Traitement de l'ulcère gastro-duodénal hémorragique (UGDH) : ce qui est prouvé

Pr Marc Bardou

INSERM CIC-P 803
Service d'hépato-gastroentérologie
CHU de Dijon

&
Alan Barkun
McGill University Health Center

Objectif pédagogique :

- Connaître les indications validées du traitement anti-sécrétoire dans l'ulcère gastroduodénal hémorragique (UGDH).

- Connaître les techniques d'hémostase endoscopiques, leurs indications et leurs délais de mise en oeuvre devant un UGDH

Points forts

❶ L'utilisation d'échelles de Rockall et Blatchford et l'endoscopie (< 24 heures) ont une valeur pronostique et permettent d'orienter les malades dans une unité appropriée.

❷ En dehors de facteurs de risques cardio-vasculaires particuliers, la transfusion sanguine ne sera discutée que si l'hémoglobine est < à 7 g par décilitre avec une cible thérapeutique de 7 à 9 g/dl.

❸ L'utilisation d'érythromycine IV, avant l'endoscopie, permet d'améliorer la visualisation de la cavité gastrique.

❹ Le traitement par inhibiteurs de la pompe proton à forte dose (un bolus de 80 mg suivis d'une perfusion de 8 mg heures) est justifié pour les 72 premières heures, période pendant laquelle se produisent 80% de récidive hémorragique.

❺ Sous antiagrégant plaquettaire, le maintien ou non de ce traitement dépend de l'évaluation des risques thrombotiques et hémorragiques.

Liens d'intérêt

- ⇨Rapports d'expertise ponctuels pour Sanofi-Aventis et Ethypharm

- ⇨Invitation à des congrès internationaux : Astra-Zeneca et Schering-Plough

- ⇨Expert à l'Afssaps

Ann Intern Med. 2010;152:101-113.

Annals of Internal Medicine | CLINICAL GUIDELINES

International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Alan N. Barkun, MD, MSc (Clinical Epidemiology); Marc Bardou, MD, PhD; Ernst J. Kuipers, MD; Joseph Sung, MD; Richard H. Hunt, MD; Myriam Martel, BSc; and Paul Sinclair, MSc, for the International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group*

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

Management of Acute Bleeding from a Peptic Ulcer

Ian M. Gralnek, M.D., M.S.H.S., Alan N. Barkun, M.D., C.M., M.Sc., and Marc Bardou, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2008;359:928-37.

Prise en charge globale

- ✓ Conditionnement et réanimation appropriée
- ✓ Stratification du risque
  - ✓ Avant l'endoscopie
  - ✓ Lors de l'endoscopie précoce

Patients à très faible risque

- ✓ retour au domicile

Tous les autres patients

- ✓ hospitalisation

Patients à haut risque

- ✓ Hémostase endoscopique
- ✓ Débuter IPP IV forte dose

Patients à bas risque

- ✓ Débuter des IPP oraux

- ✓ Considérer la prophylaxie secondaire
  - ✓ tester et traiter *H pylori*
  - ✓ AINS/COX2
  - ✓ Aspirine à faible dose

Score de Rockall

VARIABLES	POINTS
Age :	
<60 ans	0
	1
Défaillance cardiaque, ischémie cardiaque	
Défaillance rénale, hépatique, pathologie maligne métastatique	3
Signes endoscopiques :	
Diagnostic :	
Pas de lésion observée, Mallory-Weiss	0
Ulcère peptique, érosion, oesophagite	1
Néoplasie du tractus digestif supérieur	2
Signes d'hémorragie	
Ulcère fond propre ou pigmenté	0
Sang visualisé, saignement actif, vaisseau visible, caillot adhérent	2

Score de Rockall <3 : Taux de mortalité à J30 = 3%

Score de Rockall >8 : Taux de mortalité à J30 = 40%

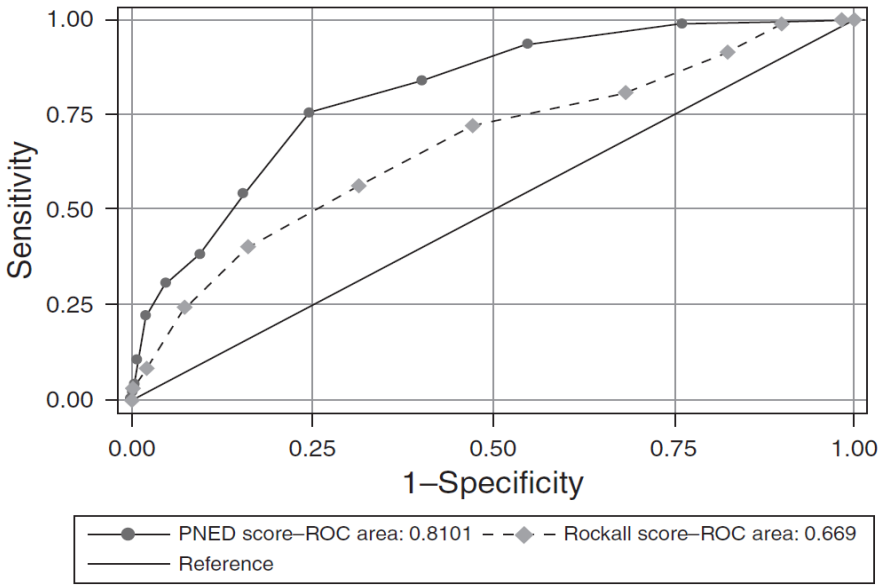
Rockall, Lancet, 1996. 347: 1138-40

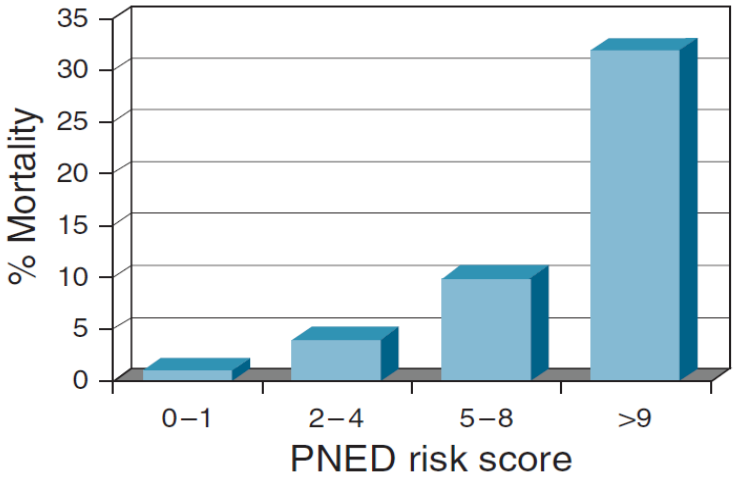
Score PNED
(Progetto Nazionale Emorragia Digestiva)

Table 4. The PNED score for the risk of mortality in upper GI bleeding

Score			
1	2	3	4
Risk factors			
ASA 3	Hb level ≤7 g/dl	Rebleeding	Failure of endo-scopic treatment
Time to admission <8 h	Age ≥80 Renal failure	ASA 4 Neoplasia Liver cirrhosis	

ASA, American Society of Anesthesiology; GI, gastrointestinal; PNED, Progetto Nazionale Emorragia Digestiva.





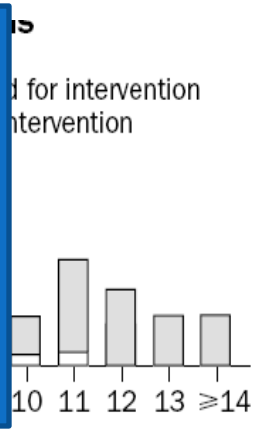
Marmo R et al. Am J Gastroenterol 2010; 105:1284-1291

Score de Glasgow-Blatchford

Marqueurs de risque à l'admission		Score
Urée (mmol/L)	Entre 6.5 et 8	2
	Entre 8 et 10	3
	Entre 10 et 25	4
	Supérieure ou égale à	6
Hém		
Hém		
	Entre 90 et 99 mmHg	2
	<90 mmHg	3
pouls	>100 bpm	1
méléna	présent	1
syncope	présent	2
Hépatopathie	présente	2
Insuffisance cardiaque	présente	2
Total		

<u>Score de Blatchford ≤ 1 =</u>

-¼ des patients
-Pas d'endoscopie la nuit
-Pas d'hospitalisation aux soins continus

