

Sommaire

Clubs scientifiques	p. 2
Éditorial	p. 3
Tribune libre	p. 4
• La neuropsychopharmacologie française	
• Pour un grand programme pérenne de financement des neurosciences en France	
Neurosciences et Pathologie	p. 11
Stimulation cérébrale profonde	
Histoire d'une découverte	p. 16
• Les vertus thérapeutiques de la stimulation électrique à haute fréquence	
Dossier	p. 19
Anxiété	
Prix de thèse	p. 24
Compte rendu colloque	p. 25
Colloque biennal	p. 27
7 ^e Colloque de la Société - Lille 2005	

Anxiété

L'anxiété, tout comme la peur, correspond à un état psychologique, physiologique et comportemental signalant un danger, une menace ou un conflit - que ceux-ci soient réels ou seulement perçus comme tels - et destiné à déclencher une réponse adaptative. Par conséquent, l'anxiété est liée à la fois à notre évaluation subjective de ces stimuli ou perceptions de danger ainsi qu'à nos réactions physiologiques à l'environnement. Bien que l'anxiété corresponde à une réaction adaptative naturelle, elle peut devenir pathologique et interfère alors avec notre propre capacité à faire face à notre environnement. Les troubles anxieux représentent ainsi les affections mentales les plus répandues chez l'adolescent et l'adulte puisque l'on estime à près de 25 % la proportion d'individus ayant subi un épisode de trouble anxieux sévère et/ou invalidant au cours de leur vie. Christophe André dresse un état des lieux des données cliniques ainsi que des diverses options de prise en charge des patients atteints de troubles anxieux. Par ailleurs, Georges Chapouthier et Patrice Venault nous présentent, au travers d'un bref panorama, l'intérêt des modèles animaux de l'anxiété.

Clinique et traitement des troubles anxieux : un état des lieux

Christophe André (Service Hospitalo-Universitaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, andre@chsa.broca.inserm.fr)

“La terreur qui me hantait, c'est elle qui m'atteint,
Et ce que je redoutais m'arrive.
Pour moi, ni tranquillité, ni cesse, ni repos,
C'est le tourment qui vient...” (Job, 3, 25-26)

Les hommes connaissent et décrivent depuis toujours la morsure et l'usure de l'anxiété. Mais depuis les années 60, une masse importante de travaux a bouleversé l'état des convictions et des connaissances en la matière : voici un petit état des lieux...

Modèles théoriques : anciens et modernes

Dès la fin du XIX^e siècle, Freud proposa une explication et une classification des troubles anxieux qui fit longtemps autorité : on parlait ainsi de névrose d'angoisse, névrose phobique, névrose obsessionnelle... Pour les psychanalystes, les symptômes anxieux étaient l'expression de conflits inconscients, liés à la sexualité, et provenaient du refoulement de ces conflits, dont ils signaient l'échec. Mais les conceptions freudiennes, très novatrices à leur époque, subissent actuellement un sérieux déclin, lié notamment à la maigre efficacité de la psychanalyse en tant qu'outil thérapeutique des troubles anxieux (cf. le rapport de l'INSERM paru en 2004 sur l'efficacité des psychothérapies, disponible sur le site <http://www.inserm.fr>).

C'est aujourd'hui le modèle bio-psycho-social qui est considéré comme le plus convaincant par les chercheurs et cliniciens pour expliquer la survenue des pathologies

anxieuses. Pour qu'un trouble anxieux existe et persiste, il faut que soient présents à des degrés divers :

- Une *vulnérabilité biologique*, souvent innée.
- Une *trajectoire psychologique* allant dans le sens du trouble : des modèles parentaux eux-mêmes anxieux, une éducation conditionnant l'enfant à surévaluer les dangers de l'environnement, parfois des événements de vie traumatisants...
- Un *environnement social* facilitant : ainsi, une société comme la nôtre, exigeant des rapports sociaux nombreux et variés, va révéler davantage de cas d'anxiété sociale que des sociétés plus sédentaires, dans lesquelles les trajectoires de vie étaient plus stables (on naissait, vivait et mourait au même endroit, entouré des mêmes personnes, sans avoir à rechercher un conjoint ou un emploi, puisque tout était décidé par la communauté familiale...).

