

# STRESS ET PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE<sup>1</sup>

Par M. Jean-Paul BOUNHOURE<sup>2</sup>

Maladie de notre siècle, le stress a des effets délétères sur notre santé, notre état psychologique et physique tout particulièrement sur notre état cardiovasculaire. Ce terme « stress », très populaire et quelquefois galvaudé, est un mot anglais, très utilisé de nos jours dans la vie courante. Venant du latin *stringere*, serrer, qui évoque une situation brutale de pression, de contrainte, le stress est un terme ambigu employé dans un sens différent selon les auteurs. C'est un processus complexe comprenant la réponse psychologique, physiologique, biologique de l'individu soumis à une agression, à une menace, une contrainte physique ou psychique, une situation imprévue. A l'origine l'endocrinologue canadien Hans Selye a défini le stress comme une réponse non spécifique, variable d'un individu à l'autre, à une agression physique, agression responsable d'une réaction hormonale, nerveuse et cardiaque à l'origine d'un syndrome dit d'adaptation de l'organisme. De nombreux travaux ont mis l'accent sur les relations entre le cerveau, notre état psychologique et le cœur. Le retentissement cardiovasculaire d'une agression, d'une violente altercation, d'un choc affectif intense, d'une émotion violente comme le décès soudain d'un proche, est un thème d'actualité.

Le cœur est la cible de dérèglements neuro-hormonaux induits par un stress aigu et plusieurs cardiopathies liées au stress ont été individualisées. Les données physiopathologiques disponibles montrent qu'elles sont liées à la forte cardiotoxicité de diverses hormones en particulier les catécholamines, adrénaline et noradrénaline. Le rôle du stress et des facteurs psychologiques, émotionnels et sociaux dans l'évolution et la survenue des événements coronariens, de certains troubles du rythme cardiaque, des poussées hypertensives n'est plus discuté. Nous envisagerons successivement :

- Les événements coronariens aigus et en particulier l'infarctus du myocarde ;

---

<sup>1</sup> Communication à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse le 14 novembre 2013.

<sup>2</sup> Membre de l'Académie Nationale de Médecine.  
Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine.

- Les troubles du rythme cardiaque et la mort subite ;
- L'hypertension artérielle favorisée par le stress ;
- le syndrome du Takotsubo ou la ballonisation aiguë transitoire du ventricule gauche ou « *Broken heart syndrome* », décrit au Japon mais qui n'est pas une rareté ;
- Les dysfonctions du ventricule gauche survenant au cours de la crise aiguë des tumeurs médullosurréaliennes, le phéochromocytome en particulier ;
- Les dysfonctions ventriculaires gauches survenant au cours des infections sévères ou septicémies qui représentent un stress aigu majeur ;
- Les dysfonctions VG favorisées par le stress conséquence d'une dépression nerveuse.

On distingue plusieurs types de stress :

- Les stress aigus cognitifs dus à des traumatismes psychiques, émotions brutales violentes, altercations et agressions personnelles, terreurs soudaines, à l'occasion des événements dramatiques de la vie ;
- Les stress aigus non cognitifs, douleurs intenses, traumatismes aigus, blessures particulièrement douloureuses, interventions chirurgicales,, infections gravissimes, chaleur ou froid excessif ;
- On parle actuellement, dans des conditions de vie éprouvantes chez certains individus, dans des situations conflictuelles prolongées, professionnelles ou familiales, de stress « permanent » entretenant un état continu d'alerte psychologique, avec une réaction neuro-endocrinienne et cardiovasculaire. Le rôle délétère croissant des stimulations liées au travail est un des problèmes majeurs de la société industrielle.

### **Conséquences neuro-hormonales du stress**

Le stress entraîne une modification soudaine, brutale et profonde de l'homéostasie, du milieu intérieur, activant le système nerveux sympathique et l'axe hypothalamo hypophysaire et adrénocortical. Tous les agents stressants en particulier les traumatismes psychologiques soudains provoquent une réponse biologique, nerveuse, hormonale, métabolique et immunitaire, phénomènes d'adaptation, initialement de défense, qui se révèlent quelquefois délétères. La réaction au stress varie en fonction de facteurs génétiques, comportementaux, et de la personnalité de l'individu.

