie digestive aiguë haute ont été retrouvés respectivement dans 17% et 6,8% des cas. Une tare associée a été notée dans 29,7% des cas et une prise médicamenteuse gastrotrotoxique dans 6,5% des cas. Sur les 600 fibroscopies oeso-gastro-duodénales réalisées, un ulcère gastro-duodénal a été à l'origine du saignement dans 235 cas (39,2%). Dans 186 cas sur 235 (79,1%), l'ulcère était de siège bulbaire, dans 36 cas (15,4%) de siège gastrique, dans 9 cas (3,8%) il s'agissait de l'association d'un ulcère bulbaire et d'un ulcère gastrique et dans 4 cas (1,7%) d'un ulcère du pylore. Une association lésionnelle, hémorragique ou pas, a été retrouvée à l'endoscopie dans 36,5% des cas avec les ulcères bulbaires et dans 38,9% avec les ulcères gastriques.

**Mots-clés :** ulcère gastro-duodénal hémorragie.

**Abstract :** High digestive haemorrhage of ulcerous origin make up frequent and fearsome urgency. We report the experience of our department about the epidemiological aspects of peptic haemorrhagic ulcers. Our study was carried in two period ( january 1998 - december 1999) in the endoscopy unit of our ward and conducted 600 patients applied for an acute upper gastrointestinal haemorrhage. Only high digestive haemorrhage of ulcerous origin will be studied. The mean age of our patients is 48 years with a male predominance (88,9%). Antecedents of peptic ulcer and acute upper gastrointestinal haemorrhage were noted respectively in 17% and 6,8%. An associated disease was noted 29,7% and a consumption of a gastrotomie drug in 6,5%. On the 600 upper endoscopy realized, a peptic ulcer was the cause of the haemorrhage in 235 cases (39,2%). The ulcer was duodenal in 79,1%, gastric in 15,4%, pyloric in 1,7%. The double association duodenal and gastric was noted in 3,8%. The front face of the bulb was the most frequent localisation of the haemorrhage (74,1%). A lesional association, haemorrhagic or not, was found respectively in 36,5% and 38,9% with duodenal ulcer and gastric ulcer.

**Key-words :** Peptic haemorrhagic ulcer

Tiré à part : R. Bencheqroun : Clinique médicale "C ". Hôpital Ibn Sina CHU de salé - Rabat.Maroc.

## INTRODUCTION

L'hémorragie ulcéreuse constitue la principale cause des hémorragies digestives aiguës hautes (1). Alors que le nombre d'hospitalisations et d'interventions chirurgicales électives pour maladie ulcéreuse a diminué considérablement au cours des deux dernières décennies, celui des complications ulcéreuses, et notamment des hémorragies, est resté stable ou a même augmenté (1,2). Cela s'explique par le vieillissement de la population et par la prescription croissante des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Malgré les progrès réalisés, tant dans le domaine diagnostique (endoscopie), que thérapeutique (hémostase endoscopique, chirurgie), le pronostic de l'hémorragie ulcéreuse est resté pratiquement inchangé au cours de ces dernières années, avec un chiffre autour de 6 à 10% (3), le pronostic étant étroitement lié à l'âge et aux maladies associées.

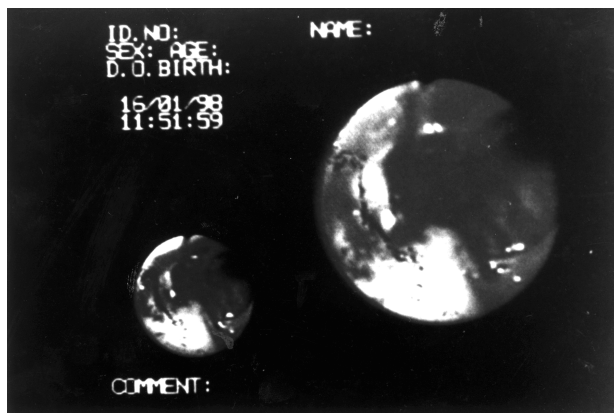
## MATERIEL ET METHODE D'ETUDE

Entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 1999, sur 600 fibroscopies oeso-gastro-duodénales réalisées en urgence pour hémorragie digestive aiguë haute, 235 sont liées à un ulcère gastro-duodéal hémorragique.