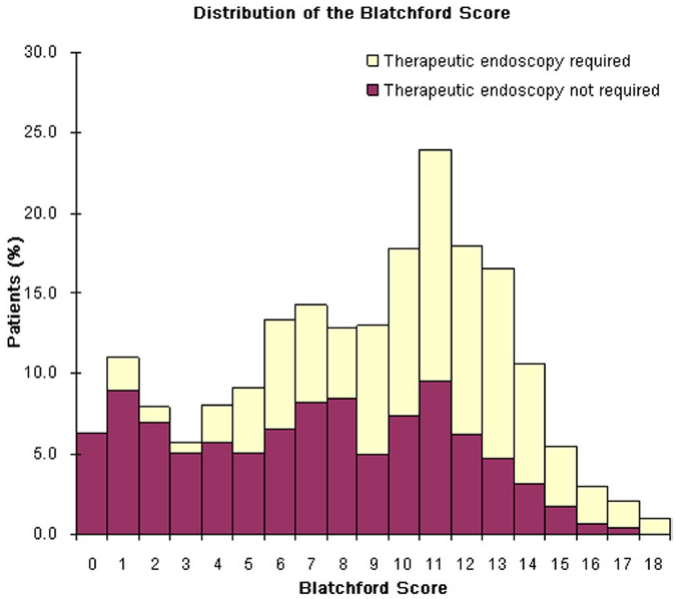


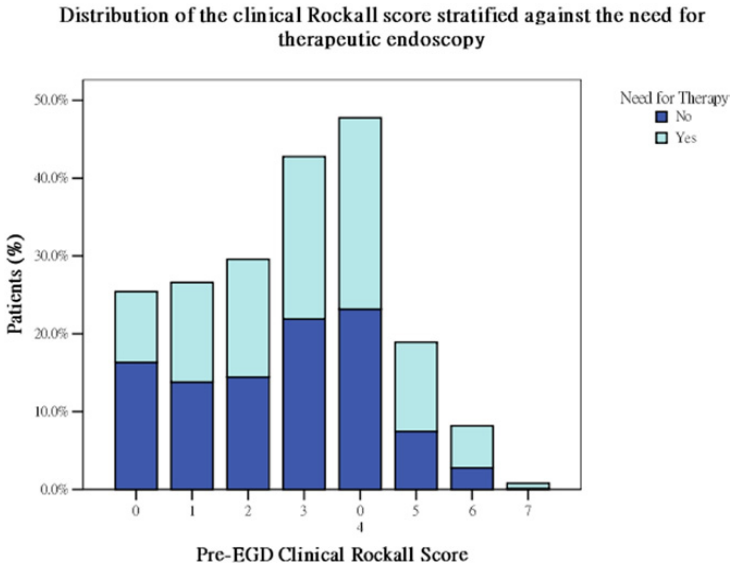
Blatchford O, Lancet 2000;356:1318-21.

Score de Blatchford ou Rockall pré-endoscopique?

1087 patients UGIH avec une endoscopie dans les 24h

- 297 (27.3%) nécessité d'un geste endoscopique
- Un score de Blatchford de 0 (faible risque) prédit la non nécessité de geste endoscopique Sensibilité 100%, spécificité 6.3%
- Echec du score de Rockall pré-endoscopique pour cette prédiction





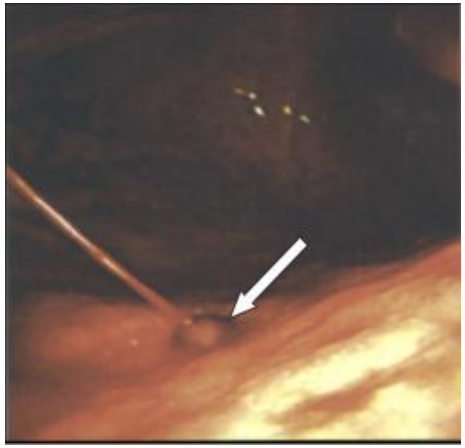
Pang SH, et al. Gastrointest Endosc 2010; 71: 1134-1140

Score de Forrest

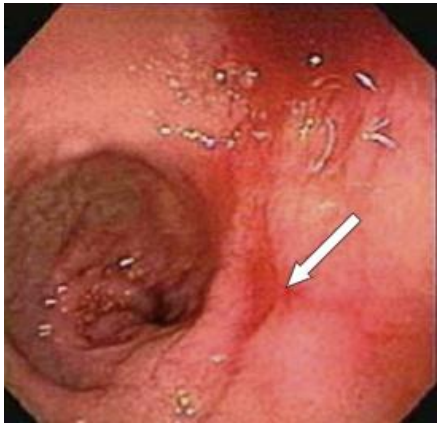
Score de Forrest	Lésion macroscopique	Taux de récidive hémorragique
Ia	Saignement en jet	90 %
Ib	Saignement en nappe	20 %
IIa	Vaisseau visible	50 %
IIb	Caillot adhérent	20%
IIc	Tâche pigmentée	7%
III	Fond propre	3 %

Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet 1974 ;2(7877) :394-7.

Hémorragies actives

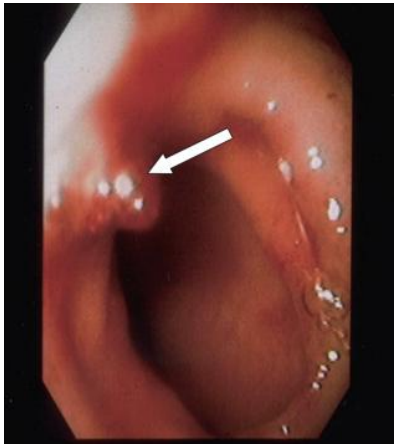


Forrest Ia

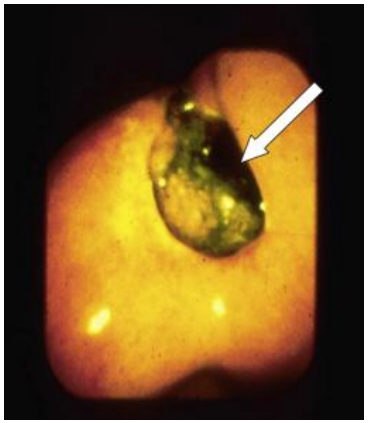


Forrest Ib

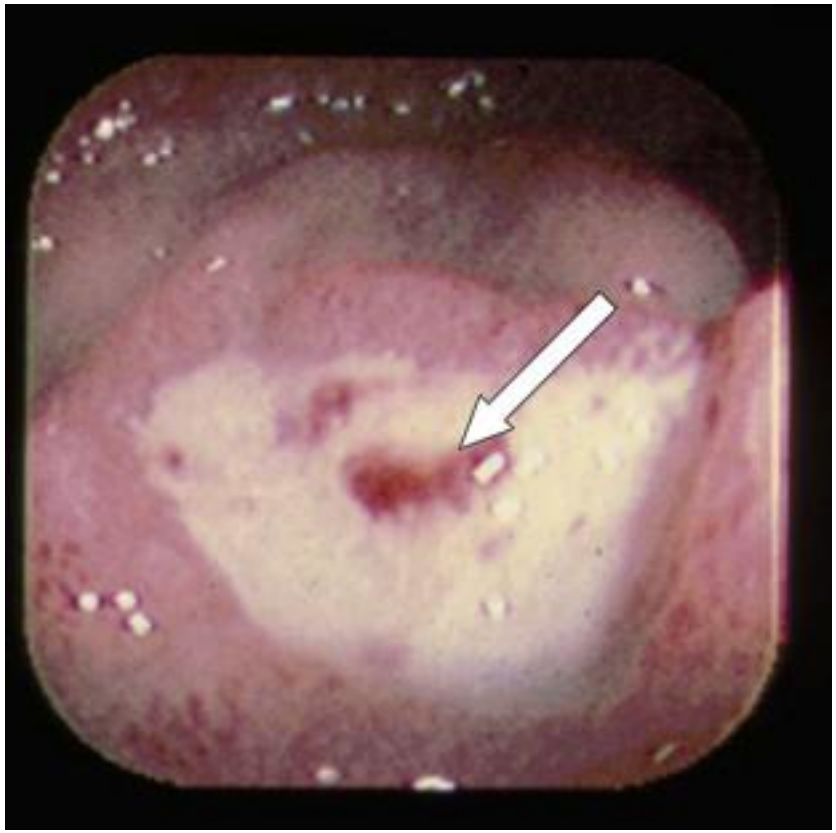
Signes d'hémostase



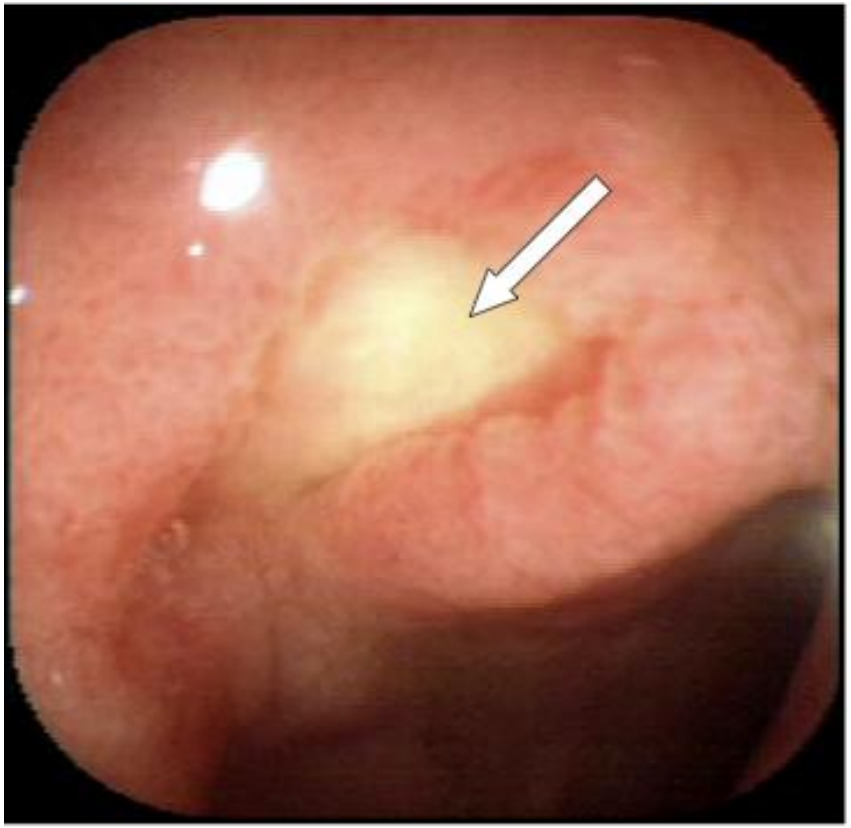
Forrest IIa



Forrest IIb



Forrest IIc



Forrest III

Qui renvoyer rapidement à la maison?