Le cerveau est l'organe central de la réponse au stress impliquant le cortex cérébral, le système limbique (amygdale, hippocampe, insula) centre d'intégration émotionnelle ayant des relations avec l'hypothalamus, les centres médullaires régulant le système nerveux autonome et l'axe hypophyso surrénalien, L'excitation des neurones pré et post synaptiques

conduit à la libération d'adrénaline, de noradrénaline par les terminaisons nerveuses synaptiques et la médullo surrénale. Trois systèmes neuro-hormonaux, dépendant les uns les autres par de multiples connexions, sont impliqués dans la réponse aux divers stress, physiques ou psychologiques :

- L'axe hypothalamus-système nerveux sympathique qui libère de la noradrénaline par les fibres nerveuses périvasculaires et de l'adrénaline par la surrénale ;

L'axe hypothalamus – hypophyse – glandes surrénales qui exerce une véritable vigilance biologique. Le stress favorise un peptide « le *releasing cortical factor* » et des hormones, l'arginine vasopressine stimulant la glande hypophyse, l'ACTH activant la sécrétion de cortisol par les glandes corticosurrénales.

- Le système nerveux central, le cortex cérébral, le système dit limbique, complexe comprenant diverses formations cérébrales, l'amygdale, l'hippocampe qui représente un système d'analyse et d'intégration de toutes les émotions.
- L'ampleur de la réponse varie avec la soudaineté et l'intensité du stress.

La toxicité cardiaque est liée aux catécholamines libérées par les terminaisons nerveuses sympathiques arrivant par le flux sanguin. La cardiotoxicité des catécholamines induit une surcharge des cellules myocardiques en calcium.

- Les dysfonctions aiguës du ventricule gauche, source d'insuffisance cardiaque, résultent de la lyse des cellules myocardiques et de la déplétion en récepteurs adrénergiques. Le taux élevé d'adrénaline modifie la signalisation intracellulaire des cardiomyocytes du fait de l'occupation des récepteurs bêta adrénergiques en faisant basculer le couplage de la protéine Gs vers la protéine Gi.

Les effets cliniques cardiaques des stress aigus sont la conséquence de l'orage catécholergique entraînant une tachycardie, une élévation tensionnelle, une vaso constriction et souvent une ischémie myocardique par élévation brutale de la consommation d'oxygène. Quelquefois surviennent des arythmies auriculaires ou ventriculaires.

Les anomalies histologiques des diverses cardiomyopathies de stress, quelle que soit leur origine, diffèrent des lésions de nécrose cardiaque ischémique et associent une nécrose tissulaire avec des bandes de contraction, une infiltration de neutrophiles et une fibrose rapidement installée.

### **1 - Stress et infarctus du myocarde**

Les études consacrées aux circonstances d'apparition des infarctus ont souligné dans plus de 30% des cas la présence de facteurs déclenchants aigus, des stress psychologiques ou physiques. L'infarctus du myocarde

est la conséquence d'une thrombose brutale d'une artère coronaire avec formation d'un caillot sanguin obstructif du à la rupture soudaine d'une plaque d'athérosclérose. La plaque rompue à l'occasion d'une poussée d'hypertension artérielle, d'une accélération importante de la fréquence cardiaque ou d'un spasme artériel secondaire à un stress psychologique ou émotionnel, est un fait constaté par de nombreux travaux. Un stress soudain, un choc émotionnel déterminent des réactions circulatoires immédiates avec une activation des plaquettes sanguines, l'augmentation de facteurs de thrombose, aboutissant à l'apparition d'un caillot obstructif dans une artère coronaire au niveau d'une plaque d'athérome rompue ou fissurée... On a constaté chez des patients soumis à un stress psycho émotionnel intense des anomalies circulatoires soudaines avec une accélération cardiaque importante, une élévation tensionnelle et des altérations biologiques prédisposant à la thrombose : élévation des taux plasmatiques de thromboxane A<sub>2</sub>, (puissant facteur de coagulation et d'agrégation plaquettaire) de béta thromboglobuline entraînant l'apparition d'aggrégats leucocytes/plaquettes secondaires à l'augmentation soudaine des facteurs d'hypercoagulabilité. Plusieurs travaux montrent les effets délétères des chocs émotifs majeurs tels des épisodes de colère intense, une terreur soudaine à l'occasion d'une agression, d'une catastrophe naturelle. Un stress physique est souvent représenté par un effort physique intense, brutal, chez un sujet peu ou mal entraîné. Si la pratique régulière du sport réduit le risque cardiovasculaire, c'est un effort très intense démesuré, chez un patient ayant des facteurs de risque cardiovasculaires qui peut être générateur d'une thrombose artérielle coronaire dans 5 à 10% des cas d'infarctus. Comme autres stress favorisant la survenue des infarctus on relève :