## RESULTATS

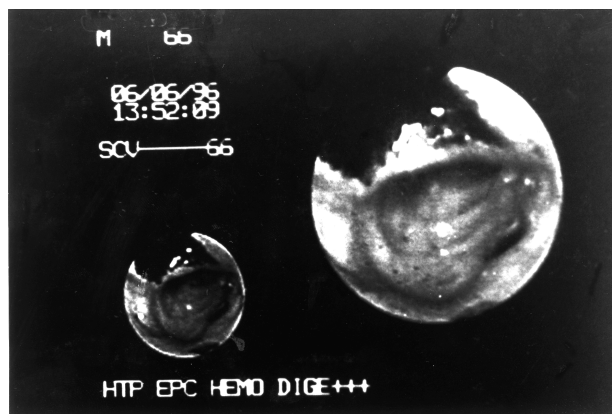
La maladie ulcéreuse gastro-duodénale constitue dans notre série la cause la plus fréquente des hémorragies digestives aiguës hautes avec 39,2% des cas (235 cas sur les 600 fibroscopies oeso-gastro-duodénales réalisées), viennent ensuite les varices oesophagiennes avec 22% des cas ; les autres causes, plus rares totalisent avec 22,3% des cas (tableau n° 1).

Photo 1 : gastroscopie



Ulcère bulbaire hémorragique :  
hémorragie active en nappe.

Photo 2 : gastroscopie



Ulcère gastrique à fond noir.

Tableau n° 1

| LÉSIONS HÉMORRAGIQUES            | NB CAS | POURCENTAGE |
|----------------------------------|--------|-------------|
| U.G.D                            | 235    | 39,2%       |
| V.O                              | 132    | 22%         |
| Lésions aiguës de la muqueuse GD | 99     | 16,5%       |
| Autres causes :                  | 134    | 22,3%       |
| - œsophagites peptiques          | 26     | 4,3%        |
| - cancers de l'estomac           | 24     | 4%          |
| - syndrome de Mallory Weiss      | 16     | 2,7%        |
| - polypes                        | 15     | x%          |
| - diverticules bulbaires         | 15     | 2,5%        |
| - Hgie de l'anastomose GIntest   | 10     | 1,7%        |
| - cancers de l'œsophage          | 8      | 1,3%        |
| - ulcérations sur hernie hiatale | 8      | 1,3%        |
| - varices cardio-tubérositaires  | 5      | 0,8%        |
| - œsophagites ischémiques        | 2      | 0,3%        |
| - gastrites hypertensives        | 2      | 0,3%        |
| - angiomes gastriques            | 1      | 0,1%        |
| - fistule aorto-duodénale        | 1      | 0,1%        |
| - fistule bulbo-biliaire         | 1      | 0,1%        |

Etiologies des hémorragies digestives aiguës hautes

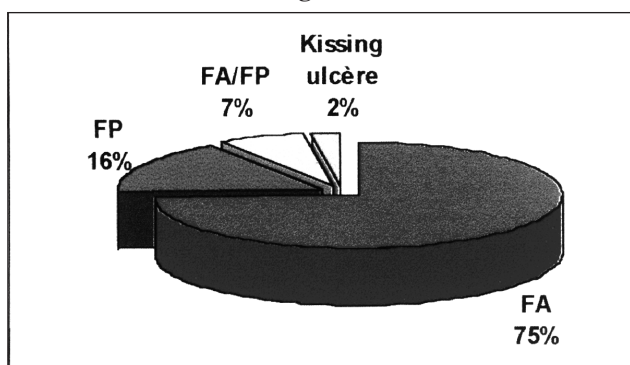
Nos patients se répartissent en 209 hommes (88,9%) et en 26 femmes (11,1%), avec un âge compris entre 15 et 81 ans. L'interrogatoire a retrouvé à l'admission un antécédent d'ulcère gastro-duodéal hémorragique chez 47 patients (17%), celui d'une hémorragie digestive haute chez 16 (6,8%), celui d'une intervention chirurgicale récente chez 63 (26,8%) et chez 2 patients (0,8%) celui d'un infarctus du myocarde. Une prise médicamenteuse gastro-toxique, anti-inflammatoire non stéroïdien ou acide acétyl salicylique, a été notée chez 15 patients (6,5%). 70 malades (29,7%) avaient une tare viscérale associée : affection cardio-vasculaire (24 cas), affection respiratoire (22 cas), diabète (10 cas), affection rénale (7 cas), affection rhumatologique (5 cas), et 2 terrains néoplasiques.

