

Le reflux gastro-oesophagien acide nocturne pathologique. A propos d'une série pHmétrique

Nocturnal gastroesophageal reflux. About a pHmetric series

Elleuch Nour, Hefaiiedh Rania, Karoui Sami, Fekih Monia, Zouiten Lilia, Matri Samira, Filali Azza

Service de gastroentérologie. Hôpital Mongi Slim. La Marsa.

RÉSUMÉ

Prérequis : Le diagnostic du reflux gastro-oesophagien (RGO) nocturne est soit clinique en présence de symptômes typiques soit pHmétrique en cas de symptômes extra digestifs. Cependant, les études pHmétriques ayant spécifiquement porté sur le RGO nocturne sont rares dans la littérature.

But : Déterminer la fréquence et les facteurs cliniques associés à un plus grand risque de RGO nocturne et rechercher des particularités pHmétriques relatives à la période nocturne par rapport à la période diurne.

Méthodes : Les examens de pHmétrie œsophagienne des 24 heures réalisés pendant une durée de 11 ans ont été analysés de manière rétrospective. Le RGO nocturne a été défini par un temps d'exposition acide supérieur à 4% de la période nocturne qui a été arbitrairement définie par la période correspondant à la position couchée signalée par le malade et notée à partir de 20 heures.

Résultats : Six cent quatre vingt seize examens ont été analysés. Un RGO acide pathologique a été retrouvé dans 350 cas (50%). Le RGO nocturne a été retrouvé chez 240 malades (34,5%) ; le plus souvent en association avec un RGO pathologique sur les 24 heures (223 cas). Le RGO nocturne était aussi fréquent au cours des manifestations digestives qu'extra digestives. En présence de RGO pathologique sur les 24 heures, la période nocturne était caractérisée par un temps d'exposition acide plus faible, moins d'épisodes de reflux, moins de symptômes ressentis par le patient, une moins bonne concordance symptomatique et une durée plus prolongée du reflux le plus long.

Conclusion : Le RGO nocturne est fréquemment retrouvé à la pHmétrie œsophagienne des 24 heures. Il est caractérisé par un temps d'exposition acide relativement faible, contrastant avec des épisodes de reflux de durée prolongée, ce qui pourrait expliquer la sévérité du tableau clinique dans certaines situations.

Mots-clés

Reflux gastro-œsophagien - pHmétrie œsophagienne

SUMMARY

Background: Nocturnal gastroesophageal reflux has been shown to be associated with the more severe forms of gastroesophageal reflux disease (GERD), particularly with extraesophageal manifestations as well as complications of mucosal damage.

Aim: To determine the frequency of nocturnal gastro esophageal reflux disease on 24-hour esophageal pH monitoring in patients with digestive or extra-digestive symptoms and to evaluate the clinical and pHmetric characteristics of nocturnal reflux in these patients.

Methods: We conducted a retrospective study based on results of 24-hour esophageal pH monitoring during a 11-year period in patients with or without digestive symptoms of gastroesophageal reflux disease. The nocturnal gastroesophageal reflux was defined.

Results: We studied 696 patients (299 men, 397 women; mean age: 34.05 years). Gastroesophageal reflux was found in 350 patients (50%). Nocturnal reflux was observed in 240 patients (34.3%), mostly in association with pathological reflux in the total period (223 cases). Compared to the diurnal period, the nocturnal period was characterized by fewer number of reflux episodes (21.9 ± 27.4 vs 67.4 ± 5.1 ; $p < 0.0001$), more longer duration of reflux episodes (24.4 ± 37.9 minutes vs 13.9 ± 17.5 minutes; $p < 0.001$), and a lower symptomatic correlation (26% vs 45%; $p = 0.0005$).

Conclusion: Nocturnal reflux is associated with overall reflux on the 24 hour examination. Nocturnal period is characterized by longer reflux episodes, less number of reflux episodes and less symptomatic correlation.