- Les catastrophes naturelles, tremblements de terre, tornades, inondations soudaines, éruptions volcaniques, par la terreur et l'angoisse qu'elles génèrent, sont à l'origine de syndromes coronariens aigus. Lors du tremblement de terre survenu à Los Angeles en 1994, le nombre quotidien d'hospitalisations pour infarctus, en général de l'ordre de 100 à 125, est passé à plus de 200, les jours suivant immédiatement le séisme. On a pu constater chez des patients soumis fortuitement à des enregistrements continus de l'électrocardiogramme, l'apparition de signes d'ischémie et de souffrance myocardique, lors des séismes ou des éruptions volcaniques terrifiantes en particulier au Japon.
- Les altercations violentes, les accès de rage, un chagrin brutal à l'occasion de l'annonce du décès d'un proche sont des causes courantes d'infarctus ou de crises graves d'angine de poitrine. Les colères intenses sont plus pernicieuses que les efforts physiques, leurs conséquences hémodynamiques et biologiques étant plus prolongées. Elles associent une décharge de catécholamines, une tachycardie, une vasoconstriction, une poussée d'hypertension artérielle avec une consommation intense d'oxygène par le myocarde et une hyperagrégabilité plaquettaire.

- Le rôle de la peur d'un décès ou d'une blessure grave a été mis en cause après des attentats terroristes et des conflits. On a constaté une forte élévation du nombre d'infarctus du myocarde et des hospitalisations dans les services d'urgence après les attentats terroristes du 11 septembre à New York et lors des bombardements de Tel Aviv et de Jérusalem par les missiles venant de Gaza.
- L'impact des événements sportifs majeurs chez des spectateurs passionnés est un fait bien connu qui a été évalué lors des phases finales des grandes compétitions, les matchs importants de la coupe du monde par exemple. Des événements coronariens justifiant des hospitalisations urgentes surviennent lors des matchs importants très disputés.

Une importante étude épidémiologique, l'étude INTERHEART incluant plus de 110.000 patients atteints de primo-infarctus, rapporte que les stress émotionnels ou professionnels aigus ou permanents multiplient par deux le risque d'infarctus par rapport aux sujets n'ayant pas ces facteurs de risque. Le stress permanent agit par son retentissement sur le comportement de l'individu et son mode de vie, avec l'adoption d'habitudes pernicieuses, tabagisme, sédentarité et retentissement neuro-hormonal délétère, installation d'un état inflammatoire facilitant l'apparition de plaques athéroscléreuses.

## **2 - Stress et troubles du rythme cardiaque**

Les catécholamines, adrénaline et noradrénaline augmentent l'excitabilité myocardique, favorisent l'émergence de foyers ectopiques myocardiques sources d'automatismes anormaux capables d'induire des arythmies soudaines quelquefois mortelles. Tous les médecins ont le souvenir du décès brutal de leur patient par une arythmie irréversible à l'occasion de l'annonce d'une très mauvaise nouvelle, par exemple l'annonce du décès d'un être cher. Les travaux évaluant l'influence des traumatismes psychologiques, des situations stressantes dans la genèse des arythmies ont bénéficié de l'apport des progrès technologiques actuels. Les enregistrements électriques au long cours montrent les variations de la fréquence cardiaque en fonction des émotions de la vie quotidienne et les apparitions d'arythmies plus ou moins graves à l'occasion d'émotions brutales. La fonction mémoire des défibrillateurs implantés chez des malades permet aujourd'hui l'analyse du rythme cardiaque au cours des instants qui ont précédé la délivrance d'un choc électrique par le défibrillateur. Dans 25% des cas on a constaté le rôle déclenchant d'une émotion forte, qu'il s'agisse d'un accès de colère, d'une peur soudaine, générant une arythmie ventriculaire et le déclenchement d'un choc électrique. 20% des patients porteurs d'un défibrillateur, assistant à New York à l'attentat terroriste du World Trade Center ont eu des arythmies traitées par choc électrique salvateur.

