

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca



Teză de doctorat

**IMPLICAREA UNOR FACTORI DE RISC ÎN
DEZVOLTAREA TULBURĂRII DEPRESIVE POST
SINDROM CORONARIAN ACUT LA VÂRSTNICI**

- Rezumat -

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
Prof. Dr. Caius Duncea

Doctorand
Cristina Andrea Moșuțan

2012

Cuprins

ABREVIERI	3
Capitolul I	5
CORELAȚII ETIOPATOGENETICE ȘI PROGNOTICE ÎNTRE BOALA CORONARIANĂ ISCHEMICĂ ȘI DEPRESIE LA VÂRSTNICI	5
I.1. Introducere	5
I.2. Depresia ca factor de prognostic negativ în boala coronariană	9
I.3. Factori etiopatogenetici implicați în relația bidirecțională SCA-TD	11
I.3.1. Tipul de personalitate	11
I.3.2. Stresul și funcția sistemului nervos autonom	12
I.3.3. Axul hipotalamo-hipofizo-adrenal	16
I.3.4. Inflamația	16
I.3.5. Trombocitele și reacția endotelială	19
I.3.6. Acizii grași esențiali (PUFA)	22
I.3.7. Stilul de viață și nonaderența la tratament	24
Capitolul II	27
FACTORII DE RISC IMPLICAȚI ÎN DEZVOLTAREA TULBURĂRII DEPRESIVE POST INFARCT MIOCARDIC ACUT LA VÂRSTNIC	27
II.1. Introducere	27
II.2. Ipoteza de lucru și obiective	27
II.3. Material și metodă	28
II.3.1. Criterii de includere în studiu	28
II.3.2. Criterii de excludere	29
II.3.3. Variabile cuantificate	29
II.3.4. Analiza statistică	42
II.4. Rezultate	43
II.5. Discuții	55
II.6. Concluzii	61
Capitolul III	62
ROLUL PREDICTOR AL UNOR PARAMETRII CLINICO -BIOLOGICI ȘI SOCIO-DEMOGRAFICI ÎN DEZVOLTAREA TULBURĂRII DEPRESIVE LA VÂRSTNICII CU ANGINĂ PECTORALĂ INSTABILĂ	62
III.1. Introducere	62
III.2. Ipoteza de lucru și obiective	62
III.3.1. Criterii de includere în studiu	63
III.3.2. Criterii de excludere	63
III.3.3. Variabile cuantificate	64
III.3.4. Analiza statistică	65
III.4. Rezultate	66
III.5. Discuții	78
III.6. Concluzii	82
Capitolul IV	83
DIFERENȚE LEGATE DE FACTORII DE RISC ȘI SIMPTOMATOLOGIA PSIHIATRICĂ ÎNTRE PACIENȚII VÂRSTNICI CU TULBURARE DEPRESIVĂ POST INFARCT MIOCARDIC ACUT ȘI POST ANGINĂ PECTORALĂ INSTABILĂ	83
IV.1. Introducere	83
IV.2. Ipoteza de lucru și obiective	84
IV.3. Material și metodă	84
IV.3.1. Criterii de includere în studiu	85
IV.3.2. Criterii de excludere	85
IV.3.3. Variabile cuantificate	85
IV.3.4. Analiza statistică	87
IV.4. Rezultate	87

IV. 5. Discuții	98
Capitolul V	101
ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI	101
CONCLUZII FINALE	101
BIBLIOGRAFIE	104

Cuvinte cheie: tulburare depresivă, infarct miocardic acut, angina pectorală instabilă, vârstnic, factori de risc.

Capitolul I - Corelații etiopatogenetice și prognostice între boala coronariană ischemică și depresie la vârstnici

Patologia cardio-vasculară și tulburarea depresivă (TD) constituie una din cele mai frecvente asocieri morbide în rândul populației vârstnice, această relație patologică constituind un subiect inepuizabil de interes popular, dar mai ales de cercetare științifică.

În condițiile în care studiile efectuate demonstrează apariția în mod frecvent a TD în urma accidentului coronarian acut în rândul populației adulte (≤ 65 de ani) [1,2,3], constituie o provocare reală evaluarea statusului timic la subiecții vârstnici (≥ 65 de ani) care dezvoltă episod coronarian acut, mai exact IMA (infarct miocardic acut) sau API (angină pectorală instabilă). De asemenea prezintă o deosebită valoare practică dovedirea implicării comorbidităților și a unor parametri socio-economici ca factori de risc în dezvoltarea TD post accident coronarian acut la subiectul vârstnic. Devine astfel tot mai importantă diagnosticarea corectă, care va permite inițierea tratamentului adecvat și ulterior monitorizarea progresului și evaluarea prognosticului.

Depresia și boala ischemică coronariană sunt entități clinice care se asociază foarte frecvent iar studiile în domeniu sunt dovada acestei afirmații. Importanța acestei asocieri este susținută de prognosticul fiecărei boli în parte în condițiile asocierii lor. Astfel, fie depresia se constituie ca factor de risc al ischemiei coronariene fie, cea din urmă, prin mecanisme neuroendocrine produce tulburări la nivelul psihicului uman cu consecințe nefaste și ușor trecute cu vederea. Deși datele din literatură care să explice relația boală coronariană ischemică-depresie sunt puține, există o serie de verigi patogenetice potențial implicate în dezvoltarea, evoluția și prognosticul bolii coronariene la depresivi, dar și a TD la pacienți cu antecedente recente de ischemie coronariană acută de tip IMA și API. Rol important par a juca tipurile A și D de personalitate [4,5], stressul în corelație cu sistemul nervos autonom [6], axul hipotalamo-hipofizo-adrenal și secreția de cortizol [7], sistemul imunitar și inflamația dar și trombocitele [8,9], reacția endotelială și factorul genetic, după cele mai noi dovezi

[10,11]. La fel, un rol important joacă acizii grași polinesaturați, stilul de viață dar și nonaderența la tratament [12,13].

Toate aceste aspecte ale depresiei reprezintă o “cheie” a înțelegerii modului serios în care ea afectează psihismul. Dacă această descriere a TD poate oferi o cale de recunoaștere precoce a suferinței la orice vârstă, atunci se poate spera că tot demersul a avut sens.

Capitolul II - Factorii de risc implicați în dezvoltarea tulburării depresive post infarct miocardic acut la vârstnic

Conform datelor din literatură, un procent mare de pacienți cu vârsta ≤ 65 de ani (17%-37%) a dezvoltat TD în urma IMA [14,15] precum și lipsa studiilor privind acest aspect la vârstnici (≥ 65 de ani), ne-a determinat să demarăm un studiu în care să evaluăm implicarea unor factori de risc în dezvoltarea TD post IMA la această categorie de vârstă.

În acest scop ne-am propus stabilirea asocierii independente a unor parametri cu apariția TD post IMA : vârsta mai mare de 65 de ani, sexul, antecedentele personale patologice de cardiopatie ischemică, hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat (DZ) tip 2, obezitatea, profilul lipidic (colesterol total, trigliceride, HDL-colesterol și LDL-colesterol), fumatul, statusul socioeconomic al pacientului, mediul de proveniență și prezența familiei.

Studiul s-a desfășurat în cadrul Clinicii Medicală V, Spitalul Clinic Municipal din Cluj Napoca în perioada noiembrie 2005 - mai 2009. Pacienții au fost selecționați din secțiile Cardiologie și Geriatrie în urma semnării formularului de consimțământ pentru includerea în studiu. Am luat în studiu 105 pacienți diagnosticați cu IMA, cu și fără supradenivelare de segment ST, cu și fără undă Q prezentă, cu vârsta ≥ 65 de ani, dintre care 43 (41,3%) femei și 61 (58,7%) bărbați. Vârsta medie a fost de $76 \pm 6,1$ de ani. Nu am luat în studiu subiecții care prezentau în ziua a 7-a post IMA elemente depresive, chiar depresie ușoară, cei cu antecedente personale de patologie psihiatrică, pacienții cu afecțiuni neurologice, istoric de traumatism cranio-cerebral, alcoolism. De asemenea am exclus din studiu pacienții cu patologie somatică de tip neoplazii, insuficiență renală cronică sau endocrinopatii asociate cu TD sau anxios depresivă. Nu am inclus în studiu pacienții cu un scor la MMS-E ≤ 21 de puncte. Pentru a defini și evidenția elementele de diagnostic ale TD am utilizat două scale: Inventarul de Depresie Beck (BDI) și Scala Geriatrică pentru Depresie-Yessavage (GDS) în versiunea prescurtată. Cele două scale pentru evaluarea depresiei au fost aplicate pacienților în două momente distincte: în primele 7 zile post IMA (faza acută) și la 6 luni post IMA (faza cronică).

Pentru analiza statistică am folosit programul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 17. Cercetarea a fost de tip analitic, prospectiv, transversală, longitudinală și observațională. Culegerea datelor s-a făcut după tipul expus-nonexpus.