Key - words

Gastroesophageal reflux disease, pHmetry

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) se définit comme le passage, à travers le cardia, d'une partie du contenu gastrique vers l'œsophage. Il s'agit d'une pathologie très fréquente dans la population générale. Le reflux nocturne représente un phénomène fréquent. Son diagnostic est soit clinique, attesté par la survenue de symptômes digestifs ou extra digestifs prédominant durant la période nocturne, soit pH-métrique, mis en évidence par des anomalies spécifiques de la pH-métrie œsophagienne des 24 heures. Le RGO nocturne a été incriminé dans plusieurs situations cliniques, en particulier les troubles du sommeil, qui peuvent par ailleurs être traités efficacement par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [1]. Cependant, les études pH-métriques ayant spécifiquement porté sur le RGO nocturne sont rares dans la littérature. De même, il existe peu de données dans la littérature concernant les particularités de la période nocturne par rapport à la période diurne chez les patients atteints de RGO.

Les buts de notre étude étaient de :

- Déterminer la fréquence du RGO acide pathologique nocturne.
- Rechercher des facteurs épidémiologiques, cliniques et endoscopiques associés à un plus grand risque de RGO nocturne aussi bien chez les patients avec symptômes digestifs que chez ceux avec symptômes extra digestifs; ORL, cardiaques ou respiratoires.
- Comparer la période nocturne à la période diurne en tenant compte des différents paramètres pH-métriques afin de mettre en évidence des particularités relatives à la période nocturne chez les patients ayant un RGO pathologique.

MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective menée sur une période de 11 ayant incluse tous les patients adressés pour pH-métrie œsophagienne à l'unité d'explorations fonctionnelles du service de Gastro-entérologie « A » de l'hôpital La Rabta, toutes indications confondues. N'ont été inclus que les examens de durée suffisante et comportant obligatoirement l'intégralité de la période nocturne. Les enfants, les patients aux antécédents de dépression et les patients sous traitement pouvant influencé la qualité du sommeil ont été exclus. L'âge, le sexe et l'indication de la pH-métrie ont été précisés pour tous les malades. Technique de la pH-métrie [2]:

La pH-métrie était réalisée selon les normes de l'American Gastroenterological Association (AGA) et de la Société Française de Gastro-entérologie (SNFGE) [3,4].

Nous avons utilisé des enregistreurs numériques portables ayant une autonomie de 24 heures équipés de plusieurs marqueurs d'événements.

Nous avons utilisé des électrodes en verre avec référence combinée durant la première période d'étude puis des électrodes en antimoine avec référence combinée. Toutes les pH-métries ont été effectuées sur des patients à jeun. Nous avons interrompu les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) 8 jours et les anti-H2 48 heures avant l'examen. L'enregistrement était effectué dans la majorité des cas en ambulatoire pour reproduire les conditions de vie habituelle. Chez chaque patient, et avant tout enregistrement, l'examen commençait par une calibration de l'électrode. Il s'agit d'une calibration in vitro dans des solutions tampons à pH 4 et 7.

La mise en place de l'électrode s'est faite par voie nasale chez un malade assis ou en décubitus latéral. Pour positionner l'électrode

selon les recommandations, à 5 centimètres au dessus de la limite supérieure du sphincter inférieur de l'œsophage, nous avons utilisé la méthode du retrait progressif de l'électrode en passant centimètre par centimètre de l'estomac vers l'œsophage à la recherche de la jonction œsogastrique, qui correspond au saut de pH d'un pH acide à un pH neutre. L'enregistrement commence dès que la sonde est mise en place. Tous les patients avaient reçu une feuille de route sur laquelle sont notés les horaires du début et de la fin des repas, la position couchée ainsi que l'horaire de survenue des symptômes.

Analyse des résultats :

Pour chaque patient, après l'enregistrement, les données stockées dans le boîtier étaient transférées vers un ordinateur équipé d'un logiciel d'analyse des données.

Dans notre étude, le seuil de pH à partir duquel un épisode de reflux était défini était fixé à 4.

Les différents paramètres étudiés étaient :

- La mesure du pourcentage de temps d'exposition acide de l'œsophage passé au dessous de 4 sur les 24 heures, en position debout et en position couchée.
- Le nombre des épisodes de reflux
- Le nombre d'épisodes de reflux de durée supérieure à 5 minutes
- La durée du reflux le plus long

La deuxième étape dans l'interprétation des résultats de la pH-métrie œsophagienne se basait sur l'analyse des symptômes. Pour établir un lien de causalité entre un épisode de reflux et un symptôme, nous avons utilisé 2 index :

- Le Symptom index (SI) qui représente le rapport entre le nombre total de symptômes associés à un reflux sur le nombre total des symptômes. Une bonne concordance était définie par un SI supérieur à 50%.