Table 2. Proposed Selection Criteria for an Abbreviated Hospital Stay or Outpatient Treatment of Patients at Low Risk.*

Criteria

- Age, <60 yr
- Absence of hemodynamic instability, which is defined as resting tachycardia (pulse, ≥100 beats per minute), hypotension (systolic blood pressure, <100 mm Hg), or postural changes (increase in pulse of ≥20 beats per minute or a drop in systolic blood pressure of ≥20 mm Hg on standing), or hemodynamic stability within 3 hours after initial evaluation
- Absence of a severe coexisting illness (e.g., heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, hepatic cirrhosis, hematologic cancer, chronic renal failure, and cerebrovascular accident)
- A hemoglobin level of more than 8 to 10 g per deciliter after adequate intravascular volume expansion and no need for blood transfusion
- Normal coagulation studies
- Onset of bleeding outside the hospital
- Presence of a clean-base ulcer or no obvious endoscopic finding on early endoscopy (performed within 24 hours after presentation)
- Adequate social support at home with the ability to return promptly to a hospital

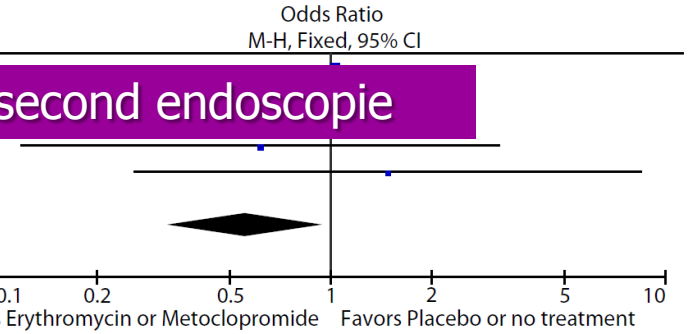
Ces patients représentent 20-40% de tous les patients Avec une HDH

Grainek, NEJM, 2008

Erythromycine:

Study or Subgroup	Erythromycin or Metoclopromide Events	Total	Placebo or no treatment Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Carbonell 2006	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Coffin 2002	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Frossard 2002	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Habashi 2007	4	30	3	15	9.4%	0.62 [0.12, 3.19]
Sussman 2008	4	13	3	13	5.6%	1.48 [0.26, 8.50]
Total (95% CI)		162		154	100.0%	0.55 [0.32, 0.94]
Total events	29		45			

Heterogeneity: $Chi^2 = 5.89$, df = 4 (P = 0.21); $I^2 = 32\%$
Test for overall effect: Z = 2.18 (P = 0.03)



L'érythromycine diminue la nécessité d'une second endoscopie

Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ Gastrointest Endosc 2010; 72: 1138-1145

Table 2. Endoscopic features and treatment in each group.*

Endoscopic Features and Treatment	No. (%) or Median (IQR)			Difference (95% CI)		
	ER (N=84)	NG (N=85)	NGER (N=84)	ER vs NG	ER vs NGER	NG vs NGER
Empty stomach	69 (84)	68 (82)	69 (89)	2.2 (−9.2 to 13.7)	−4.3 (−14.9 to 6.3)	−6.5 (−17.4 to 4.4)
Hemostatic treatment	31 (38)	28 (34)	34 (44)	4.5 (−10.1 to 19.2)	−5.3 (−20.6 to 10)	−9.9 (−24.8 to 5.1)
Ability to identify the source of bl[illegible]	64 (78)	65 (78)	66 (85)	0.3 (−12.3 to 12.9)	−6.6 (−18.6 to 5.5)	−6.3 (−18.3 to 5.6)
Duration of en[illegible] (min)	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible] 5)
Need for a second endoscopy	14 (20)	20 (26)	17 (23)	−6.3 (−19.7 to 7.2)	−3.6 (−17.0 to 9.8)	2.7 (−11.1 to 16.5)

Pas d'intérêt à combiner l'utilisation d'érythromycine et la SNG

Pateron D, et al. Ann Emerg Med 2011. In Press

Erythromycine:

N'améliore pas la morbi-mortalité

Utilisation conseillée,
mais pas forcement pour tout le monde

ie

Frossard et al., GE 2002: Coffin et al, GE 2002 Carbonell AJG 2006 Adler et al. Gastrointest Endosc

Erythromycine

- En l'absence de contre-indications :

  - ionogramme sanguin : hypokalièmie

  -ECG : QTc long (> 470 ms (femmes) et 450 ms (hommes))

- 250 mg d'érythromycine

- Sur 20 à 30 minutes

- Endoscopie réalisée **30 à 90 minutes** après la fin de la perfusion

IPP avant l'endoscopie

	Omeprazole avant et après endosocopie N=314 (188 MUH)	Placebo avant endoscopie puis IPP N=317 (190 MUH)	P
Endo stigmata:			
- saignement actif	6.3% (12)	14.7% (28)	P=0.01
- Vaisseau visible	12.6 (24)	16.3% (31)	NS
- Caillots	3.7% (7)	5.3% (10)	NS
- Tâche pigmentée	13.3% (25)	16.3% (31)	NS
- Fond propre	63.8% (120)	47.4% (90)	P=0.001
Geste	19.1% (60)	28.4% (90)	0.007
Hospitalisation< 3 jours	**60,5%**	**49,2%**	0.005

Lau JY,. N Engl J Med 2007; 356: 1631-1640

Sreedharan A Cochrane Database Syst Rev 2010; 7: CD005415

IPP avant l'endoscopie

	Omeprazole N=314 (188 MUH)	Placebo N=317 (190 MUH)	P
Récidive	**4.2% (8)**	**3.2% (6)**	**NS**
Chirurgie	**1% (3)**	**1.2% (4)**	NS
Mortalité	**2.5% (8)**	**2.2% (7)**	**NS**

Lau JY,. N Engl J Med 2007; 356: 1631-1640

Sreedharan A Cochrane Database Syst Rev 2010; 7: CD005415

IPP avant l'endoscopie

- L'efficacité est au mieux marginale:
  - Les IPP **NE DOIVENT PAS** se substituer à une réanimation efficace et une endoscopie précoce
- En cas d'utilisation la forte dose est recommandée.
- On peut choisir de les utiliser avant l'endoscopie. Plus de chance que ce soit une approche coût-efficace si :
  - L'endoscopie va être retardée (au delà de 16h)
  - Patient ayant une forte probabilité de saigner
    - D'une cause non variqueuse
    - D'une lésion à haut risque (hématémèses, sang dans la SNG)

Barkun AN, GI Endosc 2008

Quel délai avant l'endoscopie?

Dans les 24 h = étalon or

- L'endoscopie précoce (premières 24 heures) permet :
  - Une sortie précoce des malades à bas risque
  - Améliore le devenir des patients à haut risque
  - Diminue l'utilisation des ressources de soins dans les deux groupes

- Des données observationnelles récentes
  - suggèrent que l'endoscopie précoce diminue le recours à la chirurgie et pourrait améliorer la mortalité

- Un audit récent de 208 hôpitaux au Royaume Uni (6750 patients)
  - était limite pour montrer une augmentation de la mortalité dans les hôpitaux n'offrant d'endoscopies en dehors des heures ouvrables. (1,21 ; IC95%0,96-1,51) *Hearnshaw SA et al. Gut 2010;**59:1022-9***.

Quel délai avant l'endoscopie?

Dans les 24 h = étalon or

Plus tôt peut-être?

Etude de 934 Patients

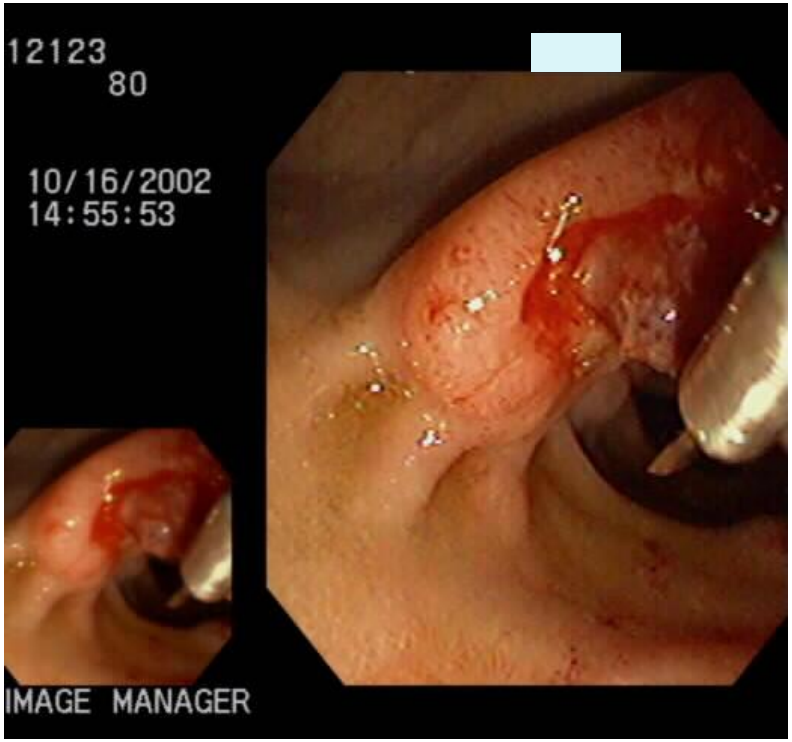
Score de Blatchford ≥ 12 ➔ 90% de spécificité pour prédire la mortalité

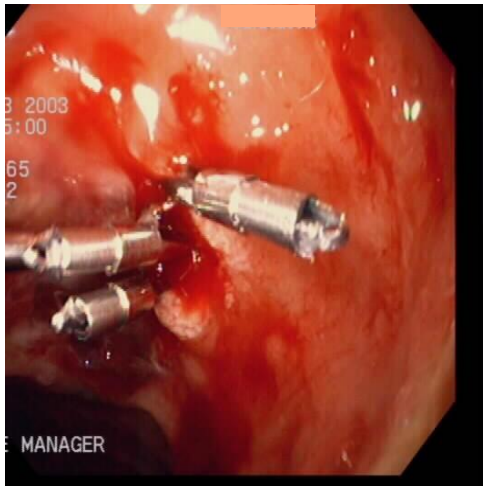
Valeur discriminante du délai entre l'admission et l'endoscopie de **13h** chez les sujets à haut risque

Score de Blatchford ≥ 12: mortalité 44% si délai> 13h vs 0% si délai < 13h

Lim LG, Ho KY, Chan YH, *et al. Endoscopy* 2011

Quelles modalités endoscopiques





Quelle modalité est la meilleure?