Vârsta medie a lotului de IMA a fost $76,4 \pm 6,5$ ani. Cea mai frecvent întâlnită vârstă a fost cea de 76 și 77 ani (9 pacienți). La 6 luni după episodul de IMA am stabilit diagnosticul de depresie la 38 (36,5%) din pacienți. Nu am obținut o diferență semnificativă statistic ($p=0,1$) între media vârstei pacienților cu depresie ($77,76 \pm 6,23$) și cea a celor fără aceasta patologie ($75,62 \pm 6,63$). Apartenența la sexul feminin s-a dovedit a fi implicată în asocierea IMA – TD. Similar cu alte studii efectuate însă pe subiecți adulți, am arătat și noi faptul că femeile vârstnice sunt mai predispuse la a dezvolta TD comparativ cu bărbații vârstnici (OR – 3,2). DZ este un alt factor care pare a fi implicat în dezvoltarea depresiei post IMA acesta sporind riscul de apariție a TD de 2,6 ori la subiecții vârstnici. HTA, care a fost prezentă în studiul nostru la 39,4% din subiecți s-a corelat statistic cu apariția depresiei la 6 luni post IMA ($p=0,02$) doar în cadrul analizei univariate. De asemenea am dovedit pe lotul nostru de subiecți vârstnici că extrasistolele ventriculare au determinat un risc independent de 3,1 ori mai mare pentru dezvoltarea TD post IMA și faptul că valorile scăzute ale FEVS se corelează și cu IMA la vârsta avansată. Severitatea IMA a fost cuantificată cu ajutorul clasificării Killip. Conform rezultatelor cercetării, clasificarea Killip s-a corelat semnificativ cu prezența TD. Am dovedit că pacienții încadrați în clasele Killip II și III au fost candidați la a dezvolta TD în măsură semnificativ mai mare decât cei încadrați în clasa Killip I. Privind suferința ischemică cronică care a precedat IMA nu am putut stabili o asociere semnificativă statistic între boala cardiacă ischemică cronică prezentă la aproape 70% din subiecții vârstnici luați în studiu și prezența depresiei la 6 luni post IMA. Nici obezitatea și profilul lipidelor serice nu s-au corelat cu depresia post IMA în cercetarea noastră. Am dovedit rolul protector al familiei, aspect nedemonstrat încă de alte studii. Absența familiei a fost cel mai important factor predictor crescând de 4,2 ori riscul pentru apariția TD post IMA. Din studiul nostru reiese faptul că parametrul status socio-economic se corelează semnificativ statistic cu dezvoltarea TD (risc de 3,5 ori mai mare), pe când parametrul mediu de viață nu are o importanță din acest punct de vedere. Similar concluziilor noastre, alte studii efectuate pe subiecți vârstnici cu IMA susțin faptul că statusul socio-economic precar, dar și absența familiei sunt elemente de agravare a stării somatice și mai ales psihoafective a subiectului vârstnic cu IMA predispunând la apariția tulburării depresive [16,17].

Capitolul III - Rolul predictor al unor parametrii clinico -biologici și socio-demografici în dezvoltarea tulburării depresive la vârstnicii cu angină pectorală instabilă

API prezintă la aproximativ 26% din vârstnicii spitalizați pentru un SCA [18] poate constitui trigger al dezvoltării TD la acest segment de vârstă și nu numai, având în vedere similitudinile fiziopatologice între aceasta și IMA. În studiul nostru am urmărit parametrii: vârsta ≥ 65 de ani, sexul, antecedentele personale patologice de cardiopatie ischemică, HTA, DZ tip 2, obezitatea, profilul lipidic (colesterol total, trigliceride, HDL-colesterol și LDL-colesterol), fumatul, statusul socio-economic al pacientului, mediul de proveniență și prezența familiei. Ne-am propus de asemenea să cercetăm dacă există o corelație între modificările fiziopatologice induse de API și apariția TD : rolul fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) precum și prezența tulburărilor de ritm de tip extrasistole ventriculare (ExV).

Lotul de studiu alcătuit din 103 pacienți diagnosticați cu API , a fost constituit pe criterii similare lotului de IMA. Au existat 55 (53,4%) femei și 48 (46,6%) bărbați. Vârsta medie a fost de $73,46 \pm 5,5$ ani. Privind TD pacienții au fost evaluați în aceleași momente evolutive: în primele 7 zile post IMA și la 6 luni după IMA. Pentru analiza statistică am folosit programul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 17. Cercetarea a fost de tip analitic, prospectiv, transversală, longitudinală și observațională. Culegerea datelor s-a făcut după tipul expus-nonexpus.

Depresia la șase luni după un episod de API a fost diagnosticată la 24,2% din pacienții studiului nostru. Studiul de față a demonstrat existența unei legături între anumiți parametri studiați și apariția TD la șase luni post API la pacienții vârstnici. Astfel în cadrul analizei univariate următorii parametrii au fost asociați cu depresia post API : vârsta peste 75 ani, antecedentele personale patologice de IM, HTA, DZ tip 2, statusul socio-economic precar, prezența familiei, FEVS mai mică de 38%, valorile HDL-colesterolului mai scăzute de 53 mg/dl și valorile LDL-colesterolului mai mari de 147 mg/dl iar analiza complexă multivariată a stabilit factorii care au rol independent în apariția acestei patologii. Astfel, doar antecedentele de IM, HTA, statusul socio-economic precar și valorile HDL-colesterolului au avut contribuție independentă statistic la apariția depresiei la pacienții vârstnici la șase luni după un episod de API.

Antecedentele personale de IM au fost prezente la 23 (22,3%) pacienți. Am găsit o asocierie înalt semnificativă statistic între antecedentele de IM și prezența depresiei la șase

luni de la episodul de API (test χ^2 ; $p=0,001$, OR-12,8). HTA, de asemenea implicată în apariția TD post API a fost prezentă în studiul nostru la 50,5% din subiecți. Aceasta a crescut de 5,9 ori riscul de dezvoltare a depresiei la șase luni post-API la pacienții vârstnici. DZ de tip 2 a fost notat în antecedentele personale ale 25 (24,3%) pacienți din studiu. Am determinat o asocieră semnificativă statistic între DZ și depresia post-API (test χ^2 ; $p=0,004$). Statusul socio-economic al pacienților cu API a fost precar la 25 (24,3%) subiecți, iar la restul de 78 (75,7%) subiecți a fost bun. Procentul pacienților cu status socioeconomic precar care au dezvoltat depresie la 6 luni post-API a fost semnificativ diferit de cel al pacienților cu status socio-economic adecvat (test χ^2 ; $p<0,001$). Aproximativ 76,7% din pacienți au avut familie. Prezența familiei a fost semnificativ statistic asociată cu reducerea incidenței depresiei post-API (test χ^2 ; $p<0,001$). Am determinat o corelație negativă de putere medie, semnificativă statistic, între valorile FEVS la momentul internării pentru API și prezența TD la șase luni post API (corelație Spearman; $r=0,-495$; $p<0,001$). Valorile crescute ale HDL-colesterolului au fost considerate a fi factor protector pentru dezvoltarea TD la șase luni post API: pacienții care au avut valori ale HDL-colesterolului mai mari de 53 mg/dl au prezentat o reducere independentă cu 90% a probabilității de apariție a TD la șase luni post API. Această asocieră a fost independentă de sexul pacienților. Am obținut o corelație pozitivă, de putere mică, semnificativă statistic, între TD și valorile LDL-colesterolului (corelația Spearman; $r=0,199$; $p=0,04$).

Capitolul IV - Diferențe legate de factorii de risc și simptomatologia psihiatrică între pacienții vârstnici cu tulburare depresivă post infarct miocardic acut și post angină pectorală instabilă

TD este o entitate patologică complexă caracterizată prin două grupuri de simptome: somatic-afective și cognitiv-afective [19]. Simptomele somatic-afective de tip astenie, fatigabilitate, tulburări de somn sunt adesea interpretate în contextul patologiei cardiovasculare de însoțire, TD fiind frecvent subdiagnosticată, de aceea se apreciază ca simptomatologia cognitiv-afectivă de tip: tristețe, nemulțumire are o specificitate mai mare privind diagnosticul acestei afecțiuni [20]. De asemenea, conform studiilor din ultimii ani severitatea simptomelor cognitiv-afective s-a asociat cu un prognostic cardio-vascular nefavorabil pe termen mediu și lung la subiecții depresivi adulți cu IMA. În acest ultim capitol ne-am propus să comparăm loturile de pacienți vârstnici cu IMA și cu API care au dezvoltat TD, prin prisma factorilor de risc clinico-biologici și socio-economici. Scopul a

fost identificarea factorilor care s-au asociat mai frecvent cu apariția TD la subiecții vârstnici în urma accidentului coronarian acut. Am luat în discuție vârsta, sexul, mediul de proveniență, statusul social și prezența familiei, fumatul, prezența HTA, DZ, obezității, profilul lipidic și FEVS. De asemenea, ne-am propus compararea severității TD apreciată cu ajutorul BDI, urmărind fiecare item al scalei de evaluare în mod individual, la loturile de vârstnici cu sindrom coronarian acut (IMA și API).