Une pâleur franche a été retrouvée à l'admission chez 47

patients (20%) et 70 (29,8%) avaient présenté avant l'accident hémorragique un syndrome douloureux épigastrique. Le toucher rectal a retrouvé un méléna chez 66 patients (28%). Le collapsus a été noté dans 6 cas (13%), un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/100 ml dans 153 cas (65%) et un débit de transfusion supérieur à 4 unités dans 61 cas (26%).

L'endoscopie a montré que dans 186 cas (79,1%) un ulcère bulbaire a été à l'origine de l'accident hémorragique. Dans 118 cas sur 186 (63,5%), l'ulcère bulbaire était la seule lésion hémorragique retrouvée, avec 112 cas (60,2%) de saignement récent et 12 cas de saignement actif. Dans 68 cas sur 186 (36,5%), il était associé à une autre lésion endoscopique, cette lésion s'étant révélée être également hémorragique dans 1 cas (varice œsophagienne grade II) et non hémorragique dans 68 cas (œsophagite peptique dans 47 cas, diverticule bulbaire dans 13 cas, hernie hiatale dans 10 cas, sténose bulbaire dans 5 cas, ulcère gastrique dans 3 cas et angiome gastrique dans 1 cas). Au niveau du bulbe, la localisation prédominante de l'hémorragie était la face antérieure, retrouvée dans 139 cas (74%) (figure 1). Dans

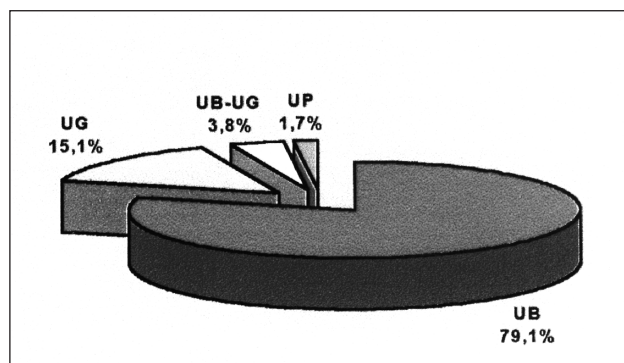
Figure 1



*Siège de l'ulcère bulbaire hémorragique*  
( FA = face antérieure, FP = face postérieure).

36 cas (15,1%), un ulcère gastrique était à l'origine de l'hémorragie digestive. Dans 34 cas, le saignement était récent et dans 4 cas, il était actif. L'ulcère gastrique a été la seule lésion qui saignait dans 22 cas sur 36 (61,1%) et dans 14 cas (38,9%), il était associé à une autre lésion, non hémorragique du tractus digestif haut (œsophagite peptique dans 4 cas, ulcère bulbaire dans 3 cas, hernie hiatale associée à une œsophagite dans 2 cas, varices œsophagiennes grade III dans 1 cas, diverticule bulbaire dans un cas et sténose bulbaire dans un cas). Dans 9 cas sur 235 (3,8%), la double localisation hémorragique gastrique et bulbaire a été retrouvée. Dans 4 cas (1,7%), un ulcère du pylore a été à l'origine d'une hémorragie digestive aiguë haute. Dans 3 cas, il était isolé et dans 1 cas, il était associé à un syndrome de Mallory-Weiss ayant récemment saigné. La figure 2 résume le siège de l'ulcère hémorragique.