Pas L'Injection seule

Thermique + NA *vs.* NA seule (2*)

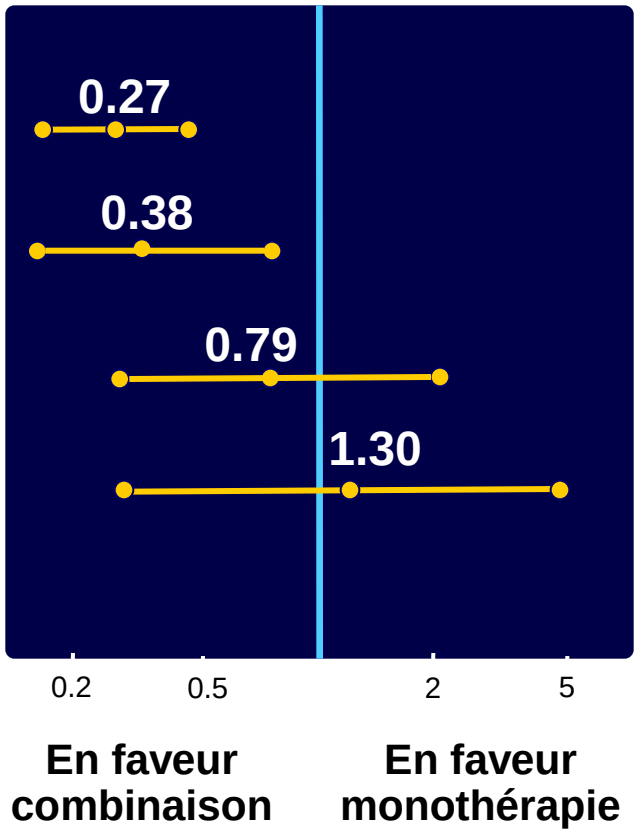
Clips + NA *vs.* NA alone (3*)

Thermique seul Ou clips seuls aussi bien que combiné avec injection?

Therm+ NA *vs.* Therm seule (4*)

Clips+ NA *vs.* Clips seuls (2*)

*Nombre d'études



Calvet Gastroenterology 2004, Marmo Am J Gastro 2007, Sung Gut 2007, Laine CGH 2008, Barkun GIE 2009

Que faire du caillot adhérant?

La découverte d'un caillot nécessite un lavage vigoureux pour tenter de le déloger et faire un traitement approprié de la lésion causale.

Study	Group	N	Rebleeding n (%)	Conclusion
Jensen, 1995	TT Endo Tt Med	17 10	6 (35.3) 3 (30.0)	Pas de différence
Gonzalez-Huix, 2000	TT Endo Tt Med	34 33	3 (8.8) 13 (39.4)	TT Endo meilleur
Jung, 2002	TT Endo Tt Med	10 9	3 (30.0) 3 (33.3)	Pas de différence
Jensen, 2002	TT Endo Tt Med	15 17	0 (0) 6 (35.3)	T Endo meilleur
Bleau, 2002	TT Endo Tt Med	21 35	1 (4.8) 12 (34.3)	T Endo meilleur

- **Dans les populations à fort risque de ressaignement avec des caillots le tt endoscopique diminue probablement le ressaignement**
- **Cependant les essais randomisés de bonne qualité indiquent que le traitement médical seul, chez les patients avec caillot est associé, avec un taux très faible de ressaignement (0/86, 2 études)**
- **L'addition du traitement endoscopique pourrait améliorer,**

La place du traitement endoscopique pour les ulcères avec caillot adhérant est controversée. Le traitement endoscopique peut se discuter bien que le traitement par IPP à forte dose puisse être suffisant.

- **Variabilité importante dans le design des études**
- **Analyse statistique discutable**

Laine, Gastroenterology, 2005; 129: 2127
Kahi et al, Gastroenterology 2005; 129: 855

Pas d'endoscopie de 2nd Look

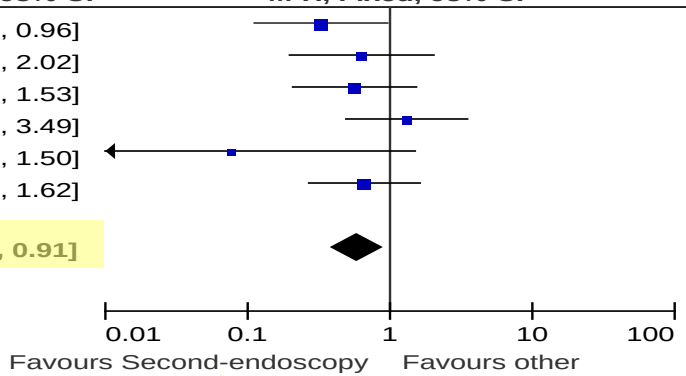
Définition: Endoscopie programmée dans les 16 à 24h après l'endoscopie initiale

- Le ressaignement est significativement diminué par l'endoscopie de 2nd Look

Study or Subgroup	Second-look endoscopy Events	Total	Other Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Chiu 2003	5	100	13	94	23.3%	0.33 [0.11, 0.96]
Chiu 2006	5	80	8	84	13.4%	0.63 [0.20, 2.02]
Lee 2005	7	70	12	73	19.4%	0.56 [0.21, 1.53]
Messman 1998	11	52	9	53	12.9%	1.31 [0.49, 3.49]
Saeed 1996	0	19	5	21	9.4%	0.08 [0.00, 1.50]
Villanueva 1994	11	52	15	52	21.7%	0.66 [0.27, 1.62]
Total (95% CI)		**373**		**377**	**100.0%**	**0.59 [0.38, 0.91]**
Total events	39		62			

Heterogeneity: Chi² = 5.61, df = 5 (P = 0.35); I² = 11%

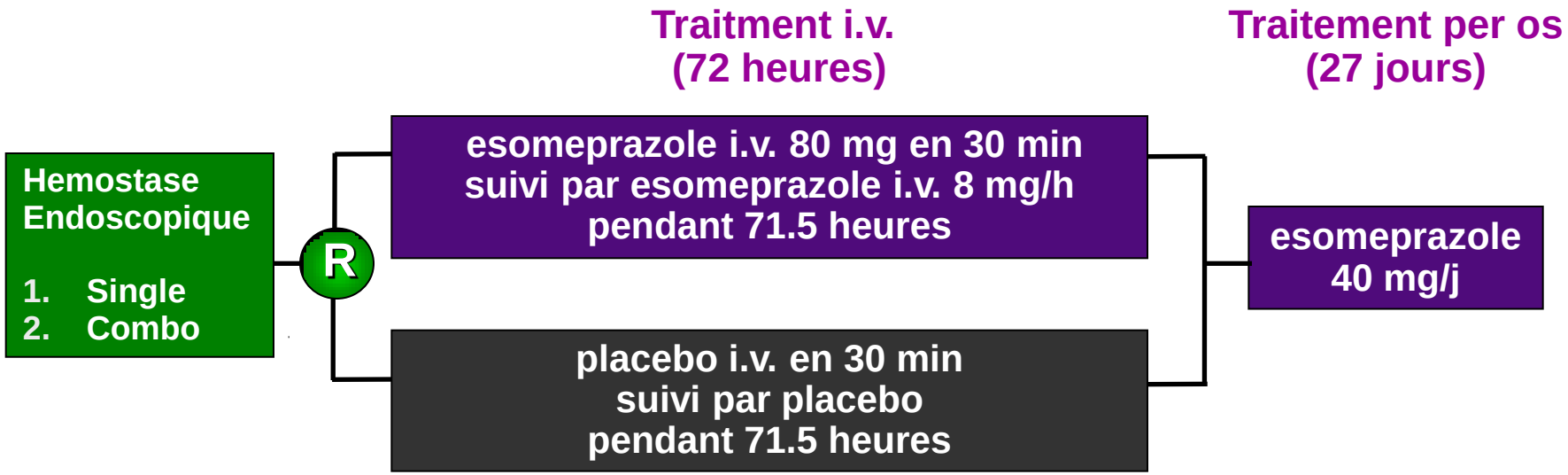
Test for overall effect: Z = 2.39 (P = 0.02)