- La probabilité d'association symptomatique (SAP) qui est basée sur la comparaison entre les proportions d'épisodes de reflux symptomatiques et asymptomatiques à l'aide d'une table de contingence et du test exact de Fisher.

Définitions et valeurs normales utilisées :

Selon les recommandations de l'AGA et de la SNFGE, nous avons défini une pH-métrie pathologique en cas d'exposition acide > à 4% du temps total sur les 24 heures.

Pour faciliter l'interprétation de la pH-métrie, la période nocturne était définie par la période correspondant à la position couchée signalée par le malade, notée à partir de 20 heures, excluant ainsi les autres périodes en position couchée signalées le matin ou l'après-midi.

Le RGO acide nocturne pathologique était défini par un temps d'exposition acide > à 4% de la période nocturne définie précédemment.

Etude statistique :

L'étude statistique était faite avec le logiciel SPSS version 19. Les données quantitatives étaient comparées par le test t de Student. Les données qualitatives étaient comparées à l'aide du test du CHI 2 ou le test exact de Fisher. La comparaison entre les périodes diurnes et nocturnes était réalisée par le test t pour séries appariées. La différence était considérée comme significative lorsque la probabilité p était < à 0,05.

RÉSULTATS

Population étudiée

Notre étude a porté sur 696 examens réalisés chez des patients qui répondaient aux critères d'inclusion. Il s'agissait de 299 hommes (43%) et 397 femmes (57%) d'âge moyen de 34,05 ans (extrêmes : 1 à 89 ans). L'indication de la pHmétrie était dominée par les symptômes extra-digestifs qui étaient présents chez 397 patients (57%) à type de symptômes respiratoires, ORL et de douleurs thoraciques dans respectivement 60,9%, 29,2% et 9,8% des cas. Les symptômes respiratoires étaient répartis comme suit : un asthme mal équilibré (n=60), des broncho-pneumopathies à répétition (n=51) et une toux chronique (n=131).

Fréquence de RGO acide nocturne

Un RGO acide pathologique était observé chez 350 patients (50,3%). Un RGO acide pathologique nocturne était noté chez 240 patients (34,5%). Il était associé dans 223 cas (93%) à un RGO acide pathologique sur les 24 heures. De ce fait, un RGO nocturne, sans RGO acide pathologique sur les 24 heures, était exceptionnellement retrouvé (7%).

Facteurs associés à un RGO nocturne :

Les patients ayant un RGO nocturne pathologique avaient un âge similaire aux autres patients (Tableau 1). Cependant, le RGO acide pathologique nocturne était significativement plus fréquent chez les patients de sexe masculin ($p < 0,0001$). Le RGO acide pathologique était aussi fréquent au cours des manifestations digestives (60%) qu'au cours des différentes manifestations extra digestives : respiratoires, ORL ou cardiaques (respectivement 64%, 63% et 86% ; p : NS). Pour la comparaison en fonction des symptômes, les symptômes nocturnes étaient plus fréquemment retrouvés au cours du RGO nocturne (Tableau 1). Cependant, la présence de symptômes diurnes ou sur les 24 heures était notée aussi bien en présence qu'en l'absence de RGO nocturne.

Les facteurs prédictifs du RGO nocturne en cas de manifestations digestives :

Les facteurs associés à un plus grand risque de RGO nocturne étaient

le sexe masculin et la survenue de symptômes nocturnes durant les 24 heures d'enregistrement (Tableau 2).

Tableau 2 : Facteurs prédictifs de RGO nocturne en cas de symptômes digestifs

	RGO nocturne (+)	RGO nocturne (-)	p
Age (ans)	38,8 ±19	34,9 ±22	NS
Sexe (H/F)	57/43	85/114	0,01
Symptômes (oui/non)	44/56	68/130	NS
Symptômes diurnes (oui/non)	41/59	61/138	NS
Symptômes nocturnes (oui/non)	24/76	31/168	0,055

Les facteurs prédictifs du RGO nocturne en cas de manifestations extra-digestives :

Le sexe masculin était le seul facteur prédictif de RGO nocturne chez les asthmatiques avec une différence à la limite de la significativité statistique. Aucun facteur prédictif de RGO nocturne chez les patients ayant des broncho-pneumopathies récidivantes ou des manifestations ORL n'était retrouvé. Les facteurs prédictifs de RGO nocturne chez les patients avec une toux chronique étaient le jeune âge, le sexe masculin et la présence de symptômes nocturnes durant l'enregistrement. Le seul facteur prédictif de RGO nocturne chez les patients ayant des douleurs thoraciques était la survenue de douleurs thoraciques nocturnes lors de l'enregistrement pHmétrique.