Les *psychologues évolutionnistes* soulignent de leur côté que l'anxiété est un phénomène normal et adaptatif au sein de l'espèce humaine, servant à augmenter la vigilance face aux dangers éventuels, et à faciliter les réactions de survie (anticiper, fuir ou faire face). Mais certains individus peuvent s'avérer hyperanxieux et, tout comme dans l'hypertension artérielle, ou dans les maladies inflammatoires, ce qui est au départ une fonction naturelle peut devenir un phénomène pathologique. Dans cette optique, il est inutile en psychothérapie de chercher indéfiniment avec les patients où résident les éventuelles “causes profondes” de leur anxiété, mais il est plus judicieux de leur apprendre à gérer plus efficacement leur vulnérabilité anxieuse, pour la ramener dans des limites adaptatives.

Les six grandes familles de troubles anxieux

Les classifications actuellement utilisées par la communauté scientifique internationale sont celles de l'OMS et surtout celle de l'Association Américaine de Psychiatrie (le DSM IV). Elles séparent les troubles anxieux en six

pathologies principales, qui se différencient par les sources de l'anxiété, ou par les stratégies utilisées pour tenter de la limiter :

- *L'anxiété généralisée* est une forme d'inquiétude pathologique (chronique, excessive et incontrôlable) pouvant porter sur tous les soucis de la vie quotidienne, réels ou surtout éventuels (retard, problèmes financiers, maladies) associée à des manifestations somatiques (hypertonie musculaire, troubles digestifs, etc.). En raison de la mobilité et de l'ubiquité de ses sources quotidiennes, cette anxiété est souvent dite "flottante", par opposition aux autres formes d'anxiété, phobiques, obsessionnelles ou traumatiques, dans lesquelles l'anxiété est fixée sur une ou plusieurs causes précises.
- *Les phobies spécifiques* sont des peurs excessives de situations ou d'objets variés, comme les animaux, les éléments naturels (noir, hauteur, eau, espaces clos...), le sang, etc. La différence entre peurs normales et peurs phobiques réside dans l'intensité de l'émotion (véritable panique) et le handicap au quotidien (les phobiques sont contraints à un évitement radical de ce qu'ils craignent).
- *Les phobies sociales* sont une exacerbation de l'anxiété sociale "normale", comme dans le trac ou la timidité, mais à un degré maladif : les sujets ne peuvent regarder autrui dans les yeux, craignent de rougir, trembler, transpirer, de perdre le contrôle d'eux-mêmes, de se comporter de façon ridicule dans une ou plusieurs situations sociales. Ils sont contraints d'éviter ces situations, ou ne peuvent les affronter qu'après usage d'alcool ou de tranquillisants.
- *Le trouble panique avec agoraphobie* consiste en la survenue d'attaques de panique (crises d'angoisse violentes durant lesquelles le patient a le sentiment qu'il va mourir ou devenir fou), qui entraînent peu à peu des évitements de toutes les situations où l'on craint d'avoir une nouvelle attaque de panique (on ne se lance plus dans des situations à risque comme lieux surpeuplés ou surchauffés, la conduite automobile ou les transports en commun...). L'anxiété est ici situationnelle (on redoute des situations génératrices de malaise) et intéroceptive (on redoute des sensations physiques que l'on perçoit comme des signes avant-coureurs d'une catastrophe).
- *Le TOC (trouble obsessionnel-compulsif)* associe des obsessions (pensées intrusives, angoissantes et surtout inlassablement répétitives) portant sur la propreté, la symétrie, le risque d'accident... et des compulsions, qui sont des actes ou pensées destinés à neutraliser l'angoisse liée à l'obsession (laver, désinfecter, ranger, vérifier, compter, réciter des séries de mots ou de chiffres...). Obsessions et compulsions consomment habituellement des heures entières sur une journée du patient.

- *Le stress post-traumatique*, qui consiste en la persistance, après un traumatisme psychologique (agression, viol, accident, catastrophe naturelle...) de nombreux symptômes de souffrance (anxiété, dépression, troubles du sommeil...) et de reviviscence de l'événement (cauchemars répétitifs, sentiments de flash-back, évitement de tout ce qui rappelle le trauma...).

Ces troubles sont assez souvent associés chez les patients (comorbidité) de manière soit synchronique (coexistence au même moment) soit diachronique (à des périodes successives). Leur intensité peut aussi fluctuer dans le temps. D'où la très grande variété des tableaux cliniques rencontrés par les psychiatres.