Mais quand on prend en compte les limites des études, leur hétérogénéité (clinique et statistique), et les standards actuels de traitement, cette approche doit sans doute être réservée à des patients sélectionnés, à particulièrement fort risque de récidive hémorragique

IPP IV après le traitement endoscopique

- Etude randomisée, en double aveugle contre placebo, conduite dans 91 centres dans 16 pays



Sung et al., Ann Intern Med 2009; 150:455-464

IPP IV après le traitement endoscopique

	Esoméprazole 80mg puis 8mg/h sur 72h (n=375)	Placebo en bolus puis sur 72 h (n=389)	p	NNT
Récidive hémorragique à 72h	5,9%	10,3%	0,0256	23
Récidive hémorragique à J30	7,7%	13,6%	0,009	17
Chirurgie	2,7%	5,4%	0,059	37
Second traitement endoscopique	6,4%	11,6%	0,012	19
Transfusion	2,5%	4,5%	0,034	50
Mortalité à J30	0,8%	2,1%	0,22	77

IPP IV après le traitement endoscopique

Méta-analyse Cochrane sur 4373 patients :

- diminution de la récidive hémorragique
  (OR 0.49; 95 % CI 0.37-0.65)
- diminution du recours à la chirurgie
  (OR 0,61 ; 95 % CI 0,48-0,78)
- diminution de la mortalité pour les Forrest Ia à IIa
  (OR 0,53 ; 95 % CI 0,31-0,91)

Leontiadis S, Cochrane Database Syst Rev 2010 May CD D002094

Pourquoi de fortes doses d'IPP ?

pH gastrique	Activité physiologique
≥3.5	Diminution de l'incidence du saignement induit par le stress
≥4.5	Inactivation de la pepsine
=5	99.9% neutralisation acide
<5–7	Altérations de la coagulation et de l'aggrégation plaquettaire
≥7	Potentielle diminution de l'incidence du resaignement
≥8	Destruction pepsine

4.0

Prévention des lésions muqueuses induites par le stress

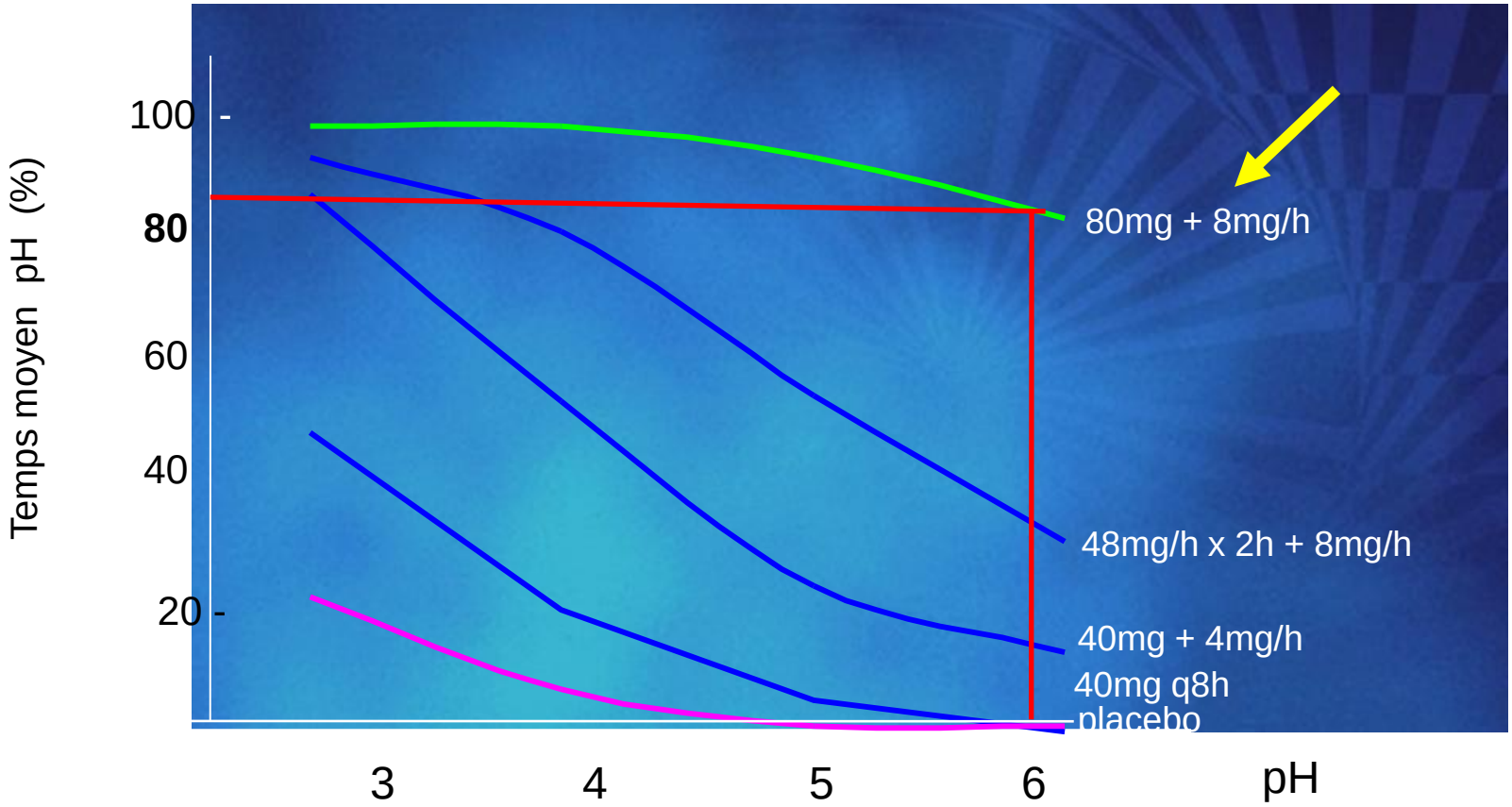
6,0

Prévention de la récidive hémorragique

Niveau de suppression acide basée sur des études in vitro et sur des animaux

Adapted from Vorder Bruegge WF, et al. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:S35-S40.

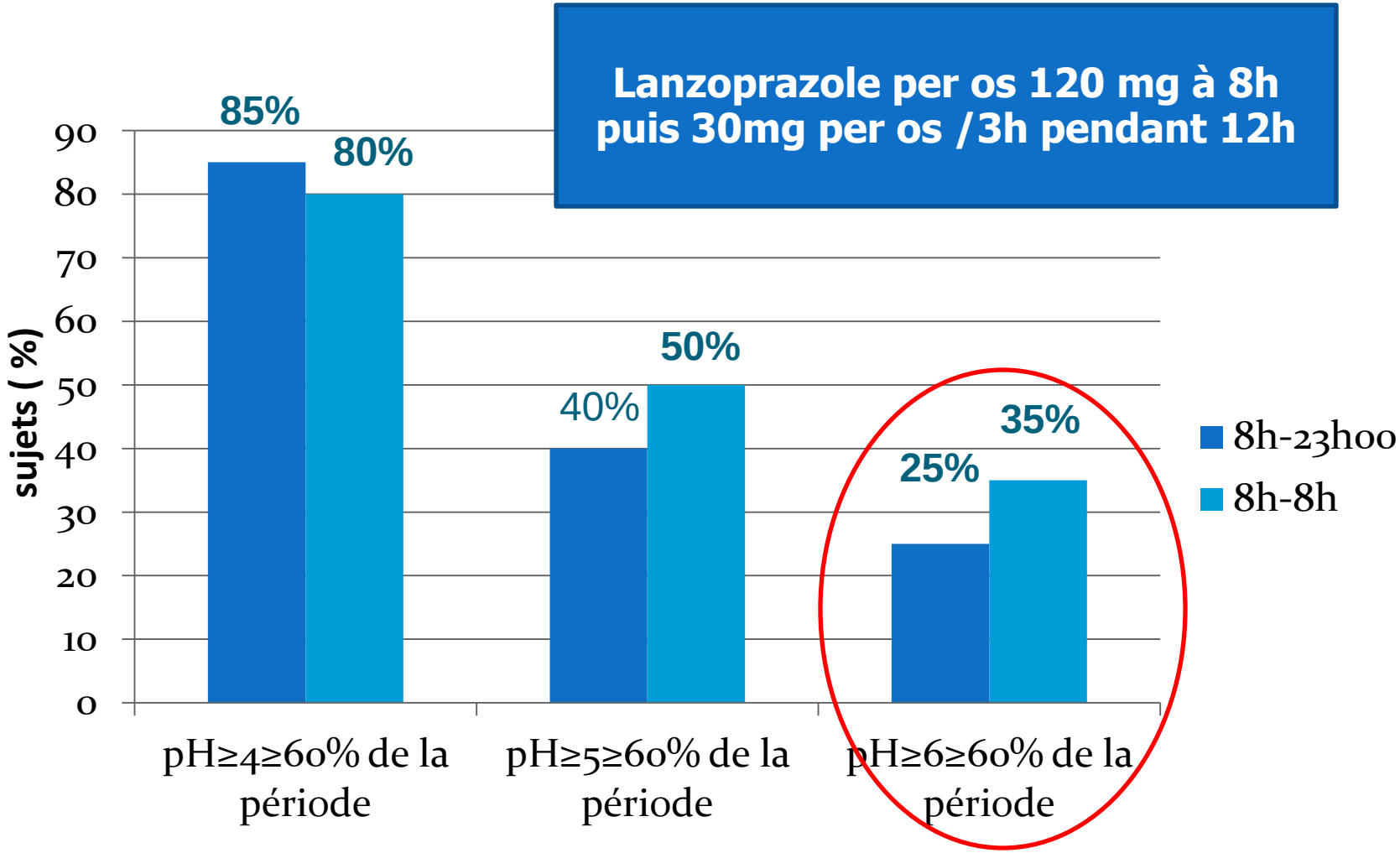
Pourquoi le schéma bolus puis perfusion continue d' IPP*?