### **3 - Stress et mort subite**

La mort subite d'origine cardiaque est définie comme la survenue inopinée d'un décès lié à une cause cardiaque chez un individu atteint ou non d'une cardiopathie connue et entraînant la mort dans l'heure qui suit le premier symptôme clinique. Cet accident dramatique représente 10 à 15% des décès de cause naturelle. Deux mécanismes cardiaques sont à considérer, une fibrillation ventriculaire, c'est-à-dire la perte de l'activité coordonnée des ventricules entraînant l'inefficacité de la pompe cardiaque, ou l'arrêt cardiaque total, l'asystole avec disparition d'une activité cardiaque spontanée. Dans 70% des cas, la mort subite survient à l'occasion d'une thrombose d'une artère coronaire. Celle-ci comme nous l'avons précédemment souligné peut survenir à l'occasion d'un stress psychologique ou émotif majeur. L'emploi croissant des défibrillateurs implantables chez les sujets à risque est une mesure efficace mais extrêmement coûteuse, ce qui limite leur implantation.

### **4 - Stress et hypertension artérielle**

De nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont permis de constater que les stress aigus psycho-émotionnels ou physiques sont responsables d'une élévation des chiffres tensionnels, élévation transitoire, quelquefois importante mais qui peut perdurer. Leur impact dans la pathogénie de l'hypertension permanente demeure toutefois controversé. Une émotion, un choc affectif, le surmenage, déterminent une élévation tensionnelle. Les fluctuations de la tension artérielle ont été bien démontrées par les enregistrements tensionnels prolongés sur 24 ou 48 heures confirmant l'extrême variabilité de ce paramètre hémodynamique. L'impact des événements stressants est modulé par des facteurs individuels liés à la personnalité de l'individu, à sa réactivité vasculaire, aux conditions de l'environnement, favorable ou hostile, aux contraintes de la vie quotidienne et professionnelle. Certains sujets ont une hypersensibilité au stress, réagissent exagérément du fait d'une hyperactivité du tonus sympathique et d'une augmentation de la réactivité vasculaire. Chez l'animal, de nombreux travaux expérimentaux ont démontré que la répétition de stress facilitait l'hypertension aiguë puis permanente. Les stimuli chez le singe perturbant le comportement, créant des conflits dans les groupes d'animaux, perturbant leur alimentation, favorisent l'hypertension. Nous vivons dans une société qui expose à une stimulation nerveuse exagérée en réponse à des stress récurrents liés au mode de vie, à l'accumulation de problèmes relationnels et professionnels. La mesure ambulatoire de la pression artérielle chez l'homme a permis l'étude de l'impact des stress psycho-sensoriels sur la genèse et l'évolution des hypertensions associées à une stimulation du système sympathique. L'effet blouse blanche, variable d'un patient à l'autre correspond à l'élévation anormale de la pression artérielle, émotionnelle en réponse à la seule présence d'un médecin lors de la prise tensionnelle



et peut atteindre 25 à 30 mmHg pour la pression systolique. Cet effet n'a pas de valeur pronostique majeure. Plus sévère est l'hypertension masquée, phénomène inverse, l'hypertension n'apparaissant pas à la prise tensionnelle chez le médecin mais étant dépistée par la surveillance tensionnelle au cours d'un enregistrement ambulatoire, montrant des pics tensionnels lors des événements de la vie courante. Ce type d'hypertension se rencontre chez 20 à 25 % des individus. Les stress liés aux conditions de la vie professionnelle, aux aléas de la vie quotidienne jouent un rôle indiscutable dans la genèse de l'hypertension essentielle de l'adulte.

### 5 - Stress et Insuffisance cardiaque

**Le syndrome de « takotsubo ou ballonnisation apicale du ventricule »** décrit par les auteurs japonais en 1990 est bien connu : des centaines d'observations ont été publiées dans le monde entier. Elles sont caractérisées par un début brutal après un événement dramatique, traumatisme psychologique ou un stress physique lié à une douleur intense. Les catastrophes naturelles, les séismes et les tsunamis brutaux survenant au Japon ont favorisé leur apparition. L'aspect clinique est celui soit d'une douleur d'angine de poitrine aiguë évoquant un infarctus, soit d'une insuffisance ventriculaire gauche soudaine avec œdème pulmonaire, soit d'une syncope par collapsus tensionnel ou arythmie. Ces cardiomyopathies touchent électivement des femmes ménopausées après un choc émotif ou affectif violent. Des formes plus rares survenant dans le sexe masculin ont été rapportées. L'électrocardiogramme évoque un accident coronarien aigu avec soit des signes évoquant un infarctus avec sur le tracé ECG un décalage supérieur du segment ST dans le territoire antérieur, soit un sous-décalage de ce segment dans toutes les dérivations, avec une inversion profonde de l'onde T. Les taux de marqueurs biologiques d'une nécrose cardiaque (Troponine, et enzymes cardiaques) sont légèrement élevés, mais n'atteignent pas les niveaux constatés au cours des infarctus transmuraux.