Figure 2



*Siège de l'ulcère hémorragique.*

## DISCUSSION

La fréquence des hospitalisations pour ulcère hémorragique est relativement stable depuis une vingtaine d'années (4,5) et la mortalité de l'ulcère hémorragique ne semble pas s'être modifiée durant cette période. Elle se situe entre 6 et 10% des cas (3) malgré les progrès réalisés, tant dans le domaine diagnostique que thérapeutique. Parmi l'ensemble des hémorragies digestives aiguës hautes par ulcère gastrique ou duodéal, 75 à 80% s'arrêtent spontanément, 20% persistent ou récidivent, et, finalement 5% sont considérées comme graves (6,7).

Le mécanisme du saignement est double : le plus fréquent est un saignement capillaire, périulcéreux et plus rarement il s'agit d'un saignement artériel, par rupture d'une artériole ou d'une artère située dans le cratère ulcéreux lui-même. Ce type de saignement est volontiers abondant et récidive fréquemment (8).

Le diagnostic de l'hémorragie ulcéreuse repose sur la mise en évidence d'une ulcération, et de signes directs ou indirects d'hémorragie récente à son niveau. La classification de Forrest modifiée (8,9) définit ces différents signes (tableau n°2).

Tableau n°2

|           |   |
|-----------|---|
| Type I    | Ia : saignement actif, en jet<br>b : saignement en nappe  |
| Type II : | signes indirects d'hémorragie récente :<br>IIa : vaisseau visible<br>IIb : caillot adhérent<br>IIc : tâches pigmentées au fond du cratère |

*Classification de Forrest modifiée (8)*

L'ulcère gastrique ou duodéal hémorragique constitue environ la moitié des causes des hémorragies digestives aiguës hautes selon la donnée de la littérature (10,11,12,13,14,15,16). Dans notre série, cette fréquence est de 39,2%. Dans 31% des cas, il s'agit d'un ulcère bulbaire, dans 6% d'un ulcère gastrique, dans 1,5% de l'association d'un ulcère bulbaire

et d'un ulcère gastrique et dans 0,7% des cas d'un ulcère du pylore. L'étude des différentes séries endoscopiques (tableau n°3) montre que si le siège bulbo-duodénal est le plus fréquent au Maroc, aux USA et en France, ce rapport est inversé au Japon et en Finlande.

Tableau n°3

| AUTEURS                | UGD  | UG   | UB   | UG+UB | UP  |
|------------------------|------|------|------|-------|-----|
| ASGE (1990) (9)        | 44,7 | 21,9 | 22,8 | —     | —   |
| HIKI (1991) (9)        | 53   | 37   | 16   | —     | —   |
| KIMURA (1991) (9)      | 39   | 28   | 11   | —     | —   |
| MAKELA (1992) (10)     | 43,2 | 24   | 18   | 1,2   | —   |
| LONGSTRETH (1991) (11) | 59,7 | 24   | 35,7 | —     | —   |
| RAYMOND (1997) (12)    | 34   | —    | —    | —     | —   |
| CZERNICHOW (2000) (1)  | 36,6 | —    | —    | —     | —   |
| NOTRE SERIE            | 39,2 | 6    | 31   | 1,5   | 0,7 |

Fréquence des UGD hémorragiques dans les séries endoscopiques de la littérature. (UGD = ulcère gastro-duodénal, UG = ulcère gastrique, UB = ulcère duodénal, UP = ulcère pylorique).

- Les facteurs pronostiques de l'hémorragie ulcéreuse comportent :

- le terrain (13) : L'âge supérieur à 60 ans, l'existence d'une insuffisance viscérale, d'un cancer ou d'une hémopathie maligne en cours de traitement sont des facteurs de mauvais pronostic.

le risque de récurrence hémorragique : Le risque de resaignement semble maximum dans les trois premiers jours qui suivent l'accident initial, chutant à 10% au-delà de 48 heures et devenant négligeable au-delà du septième jour (1%) (14). Les principaux paramètres liés à ce risque sont :

- la gravité de l'hémorragie initiale (13),  
- les stigmates endoscopiques de saignement récent (saignement actif par jet artériel ou saignement en nappe, vaisseau visible) : selon la classification de Forrest modifiée (8), ce risque est de 55% pour le type I, de 10 à 43% pour le type II et de 5% pour le type III.

- le siège de l'ulcère: la localisation à la face postérieure du bulbe ou sur la petite courbure verticale de l'estomac expose à un plus grand risque de récurrence hémorragique (15).