Am luat în studiu un număr de 208 pacienți: 105 cu IMA și 103 cu API, diagnosticați cu TD la 6 luni după episodul acut, cu vârsta ≥ 65 de ani. Vârsta medie a pacienților cu TD a fost $77,03 \pm 5,97$ ani. Lotul a fost împărțit în funcție de episodul coronarian acut care a dus la includerea în studiu : subgrupul cu API (40%) și subgrupul cu IMA (60%). Nu am determinat o diferență semnificativă statistic între mediile vârstei pacienților cu API și IMA (test T; $p=0,23$). Nici procentul de API sau IMA nu a fost diferit între femei și bărbați (test χ^2 ; $p=0,58$), între mediul rural și urban (test χ^2 ; $p=0,6$), între fumători și nefumători (test χ^2 ; $p=0,46$), între cei cu status social adecvat și inadecvat (test χ^2 ; $p=1$), între cei cu familie și cei fără familie (test χ^2 ; $p=1$), între pacienții cu DZ și cei fără DZ (test χ^2 ; $p=0,68$), între cei cu HTA și cei fără HTA (test χ^2 ; $p=0,16$) sau între obezi și normoponderali (test χ^2 ; $p=0,59$). Am determinat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește procentul de pacienți cu FEVS scăzut între cele două grupuri (test χ^2 ; $p<0,001$). Pacienții cu IMA au avut mai frecvent HDL-colesterol scăzut față de cei cu API (test χ^2 ; $p=0,002$), iar valorile crescute ale LDL-colesterolului au fost întâlnite mai frecvent în grupul pacienților cu IMA (test χ^2 ; $p<0,001$).

În funcție de valoarea scorului BDI în lotul de IMA, 7 (18,4%) pacienți au fost clasificați ca având depresie ușoară, 20 (52,6%) depresie moderată, iar 11 (28,9%) depresie severă. Am determinat o corelație pozitivă semnificativă statistic de putere medie între vârstă și răspunsurile la itemul care evalua preocuparea persoanei față de starea sa fizică ($r=0,363$; $p=0,025$). Vârsta pacienților care s-au preocupat exagerat de starea lor fizică a fost mai avansată față de cei fără aceasta autoanaliză. Celelalte itemuri ale BDI nu au fost corelate cu vârsta.

În funcție de valoarea scorului BDI în lotul de API, 9 (36%) pacienți au fost clasificați ca având depresie ușoară, 15 (60%), depresie moderată, iar 1 (4%) depresie severă. Depresia, conform scalei BDI a fost semnificativ mai severă în grupul pacienților cu TD post IMA față de cei cu depresie post API (test Mann-Whitney; $p=0,05$). Am obținut diferențe semnificative între loturi în ceea ce privește răspunsurile privind libidoul (test χ^2 ; $p=0,001$), sentimentul de tristețe (test χ^2 ; $p=0,002$), sentimentul de nemulțumire (test χ^2 ; $p=0,01$), sentimentul de neplăcere față de sine (test χ^2 ; $p=0,04$), plânsul (test χ^2 ; $p=0,03$) și izolarea

(test χ^2 ; $p=0,04$). Media scorului BDI a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu IMA. De asemenea simptomele cognitiv/afective (tristețe, nemulțumire, sentimentul de neplăcere față de sine, plânsul, izolarea) au fost semnificativ statistic mai severe la pacienții vârstnici cu IMA. Acest lucru se explică prin impactul fizico-psihiic mai mare pe care IMA îl are asupra pacientului vârstnic comparativ cu un episod de API pe de-o parte și pe de altă parte, comparativ cu subiectul adult tânăr. În studiul nostru, simptomele cognitiv afective anterior menționate la pacienții vârstnici cu TD post SCA au fost semnificativ statistic mai severe comparativ cu simptomele somatic afective deși evaluarea statusului cognitiv de la formarea loturilor de studiu a dovedit absența deteriorării cognitive la acești pacienți. Dintre simptomele somatic/afective doar libidoul a fost semnificativ statistic mai redus la pacienții vârstnici cu IMA comparativ cu cei cu API, în condițiile în care reducerea libidoului odată cu înaintarea în vârstă este dovedit, independent de prezența TD.

Depresia atinge totul, spiritualitatea valorică a individului, intelectul, voința, afectivitatea, inclusiv planul bazal al psihismului care este instinctualitatea. În plan instinctiv scade pofta de mâncare până la anorexie iar instinctual vital este cel mai grav perturbat pentru că depresivul nu se mai luptă pentru viața lui “murindă” ci din contră va căuta să o anuleze. Suicidul implică cea mai mare gravitate într-o depresie și nu întotdeauna poate fi oprit. Lumea contemporană se confruntă mereu cu suicidul și nu-l poate opri decât într-o proporție mică, atunci când depresia a fost diagnosticată și corect tratată.

CONCLUZII

1. TD a fost prezentă la 36,5% din subiecții vârstnici la șase luni post IMA și la 24,2% la șase luni post API.
2. Femeile vârstnice dezvoltă semnificativ statistic mai frecvent (de 3,2 ori) TD la șase luni post IMA comparativ cu bărbații vârstnici.
3. Antecedentele personale patologice de cardiopatie ischemică cronică nu influențează semnificativ statistic apariția TD la șase luni după IMA.
4. HTA se corelează semnificativ statistic cu apariția TD la șase luni post IMA la vârstnici, doar în analiza univariată.
5. DZ tip 2 crește semnificativ statistic (de 2,6 ori) riscul de apariție a TD la șase luni post IMA la vârstnici.
6. Obezitatea nu este factor de risc pentru dezvoltarea TD la vârstnici post IMA.
7. Fumatul nu s-a corelat semnificativ statistic cu apariția TD la șase luni post IMA la vârstnici.

8. Statusul socio-economic adecvat a avut o importanță semnificativă statistic în protecția față de apariția TD la vârstnici la șase luni post IMA și post API, pe când suportul familial a fost factor protector doar față de apariția TD la vârstnicii cu IMA.
9. Valorile crescute ale CST total precum și cele ale LDL- colesterolului nu constituie factori de risc pentru dezvoltarea TD la șase luni post IMA, la subiecții vârstnici.
10. Localizarea IMA nu constituie factor de risc semnificativ statistic pentru dezvoltarea TD la șase luni, în cazul vârstnicilor.
11. Severitatea IMA exprimată prin clasa Killip precum și reducerea FEVS sunt factori favorizanți pentru apariția TD la vârstnici post IMA doar în analiza univariată.
12. Prezența extrasistolelor ventriculare în prima săptămână de IMA la vârstnici se corelează semnificativ statistic cu apariția TD după șase luni.
13. Vârsta, sexul pacienților, prezența DZ, valorile LDL-colesterolului nu au fost factori de risc independenți pentru apariția TD la șase luni post API.
14. Antecedentele personale de IMA cresc de 12,8 ori riscul de TD post API la subiecții vârstnici.
15. Prezența HTA crește semnificativ statistic (de 5,9 ori) riscul de TD la șase luni post API.
16. Valorile crescute ale HDL-colesterolului s-au corelat semnificativ statistic cu reducerea riscului de apariție a TD la șase luni post API.
17. Riscul de TD la șase luni după API a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu FEVS sub 38% în cadrul analizei univariate.
18. TD a fost semnificativ statistic mai severă la pacienții vârstnici la șase luni după un IMA, comparativ cu vârstnicii la șase luni după un episod de API.
19. La vârstnicii cu TD la șase luni post IMA simptomele cognitiv afective au fost semnificativ statistic mai severe decât la vârstnicii cu TD la 6 luni post API.
20. Prevalența HTA și DZ nu a diferit semnificativ statistic la pacienții cu TD post IMA, față de cei cu TD post API.
21. La pacienții vârstnici care au dezvoltat TD la șase luni după un eveniment coronarian acut (IMA sau API), profilul lipidic a fost mai alterat la cei care au suferit IMA comparativ cu cei care au suferit API.
22. FEVS a fost semnificativ statistic mai frecvent alterată la pacienții cu depresie post IMA față de cei cu TD după API.

Teza cuprinde 196 de referințe bibliografice din literatura de specialitate recentă.

**”Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy
Cluj-Napoca**



Doctoral thesis

**IMPLICATION OF SOME RISK FACTORS
IN THE DEVELOPMENT OF DEPRESSIVE
DISORDER AFTER ACUTE
CORONARY SYNDROME IN THE ELDERLY**