Les caractéristiques communes à tous les troubles anxieux sont :

- un état d'hyperactivité chronique du système nerveux sympathique, associé à une hypervigilance consciente et préconsciente (études de neuropsychologie sur la perception subliminale des stimuli anxiogènes),
- la présence de nombreux évitements (de situations, d'images ou de pensées) qui soulagent l'anxiété à court terme, mais la chronicisent à long terme en validant les postulats anxiogènes ("si je n'avais pas évité de faire cela ou de penser à ceci, les choses se seraient sûrement mal passées pour moi...").

Prise en charge et traitement

L'éducation et l'information des patients anxieux est une stratégie thérapeutique à part entière (voir pour information le site de l'Association Française des Troubles Anxieux : <http://www.afta-anxiete.org>). Se croyant seul dans leur cas, et pensant que ce qui leur arrive relève davantage d'un trait de personnalité que d'une maladie, les grands anxieux tendent souvent à subir leur trouble et à lui "obéir". Ils renoncent ainsi à de nombreuses activités, ce qui appauvrit ou complique considérablement leur quotidien, et aggrave leurs symptômes.

Les *médicaments* actuellement préconisés ne sont plus tant les benzodiazépines, anxiolytiques autrefois largement prescrits, que les molécules ayant un effet sérotoninergique. Ces traitements, initialement utilisés dans la dépression, s'avèrent en fait avoir un impact direct sur les différentes manifestations anxieuses (anticipations, ruminations, attaques de panique) indépendant de leur effet antidépresseur. Elles semblent exercer un effet clinique régulateur sur les dysfonctionnements émotionnels des troubles anxieux, perceptible chez les patients, mais aussi, selon certaines études, chez les volontaires sains (avec un probable effet dimensionnel global sur les

affects négatifs dans leur ensemble). Les malades anxieux, lorsqu'ils sont répondeurs aux traitements sérotoninergiques, décrivent comment ces derniers ne suppriment pas la survenue des pensées anxieuses, mais en amortissent l'intensité émotionnelle, ce qui rend peu à peu plus facile leur mise à distance et leur remise en question par le patient. Autre différence : le délai d'action des sérotoninergiques diffère de celui des benzodiazépines. Ces dernières ont une action rapide (en moins d'une heure), et directement perceptible par le patient, tandis que les sérotoninergiques nécessitent plusieurs jours à plusieurs semaines avant que leur effet ne se manifeste, et ce de manière plus progressive. Ils nécessitent donc des prescriptions sur de longues durées (au moins 6 à 12 mois, comme dans la dépression), sans doute nécessaires à la mise en place durable de nouveaux styles cognitifs et comportementaux, et peut-être de modifications cérébrales fonctionnelles.

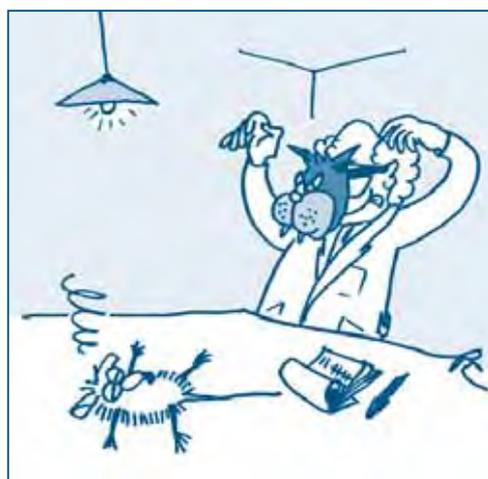
Quant aux thérapies recommandées, ce sont les thérapies comportementales et cognitives (TCC) qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études contrôlées. Elles reposent sur différentes stratégies, parmi lesquelles :

- l'exposition, qui consiste à aider le patient à se confronter progressivement à ce qu'il redoute, selon des règles précises. Par exemple, pour un phobique des oiseaux : regarder des photos d'oiseaux, voir des vidéos, se rendre avec le thérapeute dans une oisellerie, puis dans un square fréquenté par des pigeons.
- La restructuration cognitive, qui aide le patient à identifier ses systèmes de pensées et de croyances anxigènes ("si je prend la parole devant les autres et que je bafouille, on m'estimera moins et on doutera de mes compétences...").
- La relaxation, qui propose des outils de contrôle de l'emballement somatique associé à l'anxiété. On a récemment proposé d'utiliser les techniques de méditation ("mindfulness") pour aider les patients anxieux, notamment paniqueurs, à mieux contrôler leurs processus attentionnels, souvent perturbés.