Comparaison des paramètres pHmétriques des périodes diurne et nocturne :

Afin d'identifier les particularités de la période nocturne, nous avons comparé les paramètres pHmétriques relatifs à la période diurne et nocturne uniquement chez les patients ayant un RGO pathologique sur les 24H. Les différents résultats retrouvés ont été résumés dans le tableau 3.

Tableau 1 : Comparaison des paramètres épidémiologiques et cliniques chez les patients avec ou sans RGO nocturne pathologique

	RGO nocturne (+)	RGO nocturne (-)	P
Age	33,9 ± 19,7 ans	34,1 ± 21,9 ans	NS
Sexe (H/F)	131/109	168/288	<0,0001
Patients avec des symptômes sur les 24 heures			
Oui / Non	110/113	52/75	NS
Patients avec des symptômes diurnes			
Oui / Non	100/123	50/77	NS
Patients avec des symptômes nocturnes			
Oui / Non	64/159	14/113	<0,0001

Tableau 3 : Comparaison des paramètres pHmétriques chez les patients avec ou sans RGO nocturne pathologique

	RGO nocturne	RGO nocturne	p
	(+)	(-)	
Temps d'exposition acide	21,9 ± 27,4	67,4 ± 58,1	0,0001
Nombre d'épisodes de reflux de durée > 5 minutes	2,67 ± 3,24	3,24 ± 4,2	0,01
Durée du reflux le plus long (en minutes)	24,4 ± 37,9	13,9 ± 17,5	0,001
Nombre de symptômes ressentis par le patient sur les 24 heures	0,76 ± 2,13	2,63 ± 5,02	0,0001
Concordance symptomatique	26%	45%	0,0005

DISCUSSION

Dans notre étude, un reflux acide pathologique était observé chez 350 patients (50,3%). Le RGO nocturne était noté chez 240 malades (34,5%) ; le plus souvent en association avec un RGO pathologique sur les 24 heures (93%). Chez les patients ayant un RGO pathologique, 63,7% avaient présenté un RGO nocturne. Une revue systématique de la littérature n'avait trouvé que peu d'études exclusivement pHmétriques portant sur ce sujet [5-7]. De ce fait, il est difficile de comparer le chiffre de fréquence que nous avons retrouvé par rapport à d'autres études. Dans l'étude pHmétrique de Cibor et al, portant sur 300 patients ayant un RGO de diagnostic clinique ; un RGO nocturne était noté dans 22% des cas [5]. Deux études Tunisiennes avaient trouvé une forte prévalence du RGO nocturne au cours des manifestations extra œsophagiennes [6,7]. En effet, dans l'étude de Abdelli et al, portant sur 219 pHmétries réalisées pour l'exploration de manifestations ORL ou pulmonaires, le RGO nocturne était noté chez 78,5% des patients. Dans ce travail, le RGO nocturne pathologique était prédominant dans 36% des cas [6]. Dans une autre étude série pHmétrique réalisée chez des patients asthmatiques, l'équipe de Karoui avaient noté un RGO nocturne dans 43% des cas, le plus souvent en association avec un reflux pathologique sur l'ensemble des 24 heures [7]. Dans notre étude, le RGO nocturne était aussi fréquent au cours des manifestations digestives du RGO (60%) qu'au cours des manifestations respiratoires, ORL ou cardiaques avec respectivement une fréquence de 64%, 63% et 86%. La différence n'était pas significative entre les différentes manifestations extra œsophagiennes comparées entre elles et comparées avec les manifestations digestives. Les résultats de notre série sont en accord avec les données de la littérature concernant la forte prévalence du RGO nocturne au cours des pHmétries réalisées pour des manifestations extra œsophagiennes mais en désaccord avec d'autres études qui insistent sur sa survenue plus fréquente au cours des manifestations extra œsophagiennes avec des formes plus sévères et résistantes au traitement par Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) [6, 8-10].