- Abstract -

**SCIENTIFIC DIRECTOR
Prof. Dr. Caius Duncea**

**Doctoral candidate
Cristina Andrea Moșuțan**

2012

Contents

ABBREVIATIONS.....	4
<i>Chapter I</i>	5
ETIOPATHOGENETIC AND PROGNOSTIC CORRELATIONS BETWEEN ISCHEMIC CORONARY DISEASE AND DEPRESSION IN THE ELDERLY.....	5
I.1. Introduction.....	5
I.2. Depression as a negative prognostic factor in coronary disease.....	9
I.3. Etiopathogenetic factors involved in the bidirectional ACS-DD relationship.....	11
1.3.1. Type of personality.....	11
1.3.2. Stress and the function of autonomic nervous system.....	12
1.3.3. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis.....	16
1.3.4. Inflammation.....	16
1.3.5. Thrombocytes and endothelial reaction.....	19
1.3.6. Polyunsaturated fatty acids (PUFA).....	22
1.3.7. Lifestyle and non-adherence to treatment.....	24
<i>Chapter II</i>	27
RISK FACTORS INVOLVED IN THE DEVELOPMENT OF DEPRESSIVE DISORDER AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE ELDERLY.....	27
II.1. Introduction.....	27
II.2. Working hypothesis and objectives.....	27
II.3. Material and method.....	28
II.3.1. Inclusion criteria in the study.....	28
II.3.2. Exclusion criteria.....	29
II.3.3. Quantified variables.....	29
II.3.4. Statistical analysis.....	42
II.4. Results.....	43
II.5. Discussion.....	55
II.6. Conclusions.....	61
<i>Chapter III</i>	62
THE PREDICTIVE ROLE OF SOME CLINICO-BIOLOGICAL AND SOCIODEMOGRAPHIC PARAMETERS IN THE DEVELOPMENT OF DEPRESSIVE DISORDER IN ELDERLY WITH UNSTABLE ANGINA PECTORIS.....	62
III.1. Introduction.....	62
III.2. Working hypothesis and objectives.....	62
III.3. Material and method.....	63
III.3.1. Inclusion criteria in the study.....	63
III.3.2. Exclusion criteria.....	63
III.3.3. Quantified variables.....	64
III.3.4. Statistical analysis.....	65
III.4. Results.....	66
III.5. Discussion.....	78
III.6. Conclusions.....	82
<i>Chapter IV</i>	83
DIFFERENCES RELATED TO RISK FACTORS AND PSYCHIATRIC SYMPTOMATOLOGY BETWEEN ELDERLY PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDER AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND UNSTABLE ANGINA PECTORIS.....	83
IV.1. Introduction.....	83
IV.2. Working hypothesis and objectives.....	84
IV.3. Material and method.....	84
IV.3.1. Inclusion criteria in the study.....	85
IV.3.2. Exclusion criteria.....	85
IV.3.3. Quantified variables.....	85
IV.3.4. Statistical analysis.....	87
IV.4. Results.....	87
IV.5. Discussion.....	98
FINAL CONCLUSIONS.....	102
BIBLIOGRAPHY.....	104

Key words: depressive disorder, acute myocardial infarction, unstable angina pectoris, elderly, risk factors.

Chapter I – Etiopathogenetic and prognostic correlations between ischemic coronary disease and depression in the elderly

Cardiovascular disease and depressive disorder (DD) is one of the most frequent morbid associations in the elderly population and this pathological relationship represents an inexhaustible subject of popular interest and especially, of scientific research.

While studies demonstrate the frequent appearance of DD following acute coronary accident in the adult population (≤ 65 years) [1, 2, 3], the evaluation of thymic status in elderly subjects (≥ 65 years) who develop acute coronary episodes, namely AMI (acute myocardial infarction) or UAP (unstable angina pectoris), is a real challenge. Demonstrating the implication of comorbidities and of some socioeconomic parameters as risk factors in the development of DD after acute coronary accident in the elderly also has a particular practical value. Thus, correct diagnosis becomes increasingly important, which will allow for the initiation of adequate treatment and subsequently, for the monitoring of progress and the evaluation of prognosis.

Depression and ischemic coronary disease are clinical conditions that are very frequently associated and the studies in the field demonstrate it. The importance of this association is supported by the prognosis of each disease under the conditions of their association. Thus, either depression is a risk factor of coronary ischemia, or the latter, through neuroendocrine mechanisms, induces mental changes with severe consequences that are easily overlooked. Although there are few literature data that explain the relationship between ischemic coronary disease and depression, there are a number of pathogenetic links that are potentially involved in the development, evolution and prognosis of coronary disease in depressive patients, as well as of DD in patients with a recent history of acute coronary ischemia such as AMI and UAP. An important role seems to be played by personality types A and D [4, 5], stress correlated with the autonomic nervous system [6], the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cortisol secretion [7], the immune system and inflammation, as well as thrombocytes [8, 9], endothelial reaction and the genetic factor, according to the latest evidence [10,11]. Polyunsaturated fatty acids, lifestyle and non-adherence to treatment also play an important role [12, 13].

All these aspects of depression are a "key" to understanding the serious way in which it affects the psyche. If this description of DD may provide a way to recognize suffering early at any age, then it can be hoped that the whole approach makes sense.

Chapter II – Risk factors involved in the development of depressive disorder after acute myocardial infarction in the elderly

According to the literature data, a high proportion of patients aged ≤ 65 years (17%-37%) developed DD following AMI [14, 15]. This and the absence of studies regarding this aspect in the elderly (≥ 65 years) led us to initiate a study in order to evaluate the implication of some risk factors in the development of DD after AMI in this age group.

For this purpose, we aimed to establish the independent association of some parameters with the occurrence of DD after AMI: age over 65 years, sex, personal history of ischemic heart disease, arterial hypertension (AHT), type 2 diabetes mellitus (DM), obesity, lipid profile (total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol), smoking, socioeconomic status, environment of origin, and presence of the family.

The study was carried out at Medical Clinic V, Cluj City Clinical Hospital, in the period November 2005 - May 2009. The patients were selected from the services of Cardiology and Geriatrics following the signing of a consent form for inclusion in the study. We studied 105 patients diagnosed with AMI, with and without ST segment elevation, with and without the presence of Q wave, aged ≥ 65 years, of which 43 (41.3%) women and 61 (58.7%) men. The mean age was 76 ± 6.1 years. We excluded from the study subjects who had on day 7 post-AMI depressive elements, even mild depression, those with a personal history of mental disorders, patients with neurological disorders, a history of craniocerebral trauma, alcoholism. We also excluded patients with somatic pathology such as neoplasia, chronic renal failure or endocrine diseases associated with DD or anxiety depressive disorder. Patients with an MMS-E score ≤ 21 were also excluded. In order to define and evidence the elements of diagnosis of DD, we used two scales: Beck Depression Inventory (BDI) and Yesavage Geriatric Depression Scale (GDS), the abridged version. The two scales for the evaluation of depression were applied to patients at two distinct moments: within 7 days post-AMI (the acute phase) and at 6 months post-AMI (the chronic phase).

For statistical analysis, we used the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software, version 17. This was an analytical, prospective, transversal, longitudinal and observational research. Data were collected according to the exposed-unexposed type.

The mean age of the group with AMI was 76.4 ± 6.5 years. The most frequently found age was 76 and 77 years (9 patients). Six months after the AMI episode, we made the diagnosis of depression in 38 (36.5%) of patients. There was no statistically significant difference ($p=0.1$) between the mean age of patients with depression (77.76 ± 6.23) and that of

patients without this disease (75.62 ± 6.63). Belonging to the female sex was proved to be involved in the AMI-DD association. Similarly to other studies performed in adult subjects, we showed that elderly women are less predisposed to develop DD compared to elderly men (OR – 3.2). DM is another factor that seems to be involved in the development of depression after AMI, increasing 2.6 times the risk of DD in elderly subjects. AHT, which was present in our study in 39.4% of the subjects, was statistically correlated with the appearance of depression 6 months after AMI ($p=0.02$) only in the case of univariate analysis. We also demonstrated in our group of elderly subjects that ventricular extrasystoles determined a 3.1 times higher independent risk for DD after AMI and that low LVEF values were correlated with AMI at an advanced age. The severity of AMI was assessed using the Killip classification. According to the results of the research, the Killip classification was significantly correlated with the presence of DD. We demonstrated that the patients assigned to Killip classes II and III were candidates to develop DD to a significantly greater extent than those assigned to Killip class I. Regarding chronic ischemic disease that preceded AMI, no statistically significant association could be established between chronic ischemic cardiac disease present in almost 70% of the elderly subjects included in the study and the presence of depression 6 months after AMI. Obesity and serum lipid levels were not correlated with post-AMI depression in our research, either. We proved the protective role of the family, which was not shown before by other studies. The absence of the family was the most important predictive factor, increasing 4.2 times the risk of DD after AMI. Our study shows that the socioeconomic status parameter is significantly statistically correlated with the development of DD (a 3.5 times higher risk), while the life environment parameter is not important from this point of view. Similarly to our conclusions, other studies performed in elderly subjects with AMI support the fact that precarious socioeconomic status, as well as the absence of the family, are elements that aggravate the somatic state and particularly, the psychoemotional state of elderly subjects with AMI, predisposing them to depressive disorder [16, 17].

Chapter III – The predictive role of some clinico-biological and sociodemographic parameters in the development of depressive disorder in elderly with unstable angina pectoris

UAP present in approximately 26% of the elderly hospitalized for ACS [18] can trigger the development of DD in this and other age groups, given the pathophysiological

similarities between UAP and AMI. In our study we monitored the following parameters: age ≥ 65 years, sex, personal history of ischemic heart disease, AHT, type 2 DM, obesity, lipid profile (total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol), smoking, the socioeconomic status of the patient, the environment of origin and the presence of the family. We also aimed to investigate whether there was a correlation between pathophysiological changes induced by UAP and the development of DD: the role of the left ventricular ejection fraction (LVEF), as well as the presence of arrhythmia such as ventricular extrasystoles (Ves).

The study group including 103 patients diagnosed with UAP was formed based on criteria similar to those of the group with AMI. There were 55 (53.4%) women and 48 (46.6%) men. The mean age was 73.46 ± 5.5 years. Patients were evaluated for DD at the same time points: during the first 7 days after AMI and at 6 months after AMI. For statistical analysis, we used the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software, version 17. This was an analytical, prospective, transversal, longitudinal and observational research. Data were collected according to the exposed-unexposed type.