Perspectives

Bien que des outils efficaces existent pour aider au dépistage et au traitement des pathologies anxieuses, de nombreux patients attendent encore des années avant de recevoir un diagnostic correct et des soins adaptés : la diffusion des données scientifiques valides auprès de l'ensemble des praticiens prendra encore plusieurs années. En parallèle, de passionnantes recherches dessinent déjà ce que seront les prochaines percées : l'imagerie cérébrale permet de progresser dans la com-

préhension des mécanismes physio-pathologiques des troubles anxieux (avec notamment le rôle clé de l'amygdale) et aussi d'objectiver l'évaluation de l'efficacité des traitements (médicamenteux ou psycho-comportementaux) ; les études de génétique et d'épidémiologie clarifient les mécanismes étiologiques et les sous-types cliniques propres à chaque trouble ; l'entrée de la psychothérapie dans l'ère des études contrôlées permet peu à peu une sélection des méthodes les plus efficaces ; la pharmacologie et la neurobiologie mettent sur la piste de nouveaux neurotransmetteurs, et donc de nouvelles molécules thérapeutiques... N'ayons donc pas d'anxiété particulière pour l'avenir de nos patients anxieux ! ■



Ouvrages recommandés

- André C, Muzo. *Petites angoisses et grosses phobies*. Paris, Seuil, 2002.
- Craske MG. *Origins of phobias and anxiety disorders*. Oxford, Elsevier, 2003.
- Ladouceur R, Marchand A, Boisvert JM. *Les troubles anxieux*. Paris, Masson, 1999.
- Marks IM. *Fears, phobias and rituals*. Oxford, Oxford University Press, 1987.
- McGuire M, Troisi A. *Darwinian psychiatry*. Oxford, Oxford University Press, 1998.
- Pélissolo A, Cohen-Salmon C. *Le cerveau anxieux*. Paris, PIL, 2003.
- Rapee RM (ed). *Current controversies in anxiety disorders*. New-York, Guilford Press, 1996.
- Stein DJ, Hollander E (eds). *Textbook of anxiety disorders*. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2002.
- Vasey MW, Dadds MR (eds). *The developmental psychopathology of anxiety*. Oxford, Oxford University Press, 2001.

Facettes expérimentales de l'anxiété chez l'animal

Georges Chapouthier (chapout@ext.jussieu.fr)
et Patrice Venault (venault@ext.jussieu.fr)
{CNRS UMR 7593, Paris VI}

L'anxiété est une fonction très multiforme. Chez l'homme, des classifications psychiatriques de l'anxiété pathologique permettent de distinguer : phobies, troubles obsessionnels compulsifs, anxiété généralisée, stress post-traumatique, agoraphobie et attaques de panique avec leurs différentes variantes. Les spécialistes des modèles animaux, quant à eux, opposent chez l'animal, l'anxiété "de trait" (constitutive) et l'anxiété "d'état" (provoquée dans des situations anxiogènes).

L'intérêt des modèles animaux dans ce domaine résulte de l'utilisation possible de la pharmacologie et de la génétique. À l'aide de molécules, anxiolytiques comme les benzodiazépines, ou anxiogènes comme certaines β -carbolines, l'anxiété peut être modulée et les conséquences comportementales peuvent être étudiées. Il existe, en outre, des lignées de souris plus ou moins anxieuses, qui permettent une investigation du rôle de certains gènes dans les processus anxieux. Il n'est pas question ici d'affirmer les bases uniquement génétiques de l'anxiété, mais de dire que des prédispositions existent et que les modèles animaux permettent de les mettre en évidence, sans exclure d'autres déterminismes.

L'anxiété chez les souris peut être étudiée par de nombreux tests. Dans le test du champ ouvert (open field), les souris anxieuses restent à la périphérie du dispositif, alors que les animaux moins émotifs s'aventurent au centre. Dans le test de l'évitement de l'obscurité, les animaux anxieux restent plus facilement dans un compartiment sombre. Dans le test du labyrinthe surélevé, situé à 50 centimètres du sol, les animaux anxieux restent plus volontiers dans les allées protégées par des parois que dans les allées sans parois.

Notre approche expérimentale a permis de lier l'anxiété à des phénomènes pathologiques comme l'épilepsie ou le déséquilibre postural, mais aussi à certaines aptitudes comme les capacités d'apprentissage. Elles permettent enfin de proposer, avec prudence, des bases génétiques pour certaines formes d'anxiété.