Brunner et al., Yale J Biol Med 1996

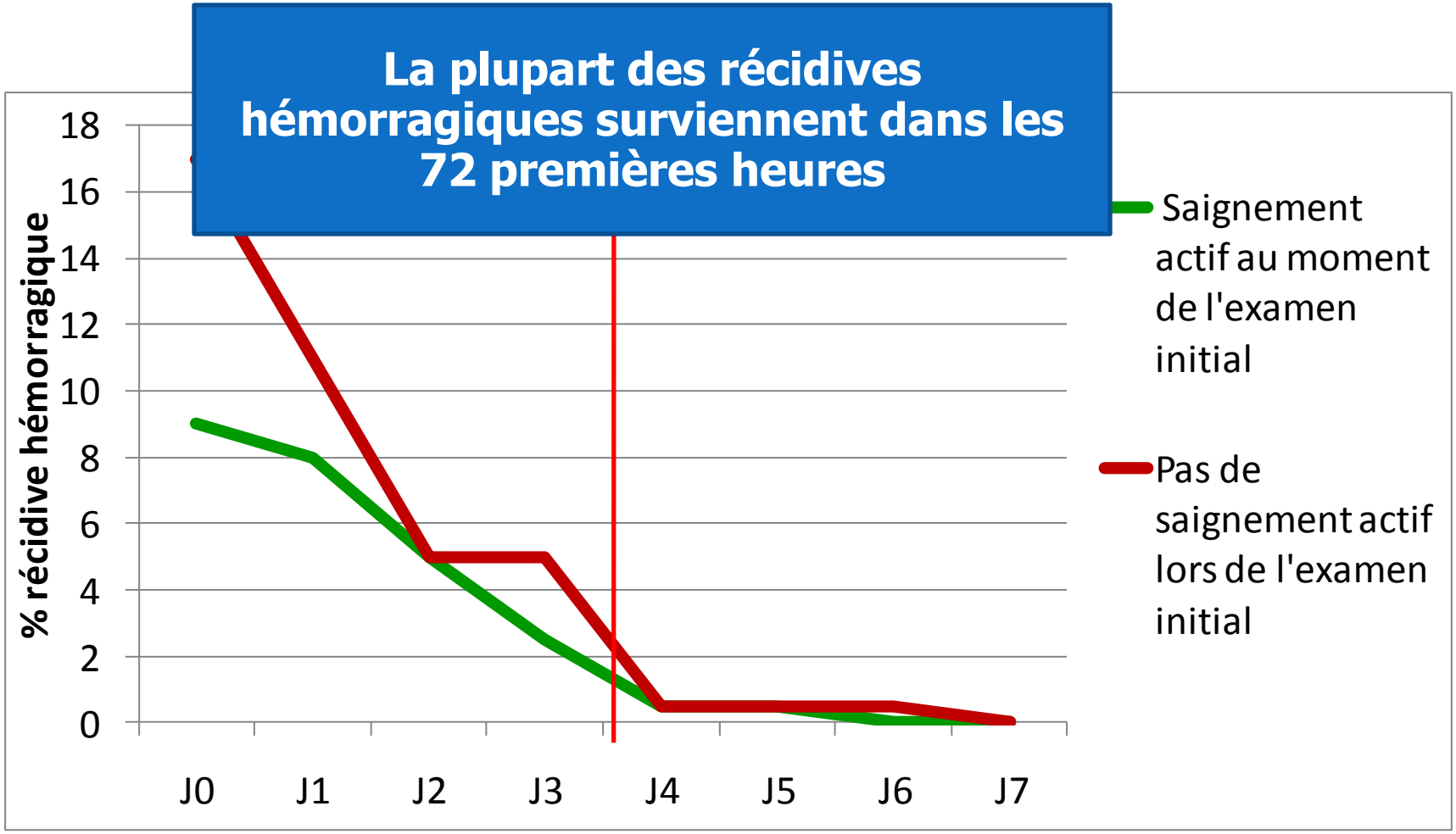
*80mg en bolus en 30 minutes suivi d'une perfusion de 8 mg/h pendant 72h

Pourquoi la voie IV?



Pais et al. Aliment Pharmacol Ther 2006 23,1607-1613

Pourquoi 72h de perfusion?



Hsu et al. Gut 1994; 35: 746-749

Relais par voie orale à J3

Oméprazole 20 mg
Esoméprazole 20 mg
Lansoprazole 30 mg
Pantoprazole 30 mg
Rabéprazole 20 mg

Une administration per os le matin à jeun

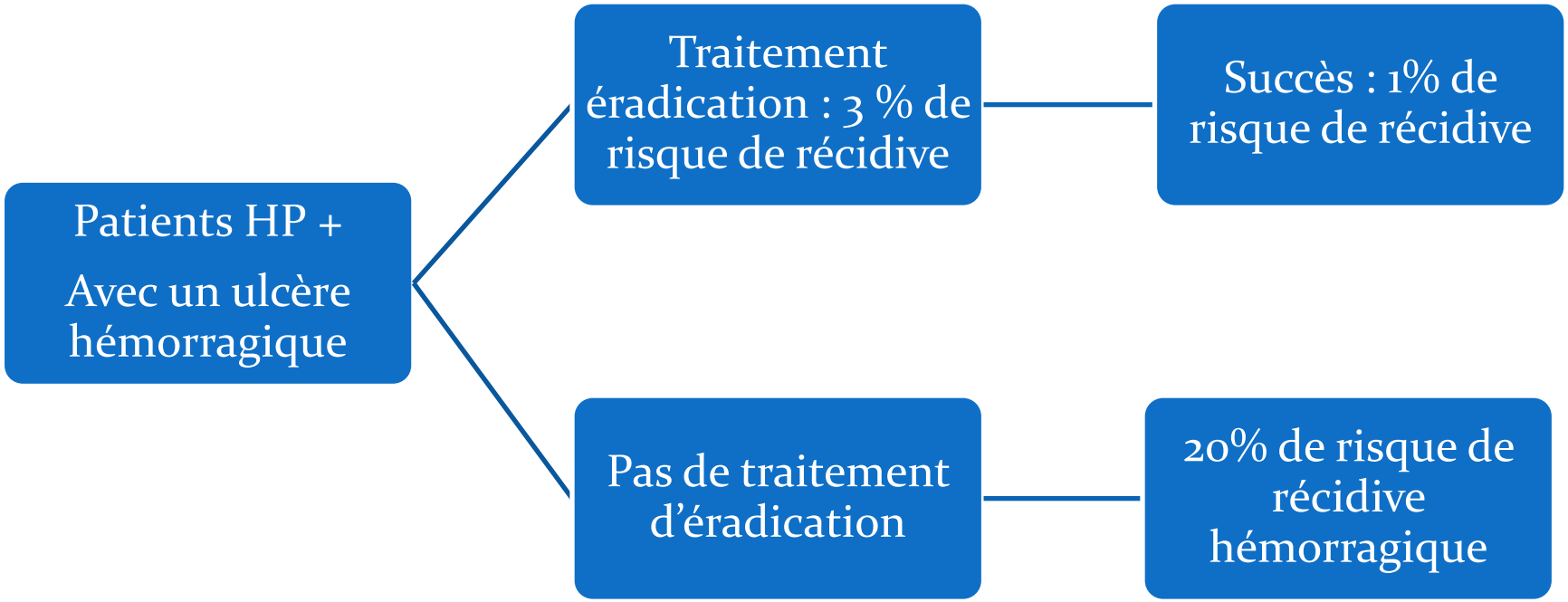
4 semaines si ulcère duodénal évolutif

6 semaines en cas d'ulcère gastrique évolutif

Barkun et al.Ann Intern Med 2010;152:101-113

Prévention
de la récidive hémorragique

Pourquoi éradiquer Helicobacter pylori?