- la taille de l'ulcère: une taille supérieure à 1 ou à 1,5 cm de diamètre est également un facteur de risque de récurrence hémorragique (15).

Les facteurs pronostiques de la mortalité de l'hémorragie ulcéreuse comportent d'une part ceux du risque de récurrence hémorragique, et d'autre part l'âge et la présence d'affections associées (15,17). Ainsi, en cas d'ulcère hémorragique, 85% des décès surviennent après 65 ans (18) ; la mortalité est de 10% après 60 ans et de 0,5% avant 60 ans (17). L'existence d'une décompensation cardiaque, d'une atteinte hépatique ou d'un état confusionnel triple la mortalité (19) et la présence de maladies associées est un facteur péjoratif de

la plus part des indices pronostiques établis (18). Certains de nos malades étaient déjà porteurs d'un ou plusieurs facteurs de risque de récurrence hémorragique et /ou de mortalité de l'hémorragie ulcéreuse : l'endoscopie a retrouvé des stigmates de saignement actif. chez 162 patients (68,9%), 36 patients (15,3%) avaient un âge supérieur à 60 ans et 70 patients (29,7%) avaient une tare associée à l'admission.

Quant à la relation entre la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et la survenue d'une hémorragie digestive aiguë haute, elle a été analysée de façon critique par plusieurs auteurs (19,20,21) : cette prise semble être liée à un risque accru de saignement, ce risque étant multiplié par 3 à 4 pour *Bateman* (22). Le risque hémorragique dépend de la dose et du type de médicaments. Ainsi, pour de faibles doses d'acide acétyl salicylique, certains auteurs (19) ont souligné que le risque relatif (RR) était déjà augmenté (RR = 7,7). Par ailleurs, l'acide acétyl salicylique à libération entérique semble présenter un risque hémorragique moindre par rapport aux autres formes galéniques (19). Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le risque de saignement aigu le plus élevé est observé avec le piroxicam, l'indométacine et le kétoprofène (19), l'hémorragie survenant le plus souvent au cours des trois premiers mois de traitement et parfois après une prise très courte, voire même unique (19). Dans sa méta-analyse, *Gabriel* (23) a montré que le risque relatif d'hémorragies digestives hautes sévères était de 2,39 chez les malades prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens et que ce risque était encore plus important chez les sujets âgés de plus de 60 ans. Cette même étude a également noté qu'en présence d'un ulcère hémorragique sévère menaçant le pronostic vital, l'anamnèse avait retrouvé une prise récente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens dans 60% cas contre 3,9% chez des malades témoins hospitalisés pour une autre cause. Soulignons que le pronostic des hémorragies ulcéreuses n'est pas aggravé par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'acide acétyl salicylique. Ce pronostic semble même favorable avec l'acide acétyl salicylique (2) : cela pourrait s'expliquer par l'âge moyen plus jeune chez les patients saignants sous acide acétyl salicylique. Cependant, le nombre élevé des complications ulcéreuses (hémorragie et perforation) s'explique sans doute par la surconsommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens depuis ces trois dernières décennies. Une prise médicamenteuse gastrotoxique n'a été retrouvée dans notre série que dans 6,5% des cas : ce chiffre est bien en deçà des données de la littérature, le pourcentage des patients hospitalisés pour hémorragie digestive aiguë haute et qui auraient consommé des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou de l'acide acétyl salicylique se situant entre 30 et 50% (22,23,24,25,26). Cette différence notable avec les séries étrangères est probablement en rapport avec la jeunesse de la population marocaine et à la sous médicalisation du pays par rapport aux pays plus industrialisés.