Depression at 6 months after a UAP episode was diagnosed in 24.2% of the patients of our study. This study demonstrated the presence of a connection between certain studied parameters and the development of DD 6 months post-UAP in elderly patients. Thus, univariate analysis showed the association of the following parameters with post-UAP depression: age over 75 years, personal history of MI, AHT, type 2 DM, precarious socioeconomic status, presence of the family, LVEF lower than 38%, HDL-cholesterol values lower than 53 mg/dl and LDL-cholesterol values higher than 147 mg/dl, and complex multivariate analysis established the factors with an independent role in the development of this pathology. Thus, only a history of MI, AHT, precarious socioeconomic status and HDL-cholesterol values had a statistically independent contribution to the development of depression in elderly patients six months after a UAP episode.

A personal history of MI was present in 23 (22.3%) patients. There was a highly statistically significant association between a history of MI and the presence of depression six months after the UAP episode (χ^2 test; $p=0.001$, OR-12.8). AHT, which was also involved in post-UAP DD, was present in our study in 50.5% of the subjects. This increased 5.9 times the risk of depression six months after UAP in elderly patients. A history of type 2 DM was found in 25 (24.3%) patients of the study. A statistically significant association was found between DM and post-UAP depression (χ^2 test; $p=0.004$). The socioeconomic status of the patients with UAP was precarious in 25 (24.3%) subjects, while it was good in the rest of 78

(75.7%) subjects. The percentage of the patients with a precarious socioeconomic status who developed depression 6 months after UAP was significantly different from that of the patients with an adequate socioeconomic status (χ^2 test; $p < 0.001$). Approximately 76.7% of the patients had a family. The presence of the family was statistically significantly associated with a reduction in the incidence of post-UAP depression (χ^2 test; $p < 0.001$). A statistically significant medium strength negative correlation was found between LVEF values at the time of admission for UAP and the presence of DD six months post-UAP (Spearman correlation; $r = -0.495$; $p < 0.001$). Increased HDL-cholesterol values were considered to be a protective factor for the development of DD six months after UAP: patients who had HDL-cholesterol values higher than 53 mg/dl had an independent 90% reduction of the probability of appearance of DD six months post-UAP. This association was independent of the sex of the patients. A statistically significant small strength positive correlation was obtained between DD and LDL-cholesterol values (Spearman correlation; $r = 0.199$; $p = 0.04$).

Chapter IV - Differences related to risk factors and psychiatric symptomatology between elderly patients with depressive disorder after acute myocardial infarction and unstable angina pectoris

DD is a complex pathological condition characterized by two groups of symptoms: somatic-affective and cognitive-affective [19]. Somatic-affective symptoms such as asthenia, fatigue, sleep disorders, are frequently interpreted in the context of the accompanying cardiovascular disease, DD being frequently underdiagnosed, which is why cognitive-affective symptoms such as sadness, dissatisfaction, have a higher specificity regarding the diagnosis of this disease [20]. Also, according to recent studies, the severity of cognitive-affective symptoms has been associated with an unfavorable medium and long term cardiovascular prognosis in depressive adult subjects with AMI. In this last chapter, we aimed to compare the groups of elderly patients with AMI and UAP who developed DD, based on clinico-biological and socioeconomic risk factors. The aim was to identify the factors that were more frequently associated with DD in elderly patients following acute coronary accident. We considered age, sex, the environment of origin, social status and the presence of the family, smoking, the presence of AHT, DM, obesity, lipid profile and LVEF. We also aimed to compare the severity of DD assessed using BDI, by monitoring each item of the evaluation scale individually, in the groups of elderly with acute coronary syndrome (AMI and UAP).

We studied 208 patients aged ≥ 65 years: 105 with AMI and 103 with UAP, diagnosed with DD 6 months after an acute episode. The mean age of the patients with DD was 77.03 ± 5.97 years. The group was divided depending on the acute coronary episode that led to its inclusion in the study: the subgroup with UAP (40%) and the subgroup with AMI (60%). No statistically significant difference was found between the mean age of patients with UAP and AMI (T test; $p=0.23$). The percentage of UAP or AMI was not different between women and men (χ^2 test; $p=0.58$), between rural and urban environment (χ^2 test; $p=0.6$), between smokers and non-smokers (χ^2 test; $p=0.46$), between those with adequate and inadequate social status (χ^2 test; $p=1$), between those with a family and those without a family (χ^2 test; $p=1$), between patients with DM and those without DM (χ^2 test; $p=0.68$), between those with AHT and those without AHT (χ^2 test; $p=0.16$), or between obese and normal weight patients (χ^2 test; $p=0.59$). Statistically significant differences were found regarding the proportion of patients with low LVEF between the two groups (χ^2 test; $p<0.001$). Patients with AMI had more frequently low HDL-cholesterol compared to patients with UAP (χ^2 test; $p=0.002$), and high LDL-cholesterol values were more frequent in the group of patients with AMI (χ^2 test; $p<0.001$).

Depending on the value of the BDI score in the AMI group, 7 (18.4%) patients were classified as having mild depression, 20 (53.6%) moderate depression, and 11 (28.9) severe depression. A statistically significant medium strength positive correlation was found between age and responses to the item evaluating the concern of the patients for their own physical state ($r=0.363$; $p=0.025$). The age of the patients who were overconcerned with their physical state was more advanced compared to those without this self-analysis. The other BDI items were not correlated with age.

Depending on the value of the BDI score in the group with UAP, 9 (36%) patients were classified as having mild depression, 15 (60%) moderate depression, and 1 (4%) severe depression. Depression according to the BDI scale was significantly more severe in the group of patients with post-AMI DD compared to those with post-UAP depression (Mann-Whitney test; $p=0.05$). We obtained significant differences between the groups regarding responses concerning libido (χ^2 test; $p=0.001$), sadness (χ^2 test; $p=0.002$), dissatisfaction (χ^2 test; $p=0.01$), self-discontent (χ^2 test; $p=0.04$), crying (χ^2 test; $p=0.03$) and isolation (χ^2 test; $p=0.04$). The mean BDI score was statistically significantly higher in patients with AMI. Cognitive-affective symptoms (sadness, dissatisfaction, self-discontent, crying, isolation) were also statistically significantly more severe in elderly patients with AMI. This is explained by the greater physical-mental impact of AMI on the elderly patient compared to a UAP episode

on the one hand and on the other hand, compared to the young adult subject. In our study, the previously mentioned cognitive-affective symptoms in elderly patients with post-ACS DD were statistically significantly more severe compared to somatic-affective symptoms, although the evaluation of cognitive status since the formation of the study groups demonstrated the absence of cognitive deterioration in these patients. Of somatic-affective symptoms, only libido was statistically significantly more reduced in elderly patients with AMI compared to those with UAP, under the conditions of which the reduction of libido with age is demonstrated, independently of the presence of DD.

Depression affects everything, the individual's value spirituality, intellect, will, affectivity, including the basal level of the psyche, which is instinctuality. At instinctive level, appetite decreases leading to anorexia, and vital instinct is the most severely disturbed because the depressive no longer fights for his "dying" life, but on the contrary, he will try to suppress it. Suicide involves the highest degree of severity in depression and cannot always be stopped. The contemporary world is always confronted with suicide and can only stop it to a small extent, when depression has been diagnosed and treated correctly.

CONCLUSIONS

1. DD was present in 36.5% of the elderly subjects six months after AMI and in 24.2% six months after UAP.
2. Elderly women develop statistically significantly more frequently (3.2 times) DD six months after AMI compared to elderly men.
3. A personal history of chronic ischemic heart disease does not statistically significantly influence the development of DD six months after AMI.
4. AHT is statistically significantly correlated with the development of DD in the elderly six months after AMI, only in univariate analysis.
5. Type 2 DM causes a statistically significant increase (2.6 times) in the risk of development of DD in the elderly six months after AMI.
6. Obesity is not a risk factor for the development of DD in the elderly after AMI.
7. Smoking was not statistically significantly correlated with the development of DD in the elderly six months after AMI.
8. Adequate socioeconomic status had a statistically significant importance in the protection against DD in the elderly six months after AMI and UAP, while family

support was a protective factor against the development of DD only in elderly with AMI.

9. High total cholesterol and LDL-cholesterol values are not risk factors for the development of DD in elderly subjects six months after AMI.
10. The location of AMI is not a statistically significant risk factor for the development of DD at six months in the case of the elderly.
11. The severity of AMI expressed by the Killip class, as well as the reduction of LVEF are favoring factors for the development of DD in the elderly after AMI only in univariate analysis.
12. The presence of ventricular extrasystoles during the first week of AMI in the elderly is statistically significantly correlated with the development of DD after six months.
13. The age, the sex of patients, the presence of DM, LDL-cholesterol values were not independent risk factors for the development of DD six months after UAP.
14. A personal history of AMI increases 12.8 times the risk of DD after UAP in elderly subjects.
15. The presence of AHT statistically significantly increases (5.9 times) the risk of DD six months after UAP.
16. High HDL-cholesterol values were statistically significantly correlated with the reduction in the risk of development of DD six months after UAP.
17. The risk of DD six months after UAP was statistically significantly higher in patients with a LVEF lower than 38% in univariate analysis.
18. DD was statistically significantly more severe in elderly patients six months after AMI, compared to elderly patients six months after a UAP episode.
19. In elderly patients with DD six months after AMI, cognitive-affective symptoms were statistically significantly more severe than in patients with DD 6 months after UAP.
20. The prevalence of AHT and DM was not statistically significantly different in patients with DD after AMI compared to those with DD after UAP.
21. In elderly patients who developed DD six months after an acute coronary episode (AMI or UAP), lipid profile was more altered in those who had AMI compared to those who had UAP.
22. LVEF was statistically significantly more frequently altered in patients with depression after AMI compared to those with DD after UAP.