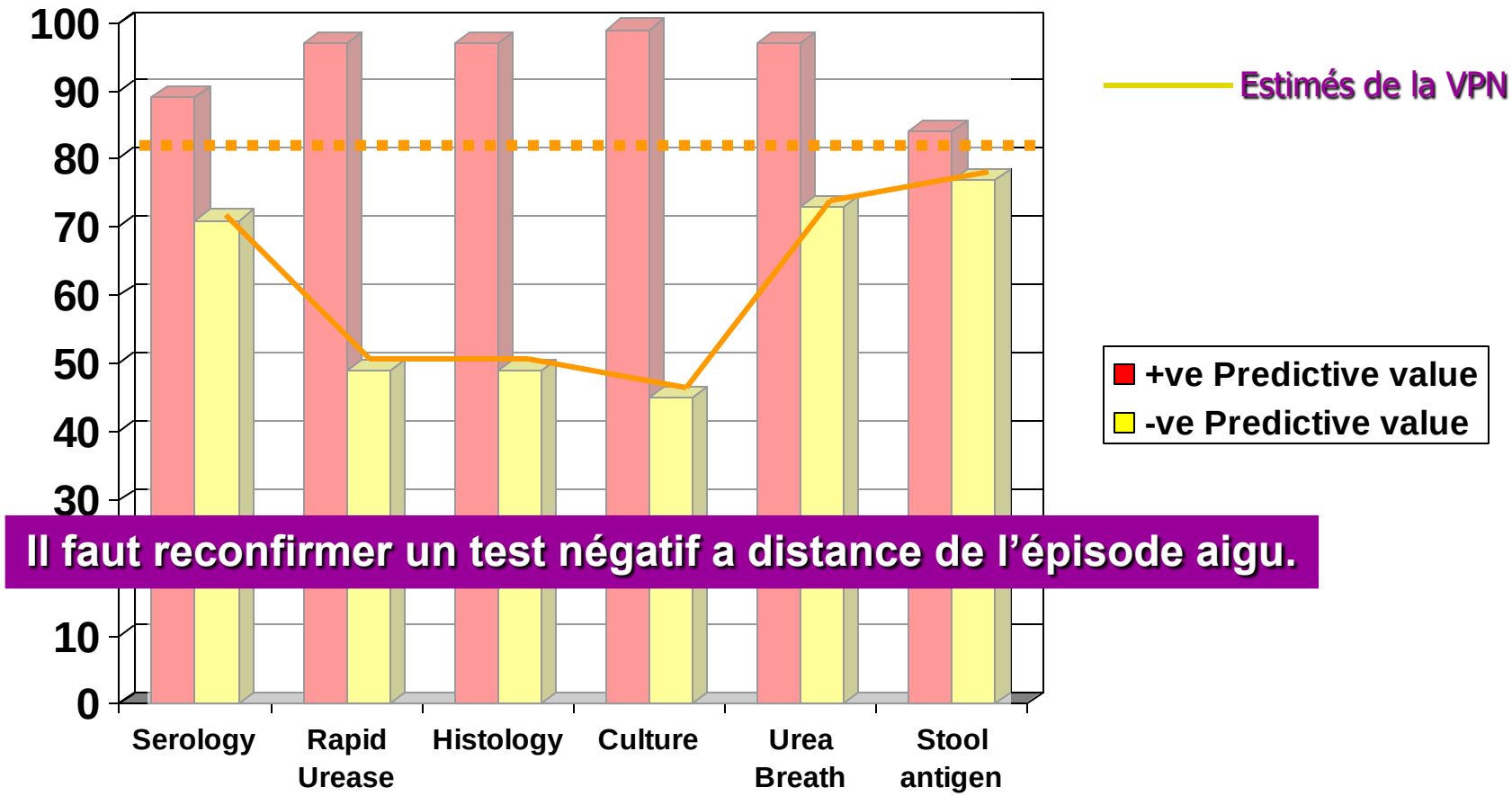
Gisbert et al., Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 617–629
Gisbert et al, Cochrane Database Syst Rev 2003: CD004062

Helicobacter pylori et hémorragie

L'attitude actuelle de traitement systématique probabiliste a des limites :

- Dans l'audit : *50% de traitement sans contrôle*(alors qu'un tiers sont non éradiqués)
- Elle traite abusivement 30 à 50 % des patients par excès
- Elle est source de coût et peut être de morbidité

Les différents tests en période hémorragique



Il faut reconfirmer un test négatif a distance de l'épisode aigu.

Barkun et al.Ann Intern Med 2010;152:101-113

Quand reprendre l'aspirine?

Patients traités 8 semaines

avant pour ulcère hémorragique

Groupes	Récidive du saignement dans les 30 jours
Pantoprazole + placebo (n = 78)	11.6% (9/78)
Pantoprazole + aspirine 80 mg (n = 78)	16.7% (13/78)

RR 1,44;95% CI:0,66-3,18

Sung JJ. Ann Intern Med 2010;152:1-9

Quand reprendre l'aspirine?

Patients traités 8 semaines avant pour ulcère hémorragique

Groupes	Mortalité à 8 semaines
Pantoprazole + placebo (n = 78)	**14.1% (10/78)**
Pantoprazole + aspirine 80 mg (n = 78)	**1.6% (1/78)**

RR 10; 95% CI: 1,31-73,3

Sung JJ. Ann Intern Med 2010;152:1-9

AVK et Saignement

- UN INR à l'admission >1.5
  - Ne prédit pas la récidive hémorragique bien qu'étant un facteur prédictif indépendant du décès après admission pour HDH ulcéreuse
- Correction d'un INR à 1.8

"Chez les patients sous anticoagulants, la correction du trouble de l'hémostase est recommandée mais ne doit pas retarder l'endoscopie"

  - Peut être réalisé de manière sure chez les patients ayant un INR <2.5

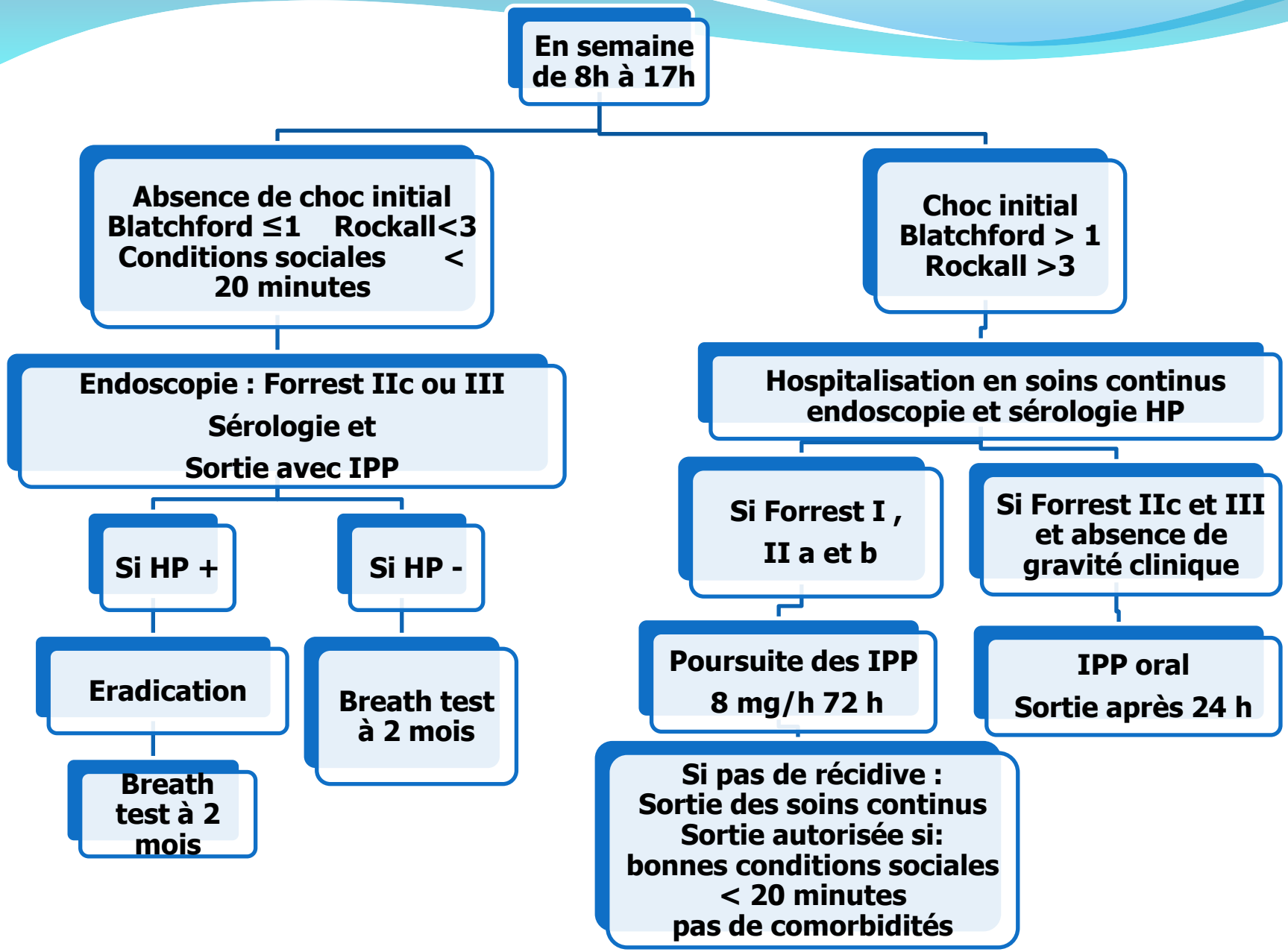
Table 3 | Logistic regression model to determine significant predictors of rebleeding among patient characteristics and laboratory values

Significant predictors (n = 1304)	Odds ratio estimate	
	Point	95% confidence
in the nasogastric tube aspirate		
Endoscopic high-risk stigmata	4.78	3.14–7.28
PPI use	0.42	0.28–0.64
Endoscopic treatment	0.44	0.29–0.69