Anxiété et perte de l'équilibre

Chez l'homme, les patients anxieux ont souvent des troubles de l'équilibre et les patients vestibulaires souffrent parfois d'anxiété. Un modèle animal de ces troubles

a consisté à faire progresser des souris sur de longues barres en rotation. Les animaux des lignées anxieuses montrent des déséquilibres et tombent de la barre, alors que les animaux des lignées non anxieuses circulaient sans problème¹. Un traitement préalable par un anxiolytique, comme une benzodiazépine, améliore la circulation des animaux anxieux sur la barre en rotation. Au contraire, un traitement anxiogène (β -carboline) perturbe la locomotion des animaux non anxieux.

Anxiété et épilepsie expérimentale

Parmi les β -carbolines, la méthyl β -carboline-3-carboxylate, ou " β -CCM" a été étudiée. À des doses systémiques de l'ordre de 1 mg/kg chez la souris, elle déclenche des comportements anxieux dans tous les tests évoqués plus haut. Mais, à doses fortes (5 à 10 mg/kg), elle provoque des crises tonico-cloniques, analogues à celles qui se produisent lors d'épilepsies expérimentales². La raison en est sans doute que l'anxiété, comme l'épilepsie, sont liées à des processus cérébraux GABAergiques, ceux sur lesquels agit la β -CCM. D'autres agents GABAergiques (pentylènetétrazol, picrotoxine) sont à la fois anxiogènes à doses moyennes et épileptogènes à doses fortes. Ces études pharmacologiques indiquent un lien entre anxiété et épilepsie, que des études génétiques ont confirmé. Ainsi, nous avons sélectionné deux lignées de souris, l'une, appelée "BS", très sensible à l'action convulsivante de fortes doses de β -CCM, l'autre, appelée "BR" très résistante à ces mêmes doses. Les comportements des animaux de ces deux lignées diffèrent également dans des tests d'anxiété.

Anxiété et apprentissage

Les effets de l'anxiété ne sont pas tous négatifs. L'étude des effets de la β -CCM, à des doses systémiques extrêmement faibles (0,2 à 0,3 mg/kg), a permis de montrer des actions facilitatrices sur plusieurs apprentissages chez la souris³. Ici encore, la raison pourrait être l'implication du GABA à la fois dans les mécanismes qui contrôlent l'anxiété et dans ceux qui contrôlent les processus mnésiques⁴. Ces résultats ont pu être confirmés, chez le rat, par des administrations de doses faibles de β -CCM au niveau central, directement dans le noyau basal magnocellulaire (l'équivalent du noyau basal de Meynert chez l'homme), on peut améliorer l'apprentissage⁵. Ces travaux suggèrent qu'une anxiété légère puisse faciliter la mise en mémoire.

Anxiété et génétique

De nombreuses lignées de souris, consanguines ou non, permettent l'analyse de prédispositions génétiques à

l'anxiété. Sur les deux lignées que nous avons isolées, BR et BS, des travaux de génétique moléculaire sont en cours, avec Eric Le Guern à la Salpêtrière, afin de savoir si des différences existent entre ces deux souches, en ce qui concerne les gènes qui déterminent les sous-unités du récepteur du GABA. Certaines lignées de souris, dites "à marqueurs multiples", offrent un autre intérêt : les animaux possèdent, sur leur corps, des marqueurs visibles (couleur du pelage, tache sur le dos, petites oreilles, etc.) qui permettent de savoir si un gène, dont la localisation chromosomique est connue, est présent ou non chez l'animal considéré. Si certains sujets s'avèrent anxieux chaque fois que le gène est présent, on peut en déduire qu'un ou des gènes, situés à proximité de la localisation chromosomique du gène marqueur, ont quelque chose à voir avec l'anxiété. C'est ainsi que nous avons pu localiser trois gènes impliqués dans l'anxiété chez la souris⁶, qui interviennent sans doute dans un ensemble complexe de (nombreux) gènes et de (multiples) influences environnementales.