The thesis includes 196 bibliographic references of the recent literature.

L'Université de Médecine et de Pharmacie "Iuliu Hațieganu"
Cluj-Napoca



Thèse de doctorat

**L'IMPLICATION DE QUELQUES FACTEURS DE
RISQUE DANS LE DÉVELOPPEMENT
DU TROUBLE DÉPRESSIF POST-SYNDROME
CORONARIEN AIGU CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES**

- Résumé -

DIRECTEUR SCIENTIFIQUE
Prof. Dr. Caius Duncea

Doctorant
Cristina Andrea Moșuțan

2012

Table des matières

ABRÉVIATIONS	4
<i>Chapitre I</i>	5
CORRÉLATIONS ÉTIOPATHOGÉNÉTIQUES ET PRONOSTIQUES ENTRE LA MALADIE CORONARIENNE ISCHÉMIQUE ET LA DÉPRESSION CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES	5
I.1. Introduction	5
I.2. La dépression en tant que facteur pronostique négatif dans la maladie coronarienne	9
I.3. Les facteurs étiopathogénétiques impliqués dans la relation bidirectionnelle SCA-TD	11
I.3.1. Le type de personnalité	11
I.3.2. Le stress et la fonction du système nerveux autonome	12
I.3.3. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien	16
I.3.4. L'inflammation	16
I.3.5. Les thrombocytes et la réaction endothéliale	19
I.3.6. Les acides gras polyinsaturés (AGPI)	22
I.3.7. Le style de vie et la non-adhérence au traitement	24
<i>Chapitre II</i>	27
LES FACTEURS DE RISQUE IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DU TROUBLE DÉPRESSIF POST-INFARCTUS DU MYOCARDE AIGU CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES	27
II.1. Introduction	27
II.2. Hypothèse de travail et objectifs	27
II.3. Matériel et méthode	28
II.3.1. Critères d'inclusion dans l'étude	28
II.3.2. Critères d'exclusion	29
II.3.3. Variables quantifiées	29
II.3.4. Analyse statistique	42
II.4. Résultats	43
II.5. Discussion	55
II.6. Conclusions	61
<i>Chapitre III</i>	62
LE RÔLE PRÉDICTIF DE CERTAINS PARAMÈTRES CLINICO-BIOLOGIQUES ET SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES DANS LE DÉVELOPPEMENT DU TROUBLE DÉPRESSIF CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ATTEINTES D'ANGINE DE POITRINE INSTABLE	62
III.1. Introduction	62
III.2. Hypothèse de travail et objectifs	62
III.3. Matériel et méthode	63
III.3.1. Critères d'inclusion dans l'étude	63
III.3.2. Critères d'exclusion	63
III.3.3. Variables quantifiées	64
III.3.4. Analyse statistique	65
III.4. Résultats	66
III.5. Discussion	78
III.6. Conclusions	82
<i>Chapitre IV</i>	83
DIFFÉRENCES LIÉES AUX FACTEURS DE RISQUE ET À LA SYMPTOMATOLOGIE PSYCHIATRIQUE ENTRE LES PATIENTS ÂGÉS ATTEINTS DE TROUBLE DÉPRESSIF POST-INFARCTUS DU MYOCARDE AIGU ET POST-ANGINE DE POITRINE INSTABLE	83
IV.1. Introduction	83
IV.2. Hypothèse de travail et objectifs	84
IV.3. Matériel et méthode	84
IV.3.1. Critères d'inclusion dans l'étude	85
IV.3.2. Critères d'exclusion	85
IV.3.3. Variables quantifiées	85
IV.3.4. Analyse statistique	87
IV.4. Résultats	87
IV.5. Discussion	98
CONCLUSIONS FINALES	102
BIBLIOGRAPHIE	104

Mots clés: trouble dépressif, infarctus du myocarde aigu, angine de poitrine instable, personne âgée, facteurs de risque.

Chapitre I – Corrélations étiopathogénétiques et pronostiques entre la maladie coronarienne ischémique et la dépression chez les personnes âgées

La pathologie cardiovasculaire et le trouble dépressif (TD) représentent l'une des plus fréquentes associations morbides dans la population âgée, cette relation pathologique constituant un sujet inépuisable d'intérêt populaire et surtout de recherche scientifique.

Dans les conditions où les études réalisées démontrent l'apparition fréquente du TD après l'accident coronarien aigu dans la population adulte (≤ 65 ans) [1, 2, 3], l'évaluation du statut thymique chez les sujets âgés (≥ 65 ans) qui développent un épisode coronarien aigu, plus précisément IMA (infarctus du myocarde aigu) ou API (angine de poitrine instable), est une réelle provocation. La démonstration de l'implication des comorbidités et de certains paramètres socio-économiques en tant que facteurs de risque dans le développement du TD post-accident coronarien aigu chez la personne âgée présente également une valeur pratique particulière. Ainsi, le diagnostic correct, qui permettra d'initier le traitement adéquat et ultérieurement, le monitoring du progrès et l'évaluation du pronostic, devient de plus en plus important.

La dépression et la maladie ischémique coronarienne sont des entités cliniques qui s'associent très fréquemment et les études dans ce domaine sont la preuve de cette affirmation. L'importance de cette association est soutenue par le pronostic de chaque maladie en partie dans les conditions de leur association. Ainsi, soit la dépression se constitue en facteur de risque de l'ischémie coronarienne, soit cette dernière, par des mécanismes neuroendocriniens, produit des troubles au niveau du psychique humain avec des conséquences néfastes qui sont facilement ignorées. Bien que les données de la littérature qui expliquent la relation entre la maladie coronarienne et la dépression soient peu nombreuses, il y a une série de liens pathogénétiques potentiellement impliqués dans le développement, l'évolution et le pronostic de la maladie coronarienne chez les dépressifs, aussi bien que du TD chez les patients ayant des antécédents récents d'ischémie coronarienne aiguë tels que l'IMA et l'API. Un rôle important semblent jouer les types A et D de personnalité [4, 5], le stress en corrélation avec le système nerveux autonome [6], l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la sécrétion de cortisol [7], le système immunitaire et l'inflammation, aussi bien que les thrombocytes [8,9], la réaction endothéliale et le facteur génétique, selon les preuves les plus récentes [10,11]. Un rôle important est également joué par les acides gras polyinsaturés, le style de vie et la non-adhérence au traitement [12, 13].

Tous ces aspects de la dépression représentent une « clé » de la compréhension de la manière sérieuse dont elle affecte le psychisme. Si cette description du TD peut conduire à la reconnaissance précoce de la souffrance à n'importe quel âge, on peut espérer que cette démarche a eu un sens.

Chapitre II – Les facteurs de risque impliqués dans le développement du trouble dépressif post-infarctus du myocarde aigu chez les personnes âgées

Conformément aux données de la littérature, un pourcentage élevé de patients âgés de ≤ 65 ans (17%-37%) ont développé un TD après l'IMA [14, 15]. Ceci et l'absence des études concernant cet aspect chez les personnes âgées (≥ 65 ans) nous ont déterminé à démarrer une étude pour évaluer l'implication de certains facteurs de risque dans le développement du TD post-IMA dans cette catégorie d'âge.

Dans ce but, nous nous sommes proposé d'établir l'association indépendante de quelques paramètres avec le développement du TD post-IMA: l'âge supérieur à 65 ans, le sexe, les antécédents personnels pathologiques de cardiopathie ischémique, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète sucré (DS) de type 2, l'obésité, le profil lipidique (cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol), le tabagisme, le statut socio-économique du patient, le milieu d'origine et la présence de la famille.

L'étude a été menée dans le cadre de la Clinique Médicale V de l'Hôpital Clinique Municipal de Cluj-Napoca, dans la période novembre 2005 - mai 2009. On a sélectionné les patients des sections de Cardiologie et Gériatrie, après qu'ils ont signé le formulaire de consentement pour leur inclusion dans l'étude. On a étudié 105 patients diagnostiqués avec IMA, avec et sans élévation du segment ST, avec et sans onde Q, âgés de ≥ 65 ans, dont 43 (41,3%) femmes et 61 (58,7%) hommes. L'âge moyen a été $76 \pm 6,1$ ans. On n'a pas inclus dans l'étude les sujets qui présentaient le 7^e jour post-IMA des éléments dépressifs, même une dépression légère, les patients ayant des antécédents personnels de pathologie psychiatrique, les sujets atteints de maladies neurologiques, les patients ayant des antécédents de traumatismes crânio-cérébraux, d'alcoolisme. On a également exclu de l'étude les patients atteints de maladies somatiques telles que les néoplasies, l'insuffisance rénale chronique ou des endocrinopathies associées au TD ou au trouble anxieux dépressif. On n'a pas inclus les patients ayant un score MMS-E ≤ 21 . Pour définir et mettre en évidence les éléments de diagnostic du TD, on a utilisé deux échelles: L'Inventaire de Dépression de Beck (BDI) et l'Échelle de Dépression Gériatrique de Yesavage (GDS), la version abrégée. Les deux

échelles pour l'évaluation de la dépression ont été appliquées aux patients à deux moments distincts: pendant les 7 premiers jours post-IMA (la phase aiguë) et 6 mois post-IMA (la phase chronique).