Cette différence est probablement expliquée par le fait que nos patients présentant un RGO avec des manifestations digestives représentent un sous groupe caractérisé par un RGO plus sévère que l'ensemble de la population ayant des symptômes digestifs puisqu'il s'agit le plus souvent de malades n'ayant pas bien répondu aux IPP

ou ayant rechuté précocement à leur arrêt ou ayant une indication opératoire. Par ailleurs, la survenue de symptômes nocturnes durant l'enregistrement pHmétrique était associée au RGO nocturne dans plusieurs situations cliniques (manifestations digestives, toux et douleurs thoraciques).

Les particularités cliniques relatives au RGO nocturne retrouvées au cours de notre étude étaient une fréquence plus élevée chez l'homme (44% vs 27% p < 0,0001). Dans notre série, seuls les patients présentant une toux chronique avaient une différence d'âge significative. Le RGO nocturne dans ce cas était plus fréquent chez les sujets jeunes. Fass et al, à travers une large étude prospective, avaient mis en évidence comme facteurs prédictifs de RGO nocturne ; un index de masse corporelle (IMC) élevé, une consommation de boissons gazeuses, un usage de benzodiazépines, l'asthme, l'hypertension artérielle (HTA), le ronflement, la somnolence diurne et l'insomnie. En étude univariée, le sexe masculin était associé au RGO nocturne [11]. Cibor et al avaient trouvé une fréquence plus élevée du RGO nocturne chez les patients souffrant d'HTA, de dépression et d'insomnie. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge moyen et le sexe dans le sous groupe de patients ayant un RGO nocturne [5]. Bruley des Varannes et al n'avaient pas trouvé de différence significative en ce qui concerne le sexe, l'IMC et la proportion de patients en surcharge pondérale (IMC > 30 Kg/m²) en cas de RGO nocturne. Par ailleurs, ils ont trouvé une fréquence de patients fumeurs significativement plus fréquente dans le groupe RGO nocturne et qu'ils étaient significativement plus jeunes [9]. Ces auteurs ont également rapporté que tous les symptômes extra digestifs en dehors de l'asthme étaient significativement plus fréquents en cas de RGO nocturne et que les paresthésies pharyngées et la sensation d'étouffement nocturne représentait les symptômes les plus fortement associés à la survenue de RGO nocturne [9]. Dans notre étude, chez les patients ayant un RGO pathologique sur les 24 heures, la période nocturne était caractérisée, par rapport à la période diurne, par un temps d'exposition acide plus faible, moins d'épisodes de reflux et une durée plus prolongée du reflux le plus long. Il existe très peu d'études comparant les caractéristiques pHmétriques des périodes diurnes et nocturnes, contrastant avec un certain nombre d'études cliniques. Dans l'étude d'Adachi et al, les patients ayant un RGO nocturne avaient un temps de clairance œsophagienne significativement plus prolongé, un nombre total d'épisodes de reflux moins important mais avec des épisodes de reflux plus longs [12]. Cette donnée a été aussi retrouvée dans notre série. Karoui et al avaient étudié de façon spécifique les patients asthmatiques en présence ou non de RGO nocturne et n'avaient pas trouvé de différence entre les 2 périodes en termes de pourcentage d'exposition acide, de nombre d'épisodes de reflux de durée supérieure à 5 minutes et de la concordance symptomatique. Par contre, les patients ayant un RGO nocturne avaient un nombre total d'épisodes de reflux significativement moins important alors que la durée de l'épisode de reflux le plus long était plus prolongée (25,92 minutes versus 15,52 minutes) [7]. Dickman et al dans leur étude portant sur des paramètres pHmétriques relatifs à la période nocturne (n=38 cas), avaient montré que l'exposition acide œsophagienne diminuait durant la nuit et que la fréquence des épisodes de reflux est plus importante en début de nuit (surtout les 2 premières heures) et qu'elle diminuait progressivement durant le sommeil [13]. Dans notre série, la présence de symptômes nocturnes était statistiquement associée au RGO nocturne, cependant, ces