Conclusion

Voici quelques facettes de l'anxiété étudiée dans des modèles animaux. De nombreuses recherches internationales ont été effectuées sur l'anxiété^{7,8}. Elles ont porté sur la mise en évidence de molécules anxiogènes et surtout anxiolytiques, ainsi que sur les mécanismes biochimiques impliqués, GABAergiques, mais aussi sérotoninergiques, noradrénergiques ou peptidergiques. Nos résultats mettent l'accent sur un autre aspect. En analysant le rôle du GABA, ils montrent que l'anxiété occupe des fonctions originales qui en font un "pont" entre des processus pathologiques (déséquilibre postural, épilepsie) et des processus normaux (mise en mémoire). Les êtres vivants peuvent ainsi réutiliser des processus de base pour les adapter à des fonctions variées⁹. Le statut épistémologique de l'anxiété s'en trouve considérablement modifié. ■

Pour compléter ce dossier, nous vous proposons quelques liens internet et l'abondante littérature de ER Kandel (*Cell*. 2002 Dec 13;111(6):905-18; *Neuron*. 2002 Apr 11;34(2):289-300; *Science*. 1981 Jan 30;211(4481):504-6).

<http://www.dialogues-cns.org/brochures/14/pdf/14.pdf>

[http://www.inserm.fr/servcom/servcom.nsf/9eca30f557b488dcc12569b400384ef1/1b232b2b2519d63fc1256e460045f1ee/\\$FILE/synthese%20psychotherapie.pdf](http://www.inserm.fr/servcom/servcom.nsf/9eca30f557b488dcc12569b400384ef1/1b232b2b2519d63fc1256e460045f1ee/$FILE/synthese%20psychotherapie.pdf)

<http://www.chu-rouen.fr/ssf/pathol/etat anxiete.html#di>

Références

1. Lepicard EM, Venault P, Perez-Diaz F, Joubert C, Berthoz A, Chapouthier G. Balance control and posture differences in the anxious BALB/cByJ mice compared to the non anxious C57BL/6J mice. *Behav. Brain Res.* 2000;117:185-195.
2. Chapouthier G, Venault P. A pharmacological link between epilepsy and anxiety ? *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:491-493.
3. Venault P, Chapouthier G, Prado de Carvalho L, Simiand J, Morre M, Dodd RH, Rossier J. Benzodiazepine impairs and β -carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature* 1986;321:864-866.
4. Chapouthier G, Venault P. GABA-A receptor complex and memory processes. *Curr. Top. Med. Chem.* 2002;2:841-851.
5. Mayo W, Deltu F, Cherkaoui J, Chapouthier G, Dodd RH, Le Moal M, Simon H. Cognitive enhancing properties of β -CCM infused into the nucleus basalis magnocellularis of the rat. *Brain Res.* 1992;589:109-114.
6. Clément Y, Chapouthier G. Biological bases of anxiety. *Neurosci. Biobehav. Rev* 1998;22:623-633.
7. Belzung C, Rodent models of anxiety-like behaviors : are they predictive for compounds acting via non benzodiazepine mechanisms ? *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2001, 2: 1108-1111.
8. Thiébot MH, Current behavioural models of anxiety in animals : how predictive are they for anxiolytic activity ? In: Hamon M. OH, Thiébot M.H. (ed) *Anxiety: Neurobiology, Clinic and Therapeutic Perspectives*. 1993 John Libbey Eurotext and Editions INSERM, Paris, pp 25-37.
9. Chapouthier G. *L'homme, ce singe en mosaïque*. Paris : Odile Jacob, 2001.

VIE DE LA SOCIÉTÉ

Le Conseil d'Administration s'est réuni le 9 avril 2004.

Étaient présents : J.C. Beauvillain, B. Bloch, M.T. Bluet-Pajot, S. Dehaenne, C. Duyckaerts, V. Fénelon, J.A. Girault, C. Mulle, J.P. Pin, B. Poulain, D. Poulain, G. Rougon, A. Triller.

Absents : A. Beaudet, M. Cador, G. Chouvet, M. Peschanski, O. Rascol, P. Vernier.

Dernier palmarès du Conseil d'administration

Depuis son élection au mois de mai 2003, le Conseil s'est réuni deux fois pour discuter de la vie de la Société.

Voici les scores d'assiduité de ses membres :

0/2 : A. Beaudet,

1/2 : J.C. Beauvillain, B. Bloch, M. Cador, S. Dehaenne, O. Rascol, P. Vernier.

2/2 : M.T. Bluet-Pajot, C. Duyckaerts, V. Fénelon, J.A. Girault, C. Mulle, J.P. Pin, B. Poulain, D. Poulain, G. Rougon, A. Triller.