Pour l'analyse statistique, on a utilisé le programme SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 17. La recherche a été de type analytique, prospectif, transversale, longitudinale et observationnelle. La collection des données a été réalisée selon le type exposé-non-exposé.

L'âge moyen du groupe avec IMA a été $76,4 \pm 6,5$ ans. L'âge le plus fréquent a été celui de 76 et 77 ans (9 patients). Six mois après l'épisode d'IMA, on a établi le diagnostic de dépression chez 38 (36,5%) des patients. On n'a pas obtenu une différence statistiquement significative ($p=0,1$) entre l'âge moyen des patients atteints de dépression ($77,76 \pm 6,23$) et celui de ceux sans cette pathologie ($75,62 \pm 6,63$). L'appartenance au sexe féminin a été impliquée dans l'association IMA-TD. Similairement à d'autres études réalisées sur des sujets adultes, nous avons aussi montré que les femmes âgées sont plus prédisposées à développer le TD que les hommes âgés (OR – 3,2). Le DS est un autre facteur qui semble être impliqué dans le développement de la dépression post-IMA, augmentant de 2,6 fois le risque du TD chez les sujets âgés. L'HTA, qui a été présente dans notre étude chez 39,4% des sujets, a été statistiquement corrélée avec le développement de la dépression 6 mois post-IMA ($p=0,02$) seulement dans le cadre de l'analyse univariée. Nous avons également démontré dans notre groupe de sujets âgés que les extrasystoles ventriculaires ont déterminé un risque indépendant 3,1 fois plus élevé pour le développement du TD post-IMA et le fait que les valeurs basses de la FEVG ont été corrélées avec l'IMA à l'âge avancé. La sévérité de l'IMA a été quantifiée à l'aide de la classification de Killip. Conformément aux résultats de la recherche, la classification de Killip a été significativement corrélée avec la présence du TD. Nous avons démontré que les patients inclus dans les classes de Killip II et III ont été significativement plus susceptibles de développer le TD que ceux inclus dans la classe de Killip I. En ce qui concerne la souffrance ischémique chronique qui a précédé l'IMA, on n'a pas pu établir une association statistiquement significative entre la maladie cardiaque ischémique chronique présente chez presque 70% des sujets âgés étudiés et la présence de la dépression 6 mois post-IMA. L'obésité et le profil des lipides sériques n'ont pas été corrélés avec la dépression post-IMA dans notre recherche. Nous avons démontré le rôle protecteur de la famille, un aspect qui n'a pas encore été démontré par d'autres études. L'absence de la famille a été le facteur prédictif le plus important, augmentant de 4,2 fois le risque de développement du TD post-IMA. Notre étude montre que le paramètre statut socio-

économique est statistiquement significativement corrélé avec le développement du TD (risque 3,5 fois plus élevé), alors que le paramètre environnement de vie n'a pas d'importance de ce point de vue. Similairement à nos conclusions, d'autres études effectuées sur des sujets âgés atteints d'IMA soutiennent le fait que le statut socio-économique précaire, mais aussi l'absence de la famille, sont des éléments d'aggravation de l'état somatique et surtout psycho-affectif du sujet âgé atteint d'IMA, prédisposant au développement du trouble dépressif [16, 17].

Chapitre III – Le rôle prédictif de certains paramètres clinico-biologiques et socio-démographiques dans le développement du trouble dépressif chez les personnes âgées atteintes d'angine de poitrine instable

L'API, présente chez approximativement 26% des personnes âgées hospitalisées pour un SCA [18], peut déclencher le développement du TD dans ce segment d'âge et non seulement, vu les similitudes physiopathologiques entre celle-ci et l'IMA. Dans notre étude, nous avons suivi les paramètres: l'âge ≥ 65 ans, le sexe, les antécédents personnels pathologiques de cardiopathie ischémique, l'HTA, le DS de type 2, l'obésité, le profil lipidique (cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol), le tabagisme, le statut socio-économique du patient, l'environnement d'origine et la présence de la famille. Nous nous sommes également proposé d'investiguer s'il y avait une corrélation entre les modifications physiopathologiques déterminées par l'API et le développement du TD: le rôle de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), aussi bien que la présence des troubles du rythme tels que les extrasystoles ventriculaires (Exv).

Le groupe incluant 103 patients diagnostiqués avec API a été formé selon des critères similaires à ceux du groupe IMA. Il y a eu 55 (53,4%) femmes et 48 (46,6%) hommes. L'âge moyen a été $73,46 \pm 5,5$ ans. En ce qui concerne le TD, les patients ont été évalués aux mêmes moments évolutifs: pendant les 7 premiers jours post-IMA et 6 mois post-IMA. Pour l'analyse statistique on a utilisé le programme SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 17. La recherche a été de type analytique, prospectif, transversale, longitudinale et observationnelle. On a effectué la collection des données selon le type exposé-non-exposé.

La dépression six mois après un épisode d'API a été diagnostiquée chez 24,2% des patients de notre étude. Cette étude a démontré la présence d'un lien entre certains paramètres étudiés et le développement du TD six mois post-API chez les patients âgés. Ainsi, dans le

cadre de l'analyse univariée, les paramètres suivants ont été associés à la dépression post-API: l'âge supérieur à 75 ans, des antécédents personnels pathologiques d'IM, l'HTA, le DS de type 2, le statut socio-économique précaire, la présence de la famille, une FEVG inférieure à 38%, des valeurs du HDL-cholestérol de moins de 53 mg/dl et des valeurs du LDL-cholestérol de plus de 147 mg/dl, et l'analyse multivariée complexe a établi les facteurs qui jouent un rôle indépendant dans le développement de cette pathologie. Ainsi, seulement les antécédents d'IM, l'HTA, le statut socio-économique précaire et les valeurs du HDL-cholestérol ont eu une contribution statistiquement indépendante au développement de la dépression chez les patients âgés six mois après un épisode d'API.

Les antécédents personnels d'IM ont été présents chez 23 (22,3%) patients. On a constaté une association hautement statistiquement significative entre les antécédents d'IM et la présence de la dépression six mois après l'épisode d'API (test χ^2 ; $p=0,001$, OR-12,8). L'HTA, également impliquée dans le développement du TD post-API, a été présente dans notre étude chez 50,5% des sujets. Celle-ci a augmenté de 5,9 fois le risque de développement de la dépression six mois post-API chez les patients âgés. Le DS de type 2 a été noté dans les antécédents personnels de 25 (24,3%) patients étudiés. On a déterminé une association statistiquement significative entre le DS et la dépression post-API (test χ^2 ; $p=0,004$). Le statut socio-économique des patients atteints d'API a été précaire chez 25 (24,3%) sujets, et chez le reste de 78 (75,7%) sujets, il a été adéquat. Le pourcentage des patients ayant un statut socio-économique précaire qui ont développé la dépression 6 mois post-API a été significativement différent de celui des patients ayant un statut socio-économique adéquat (test χ^2 ; $p<0,001$). Environ 76,7% des patients ont eu une famille. La présence de la famille a été statistiquement significativement associée à la réduction de l'incidence de la dépression post-API (test χ^2 ; $p<0,001$). Nous avons déterminé une corrélation négative modérée, statistiquement significative, entre les valeurs de la FEVG au moment de l'hospitalisation pour API et la présence du TD six mois post-API (corrélation de Spearman; $r=0,495$; $p<0,001$). Les valeurs élevées du HDL-cholestérol ont été considérées comme un facteur protecteur contre le développement du TD six mois post-API: les patients qui ont eu des valeurs du HDL-cholestérol supérieures à 53 mg/dl ont eu une réduction indépendante de 90% de la probabilité de développement du TD six mois post-API. Cette association a été indépendante du sexe des patients. Nous avons obtenu une corrélation positive faible, statistiquement significative, entre le TD et les valeurs du LDL-cholestérol (corrélation de Spearman; $r=0,199$; $p=0,04$).

Chapitre IV - Différences liées aux facteurs de risque et à la symptomatologie psychiatrique entre les patients âgés atteints de trouble dépressif post-infarctus du myocarde aigu et post-angine de poitrine instable

Le TD est une entité pathologique complexe caractérisée par deux groupes de symptômes: somatiques-affectifs et cognitifs-affectifs [19]. Les symptômes somatiques-affectifs tels que l'asthénie, la fatigabilité, les troubles du sommeil, sont souvent interprétés dans le contexte de la pathologie cardiovasculaire accompagnante, le TD étant fréquemment sous-diagnostiqué; c'est pourquoi on apprécie que la symptomatologie cognitive-affective: la tristesse, le mécontentement, a une plus grande spécificité en ce qui concerne le diagnostic de cette maladie [20]. Conformément aux études des dernières années, la sévérité des symptômes cognitifs-affectifs a été associée à un pronostic cardiovasculaire défavorable à moyen et long terme chez les sujets dépressifs adultes atteints d'IMA. Dans ce dernier chapitre, nous nous sommes proposé de comparer les groupes de patients âgés avec IMA et API qui ont développé le TD, sur la base des facteurs de risque clinico-biologiques et socio-économiques. Le but a été d'identifier les facteurs qui se sont associés plus fréquemment au développement du TD chez les sujets âgés après un accident coronarien aigu. On a considéré l'âge, le sexe, l'environnement d'origine, le statut social et la présence de la famille, le tabagisme, la présence de l'HTA, du DS, de l'obésité, le profil lipidique et la FEVG. Nous nous sommes proposé également de comparer la sévérité du TD appréciée à l'aide du BDI, en suivant chaque item de l'échelle d'évaluation individuellement, dans les groupes de patients âgés atteints de syndrome coronarien aigu (IMA et API).