symptômes sont peu nombreux ce qui doit nous inciter à sensibiliser le malade pour les noter soigneusement. De même, la moins bonne concordance symptomatique que nous avons notée lors de la période nocturne est certainement expliquée d'une part par le faible nombre de symptômes (qui rend l'interprétation des index difficile) et d'autre part par le fait que les malades oublient de noter l'ensemble des symptômes survenant la nuit du fait du sommeil, ce qui peut aussi modifier les résultats de l'index symptomatique et de la probabilité d'association symptomatique. Dans une étude récente pH-impédancemétrique ayant comparé 76 patients ayant un RGO à 11 sujets sains, le RGO nocturne était plus fréquent chez les patients ayant un RGO (8% [4-12] vs 2% [1-5], $P = 0,002$), avec une plus faible prévalence de reflux peu acide (57% [35-78] vs 80% [60 - 100], $p = 0,044$). Le RGO nocturne était principalement liquide (80%) et atteignant le plus souvent l'œsophage proximal. Il prédominait durant les 2 premières heures (66%) de la nuit alors que le reflux peu acide prédominait durant les 3 dernières heures (70%) de la nuit [14]. Le caractère rétrospectif de notre étude ne nous a pas permis de bien

dégager les présentations cliniques et les horaires prédominants des symptômes chez nos patients de même que le suivi et l'évolution sous traitement du sous groupe de patients ayant un RGO nocturne. Notre travail constitue en fait une 1ère étape nécessaire et préalable à la réalisation de travaux prospectifs évaluant d'une part la fréquence du RGO nocturne chez les patients ayant des troubles inexpliqués du sommeil et d'autre part l'évolution clinique et pHmétrique sous IPP des patients ayant un RGO nocturne à manifestations digestives ou extra digestives.

CONCLUSION

Notre travail souligne l'importance de l'étude de la période nocturne au cours de la pHmétrie œsophagienne des 24 heures, de la recherche spécifique du RGO nocturne quantitatif et de la concordance symptomatique relative à la période nocturne, aussi bien en cas de manifestations digestives qu'en cas de manifestations extra digestives.

Références

- 1- Shaker R. Nighttime GERD: clinical implications and therapeutic challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18 Suppl:31-8.
- 2- Karoui S, Matri S, Boubaker J, Filali A. Technique, indications et résultats de la pHmétrie œsophagienne des 24 heures. *Tunis Med* 2002;80:108-12.
- 3- Picon L, Bruley Des Varannes S et le groupe de travail sur les recommandations pour la pratique de la pH-métrie œsophagienne. Recommandations pour la pratique de la pH-métrie œsophagienne chez l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:931-43.
- 4- Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996;110:1982-96.
- 5- Cibor D, Szulewski P, Owczarek D et al. Characteristics of patients with nocturnal reflux symptoms. *Gut* 2007; 56 (suppl III): A 208.
- 6- Abdelli MN, Sfar S, Ben Abdallah H, Bouali MR. Place du reflux gastro-oesophagien nocturne au cours des manifestations supra-oesophagiennes du reflux. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:A251
- 7- Karoui S, Zouiten L, Matri S, Jomni MT, Boubaker J, Filali A. Particularités du reflux gastro-oesophagien nocturne chez les patients asthmatiques: Analyse d'une série pHmétrique, à propos de 81 cas. *Tunis Med* 2007;85:1030-4.
- 8- Vakili N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, the Global Consensus group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
- 9- Bruley des Varannes S, Errieau G, Tessier C. Deux tiers des malades ayant un reflux gastro-oesophagien ont des symptômes nocturnes. *Presse Med* 2007;36:591-7.
- 10- Mc Guigan JE, Belafsky PC, Fromer L, McCarthy D, Nostrant T, Postma GN et al. Review article : diagnosis and management of night-time reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 (Suppl 9):57-72.
- 11- Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest* 2005;127:1658-66.
- 12- Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, Yuki M, Ono M, Kawamura A, et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1191-6.
- 13- Dickman R, Parthasarathy S, Malagon IB, Jones P, Han B, Powers J, Fass R. Comparisons of the distribution of oesophageal acid exposure throughout the sleep period among the different gastro-oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:41-8.
- 14- Fornari F, Blondeau K, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17:148-57.