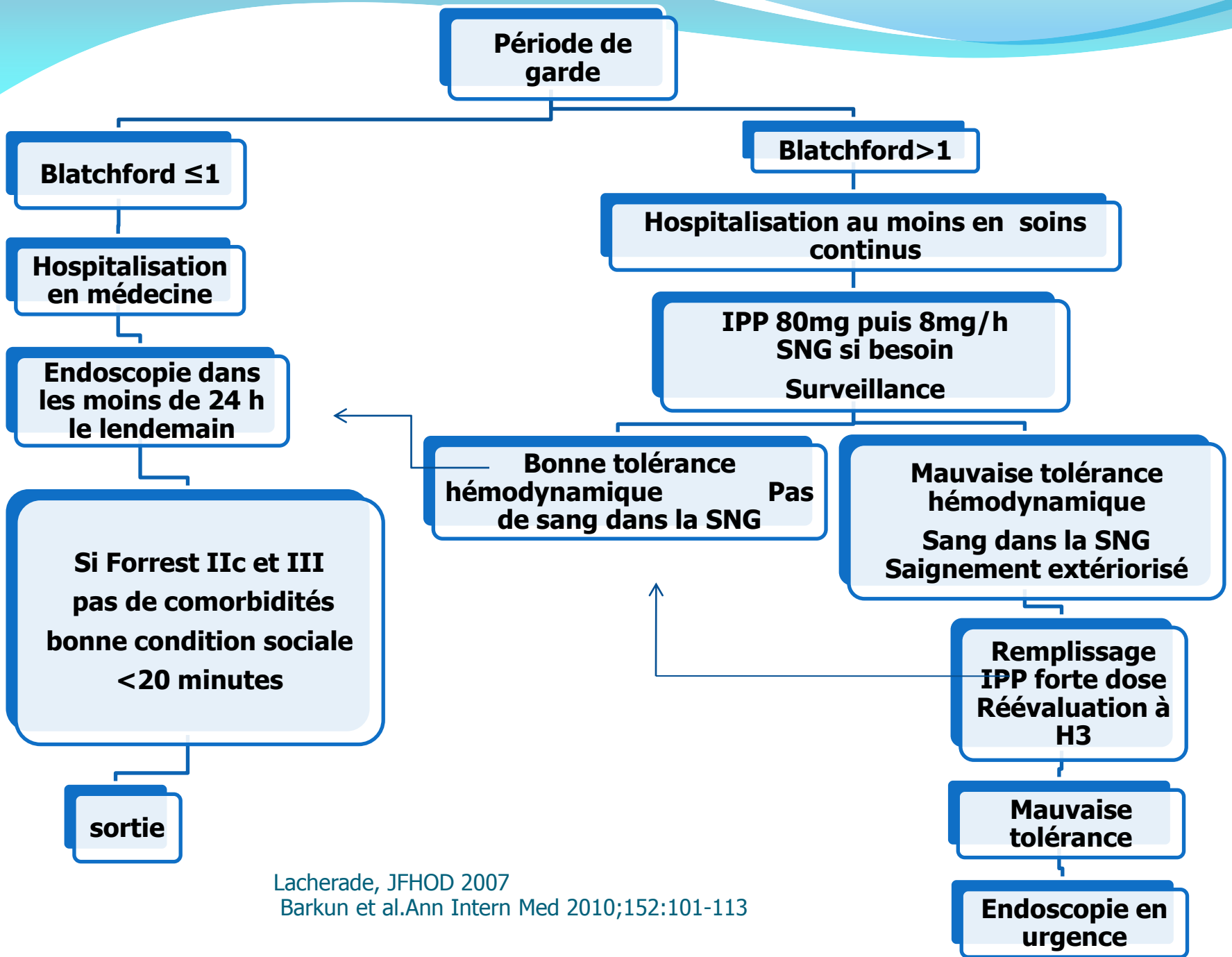
INR >1.5 failed to achieve significance (OR: 0.75, 95% CI: 0.52–1.10) as did all other threshold values.

En cas d'hémorragie grave : Arrêt de l'AVK
Administration en urgence du Kaskadil® (une injection de 20 à 30 UI/kg) et de la vitamine K
Traitement d'une hémorragie massive

Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, Martel M, Bardou M, Gralnek I Aliment Pharmacol Ther 2011



Lacherade, JFHOD 2007
Barkun et al.Ann Intern Med 2010;152:101-113



Lacherade, JFHOD 2007
Barkun et al.Ann Intern Med 2010;152:101-113

- Dans tous les cas :

ENDOSCOPIE

DANS LES 24 PREMIERES HEURES

En cas de récidive

- Nouveau traitement endoscopique

- En cas d'échec de cette deuxième endoscopie : chirurgie ou embolisation radiologique.

Conclusion

- L'endoscopie doit être réalisée dans **les 24 premières heures.**

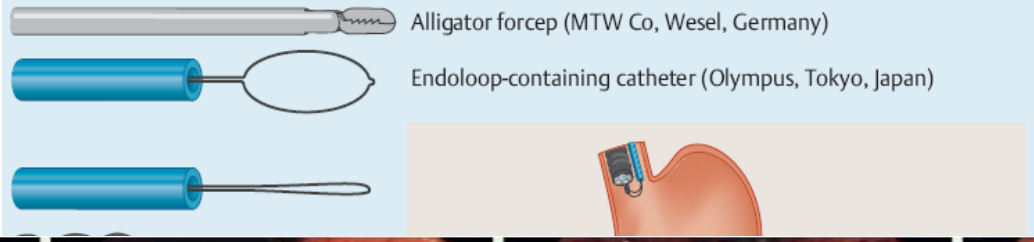
- L'heure de l'endoscopie varie selon la gravité du malade et de l'hémorragie. Elle doit être réalisée chez un malade réanimé.

- Le mode d'hospitalisation, la surveillance et la durée d'hospitalisation varie selon les scores de gravité clinique et endoscopique (Rockall, Blatchford,Forrest).

- Le traitement par IPP à forte dose doit être optimal (bolus puis PSE) et il doit être administré dès le début de la prise en charge avant l'endoscopie**.**

- L’aspirine prescrite en prévention secondaire pour une pathologie cardio-vasculaire doit être administrée la plus précocement possible afin de diminuer la mortalité globale.

De nouvelles approches endoscopiques



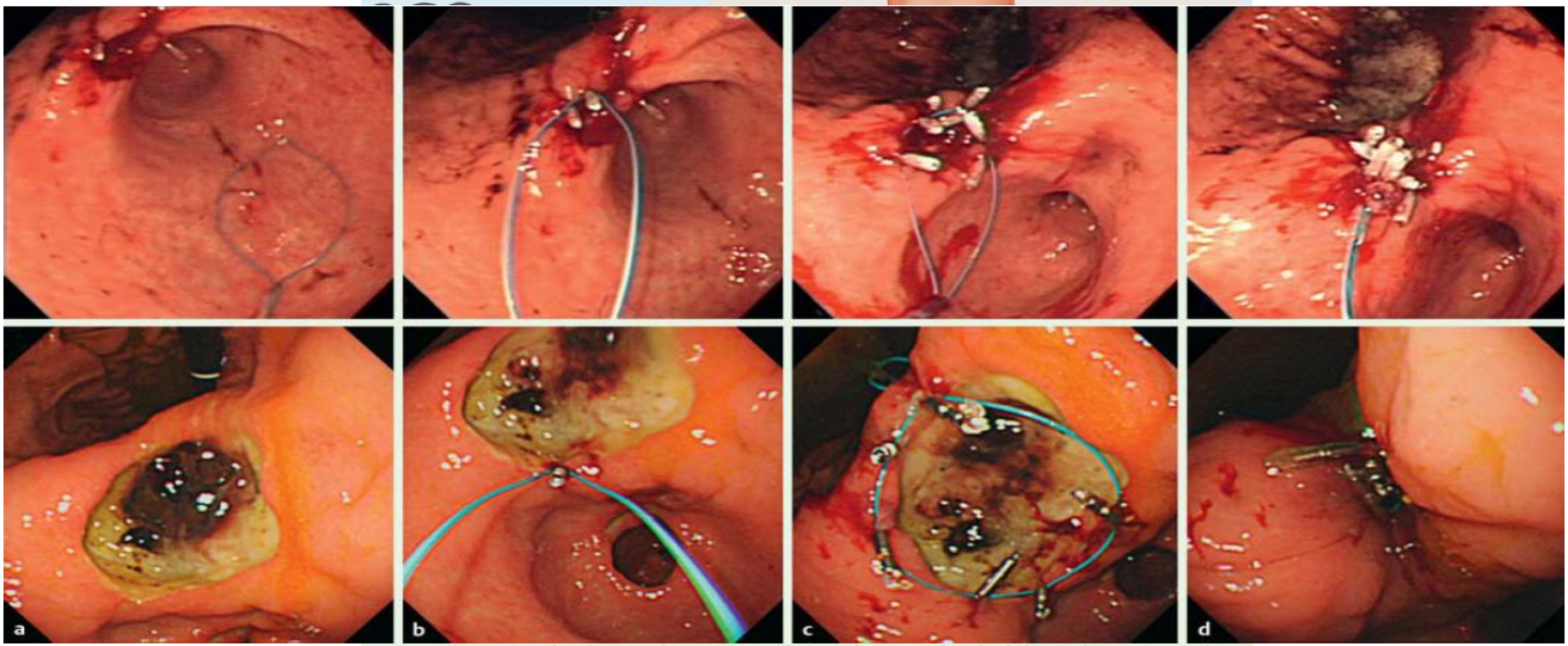


Fig. 1 Illustration of endoscopic hemostasis with a combination of multiple hemoclips and an endoloop.

Quelques références

- Rockall TA, Logan RF, Devlin Hb, Northfield TC. Risk assesment after acute upper gastrointestinal hemorrhage. Gut 1996 ;38(3) :316-21.

- Blatchford O, Muray WR, Blatchford D. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. Lancet. 2000 Oct 14;356(9238):1318-21.

- Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Management of acute bleeding. N Engl J Med 2008 ;359 :928-37.

- Barkun AN, Bardou M., Kuipers EJ, Sung J., Hunt RH,Martel M., Sinclair P.,International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Ann Intern Med. 2010;152:101-113.

- Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection :the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007 ;56 :772-781.