Nous avons étudié 208 patients âgés de ≥ 65 : 105 avec IMA et 103 avec API, diagnostiqués avec TD 6 mois après l'épisode aigu. L'âge moyen des patients avec TD a été $77,03 \pm 5,97$ ans. Le groupe a été divisé en fonction de l'épisode coronarien aigu qui a mené à l'inclusion dans l'étude: le sous-groupe avec API (40%) et le sous-groupe avec IMA (60%). On n'a pas déterminé une différence statistiquement significative entre l'âge moyen des patients avec API et IMA (test T; $p=0,23$). Le pourcentage d'API ou d'IMA n'a pas été différent entre les femmes et les hommes (test χ^2 ; $p=0,58$), entre l'environnement rural et urbain (test χ^2 ; $p=0,6$), entre fumeurs et non-fumeurs (test χ^2 ; $p=0,46$), entre les patients ayant un statut social adéquat et inadéquat (test χ^2 ; $p=1$), entre ceux ayant une famille et ceux sans famille (test χ^2 ; $p=1$), entre les patients avec DS et ceux sans DS (test χ^2 ; $p=0,68$), entre ceux avec HTA et ceux sans HTA (test χ^2 ; $p=0,16$), ou entre les obèses et les normopondéraux (test χ^2 ; $p=0,59$). Nous avons déterminé des différences statistiquement significatives en ce qui

concerne le pourcentage des patients ayant une FEVG réduite dans les deux groupes (test χ^2 ; $p < 0,001$). Les patients avec IMA ont eu plus fréquemment des niveaux bas de HDL-cholestérol par rapport à ceux avec API (test χ^2 ; $p = 0,002$), et les valeurs élevées du LDL-cholestérol ont été plus fréquentes dans le groupe des patients avec IMA (test χ^2 ; $p < 0,001$).

En fonction de la valeur du score BDI dans le groupe IMA, 7 (18,4%) patients ont été classifiés comme ayant une dépression légère, 20 (52,6%) une dépression modérée et 11 (28,9%) une dépression sévère. On a déterminé une corrélation positive modérée, statistiquement significative entre l'âge et les réponses à l'item évaluant la préoccupation de la personne pour son état physique ($r = 0,363$; $p = 0,025$). L'âge des patients qui avaient une préoccupation exagérée pour leur état physique était plus avancé par rapport à celui des patients sans cette auto-analyse. Les autres items du BDI n'ont pas été corrélés avec l'âge.

En fonction de la valeur du score BDI dans le groupe API, 9 (36%) patients ont été classifiés comme ayant une dépression légère, 15 (60%), une dépression modérée et 1 (4%) une dépression sévère. Conformément à l'échelle BDI, la dépression a été significativement plus sévère dans le groupe des patients avec TD post-IMA par rapport à ceux ayant une dépression post-API (test Mann-Whitney; $p = 0,05$). On a obtenu des différences significatives entre les groupes en ce qui concerne les réponses concernant la libido (test χ^2 ; $p = 0,001$), le sentiment de tristesse (test χ^2 ; $p = 0,002$), le sentiment de mécontentement (test χ^2 ; $p = 0,01$), le sentiment de mécontentement de soi (test χ^2 ; $p = 0,04$), le pleur (test χ^2 ; $p = 0,03$) et l'isolement (test χ^2 ; $p = 0,04$). Le score BDI moyen a été statistiquement significativement plus élevé chez les patients avec IMA. Les symptômes cognitifs-affectifs (la tristesse, le mécontentement, le mécontentement de soi, le pleur, l'isolement) ont été statistiquement significativement plus sévères chez les patients âgés avec IMA. Ceci s'explique par l'impact physico-psychique plus grand de l'IMA sur le patient âgé comparativement à un épisode d'API d'une part et d'autre part, comparativement au sujet adulte jeune. Dans notre étude, les symptômes cognitifs-affectifs mentionnés antérieurement chez les patients âgés avec TD post-SCA ont été statistiquement significativement plus sévères comparativement aux symptômes somatiques-affectifs, bien que l'évaluation du statut cognitif depuis la formation des groupes ait prouvé l'absence de la détérioration cognitive chez ces patients. Parmi les symptômes somatiques-affectifs, seule la libido a été statistiquement significativement plus réduite chez les patients âgés avec IMA comparativement à ceux avec API, dans les conditions où la réduction de la libido avec l'âge est démontrée, indépendamment de la présence du TD.

La dépression touche tout, la spiritualité valorique de l'individu, l'intellect, la volonté, l'affectivité, y compris le niveau basal du psychisme, l'instinctualité. Au niveau instinctif,

l'appétit diminue jusqu'à l'anorexie et l'instinct vital est le plus gravement perturbé car le dépressif ne lutte plus pour sa vie « mourante », mais au contraire, il essaiera de la supprimer. Le suicide implique la plus grande gravité dans une dépression et il ne peut pas être toujours arrêté. Le monde contemporain se confronte toujours au suicide et il ne peut l'arrêter que dans une faible proportion, lorsque la dépression a été diagnostiquée et traitée correctement.

CONCLUSIONS

1. Le TD a été présent chez 36,5% des sujets âgés six mois post-IMA et chez 24,2% six mois post-API.
2. Les femmes âgées développent statistiquement significativement plus fréquemment (3,2 fois) le TD six mois post-IMA comparativement aux hommes âgés.
3. Les antécédents personnels pathologiques de cardiopathie ischémique chronique n'influencent pas statistiquement significativement le développement du TD six mois après l'IMA.
4. L'HTA est statistiquement significativement corrélée avec le développement du TD six mois post-IMA chez les personnes âgées, seulement dans l'analyse univariée.
5. Le DS de type 2 augmente statistiquement significativement (2,6 fois) le risque de développement du TD six mois post-IMA chez les personnes âgées.
6. L'obésité n'est pas un facteur de risque pour le développement du TD chez les personnes âgées six mois post-IMA.
7. Le tabagisme n'a pas été statistiquement significativement corrélé avec le développement du TD six mois post-IMA chez les personnes âgées.
8. Le statut socio-économique adéquat a eu une importance statistiquement significative dans la protection contre le développement du TD chez les personnes âgées six mois post-IMA et post-API, alors que le support familial a été un facteur protecteur seulement contre le développement du TD chez les patients âgés avec IMA.
9. Les valeurs élevées du CST total, aussi bien que celles du LDL-cholestérol ne constituent pas des facteurs de risque pour le développement du TD six mois post-IMA, chez les sujets âgés.
10. La localisation de l'IMA ne constitue pas un facteur de risque statistiquement significatif pour le développement du TD après six mois, dans le cas des patients âgés.

11. La sévérité de l'IMA exprimée par la classe de Killip, aussi bien que la réduction de la FEVG, sont des facteurs qui favorisent le développement du TD chez les personnes âgées post-IMA seulement dans l'analyse univariée.
12. La présence des extrasystoles ventriculaires pendant la première semaine d'IMA chez les patients âgés est statistiquement significativement corrélée avec le développement du TD après six mois.
13. L'âge, le sexe des patients, la présence du DS, les valeurs du LDL-cholestérol n'ont pas été des facteurs de risque indépendants pour le développement du TD six mois post-API.
14. Les antécédents personnels d'IMA augmentent de 12,8 fois le risque de TD post-API chez les sujets âgés.
15. La présence de l'HTA augmente statistiquement significativement (5,9 fois) le risque de TD six mois post-API.
16. Les valeurs élevées du HDL-cholestérol ont été statistiquement significativement corrélées avec la réduction du risque de développement du TD six mois post-API.
17. Le risque de TD six mois post-API a été statistiquement significativement plus élevé chez les patients ayant une FEVG inférieure à 38% dans le cadre de l'analyse univariée.
18. Le TD a été statistiquement significativement plus sévère chez les patients âgés six mois après un IMA comparativement aux sujets âgés six mois après un épisode d'API.
19. Chez les patients âgés avec TD six mois post-IMA, les symptômes cognitifs affectifs ont été statistiquement significativement plus sévères que chez les patients âgés avec TD 6 mois post-API.
20. La prévalence de l'HTA et du DS n'a pas été statistiquement significativement différente chez les patients avec TD post-IMA, comparativement à ceux avec TD post-API.
21. Chez les patients âgés qui ont développé le TD six mois après un épisode coronarien aigu (IMA ou API), le profil lipidique a été plus altéré chez ceux qui ont souffert un IMA comparativement à ceux qui ont souffert une API.
22. La FEVG a été statistiquement significativement plus fréquemment altérée chez les patients avec une dépression post-IMA comparativement à ceux avec un TD post-API.

La thèse comprend 196 références bibliographiques de la littérature de spécialité récente.