## CONCLUSION

*Les hémorragies de la maladie ulcéreuse demeurent une complication encore fréquente, malgré l'avènement de nouvelles*

*classes thérapeutiques. L'ulcère gastro-duodéal demeure la principale étiologie des hémorragies digestives aiguës hautes. Le bulbe, et plus particulièrement la face antérieure du bulbe est la localisation élective de l'hémorragie.*

## REFERENCES

- 1) **P Czernichow, P Hochain, JB Nousbaum, JM Raymond, A Rudelli, JL Dupas, M Amouretti, H Gouerou, MH Capron, H Herman, R Colin.** Epidemiology and cause of acute upper gastrointestinal haemorrhage in four french geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 Feb, 12 (2) : 175-81.
- 2) **JF Bretagne.** Indications thérapeutiques dans l'hémorragie des ulcères duodénaux et gastriques. *Rev Prat*, 1995 (45) : 2297-2302.
- 3) **M Barthet, J Sahel.** Indications et résultats du traitement endoscopique des ulcères hémorragiques. *Ann Chir*, 1997, 51, n°1, 10-20.
- 4) **JH Kurata, ED Corbay.** Current peptic ulcer time trends. An epidemiological profil. *J Clin Gastroenterol*, 1988 ; 10 : 259-68.
- 5) **S Gustavson, KA Kelly, LJ Melton, AR Zinmeister.** Trends in peptic ulcer surgery : a population study in Rochester. *Gastroenterology*, 1988 ; 94 : 688-94.
- 6) **L Laine, WL Petterson.** Bleeding peptic ulcer. *Lancet*, 1994 ; 331 : 717-27.
- 7) **R Steele.** Endoscopic haemostasis for non variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg*, 1996 ; 76 : 219-25.
- 8) **P Hochain, B Colin.** Epidémiologie des hémorragies digestives aiguës en France. *Rev Prat*, 1995 ; 45 : 2277-82.
- 9) **ADavid, MD Gilbert.** Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*, 1990 ; 36 (5)S9-S13.
- 10) **JP Makela, K Hankipura.** Endoscopy for the diagnosis of acute upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol*, 1991 ; 26 : 1082-88.
- 11) **MD Longstreth and al.** Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal haemorrhage : a population base study. *Am J Gastroenterol*, 1995 ; 90 (2) : 206-10.
- 12) **A Raymond, P Hochain, P Colin.** Hémorragies digestives hautes communautaires : épidémiologie et prise en charge. Etude prospective multicentrique. *Gastroenterol Clin Biol*, 1997 ; 21 : 178.
- 13) **B Bousset.** Traitement chirurgical des hémorragies ulcéreuses. *Sem Hôp Paris*, 1995 ; 71 (31) : 963-65.
- 14) **C Moulin, JL Basson, A Rolachon, V LI, M Cohard.** Peut-on prédire la récurrence hémorragique précoce des ulcères gastro-duodénaux ? *Gastroenterol Clin Biol*, 1994 ; 18 : 1095-1101.
- 15) **PG Foutch, R Sanyer, RA Samowski.** Push enteroscopy for diagnosis of patients with gastrointestinal bleeding of obscure origine. *Gastro Intest End*, 1996 ; 36 (4) : 337-41.
- 16) **FL Brinicki, SY Coleman, PJ Fok.** Bleeding peptic ulcer : a prospective evaluation of risks factors for rebleeding and mortality. *World J Surg*, 1990 ; 14 : 262-70.
- 17) **JC Debongnie.** Endoscopie et pronostic de l'hémorragie du tractus digestif supérieur. *Gastroenterol Clin Biol*, 1989 ; 13 : 890-98.
- 18) **DE Dombal.** Pronostics factors in upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*, 1986 ; 18 : 6-10.
- 19) **LA Garcia, C Cataruzzi, L Agostini.** Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with Ketoralac, other NSAIDs drugs, calcium antagonists and other antihypertensive drugs. *Arch of Inter Med*, 1998 ; 158 (1) 33-39.
- 20) **A Lanas, E Bajardor, P Serrano, J Fuentes, S Carreno, J Gardia, M Sanz, M Montoro, R Sainz.** Nitro vasodilators, low-dose aspirin, other NSAIDs drugs and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000, Sep 21 ; 343 (12) :834-9.
- 21) **JL Wallace.** How do NSAIDs cause ulcer disease ? *Bailliers Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000 Feb ; 14 (1) : 147-159.
- 22) **DN Bateman.** NSAIDs : time to reevaluate gut toxicity. *Lancet* 1994; 343: 1051-52.
- 23) **SE Gabriel and al.** Risk for gastrointestinal complications related to use NSAIDs drugs. *Ann Int Med* 1991, 115: 787-96.