L'échocardiographie faite en urgence détecte des anomalies de la cinétique ventriculaire avec une réduction de l'éjection ventriculaire, le plus souvent une dilatation ovoïde majeure, ampullaire, de l'apex, et une akinésie des segments médioventriculaires.

La coronarographie pratiquée montre l'absence de lésion coronaire occlusive ou de thrombus, l'absence de lésion sténosante significative. Elle élimine un infarctus ou une atteinte coronaire aiguë. La ventriculographie est la clé du diagnostic avec une déformation du ventricule qui prend l'aspect d'un ballon, rond ou ovale, comme un piège à poulpe japonais le « tako tsubo » avec hypercontractilité des parois inféro- et antérobasales. On a décrit une forme inversée avec une hypercinésie apexienne une hypocinésie de la base et de la région médioventriculaire avec quelquefois

un gradient de pression intraventriculaire. La fonction ventriculaire est très altérée.

En dépit du risque des complications sévères à la phase initiale, l'évolution est le plus souvent satisfaisante avec une résolution relativement rapide des signes d'insuffisance cardiaque, la disparition de la congestion sanguine pulmonaire. Ces signes disparaissent sous traitement par diurétiques, des dérivés nitrés injectables.

Les signes biologiques se normalisent rapidement, les altérations ECG régressent plus lentement en quelques semaines. L'échocardiographie ou une nouvelle ventriculographie confirment la disparition de la dilatation apicale ou des autres anomalies de la cinétique après un délai d'un à deux mois. On a publié des décès à la phase aiguë, des complications emboliques, des thrombus intraventriculaires gauches, quelques exceptionnelles ruptures cardiaques mortelles décrites par les auteurs japonais. La récupération est totale dans 90% des cas. Des récurrences sont possibles à l'occasion de nouveaux chocs affectifs ou de stress divers.

Le traitement est empirique, fondé sur la suppression de la douleur, de l'ischémie, la correction rapide de l'insuffisance du ventricule gauche. Les patients ou patientes doivent être à la phase aiguë hospitalisés en soins intensifs avant d'être dirigés vers une salle de coronarographie. Ils doivent être traités en urgence vu les risques immédiats. Le traitement rapide, avec de l'oxygène, des diurétiques, des dérivés nitrés et si nécessaire, en cas de choc cardiogénique, une assistance circulatoire. L'héparine est indiquée à la phase aiguë, vu le risque de thrombose intracavitaire et d'embolie systémique. L'administration conjointe de bêta bloquants et d'alpha bloquants est recommandée par certains auteurs. La prescription d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine est conseillée en cas d'insuffisance cardiaque prolongée et elle sera poursuivie en fonction de l'évolution. L'angoisse, l'hyperémotivité de ces patientes ou patients justifie dès leur hospitalisation la prescription de sédatifs, d'anxiolytiques et une prise en charge psychologique ou psychiatrique.

Ces insuffisances cardiaques de stress, prédominant chez la femme âgée mais qui peuvent s'observer chez l'homme, semblent avoir une origine multifactorielle. La nette prédominance féminine et des travaux expérimentaux japonais évoquent le rôle favorisant de la carence estrogénique qui augmente la vulnérabilité à l'égard du stress alors que la supplémentation en estrogènes diminue l'activation sympathico-surrénalienne et l'inhibition vagale.

## **6 - Dysfonction ventriculaire gauche au cours d'un phéochromocytome**

Celle-ci survient lors de la crise aiguë, le stress important survenant dans l'évolution d'un phéochromocytome, tumeur de la médullosurrénale,



compliquée d'insuffisance cardiaque brutale, avec collapsus cardiovasculaire et choc cardiogénique. Si l'exérèse de la tumeur est réalisée sans complication majeure per opératoire, les anomalies cardiaques rétrocedent rapidement.

### **7 - Dysfonctions ventriculaires gauches aiguës au cours des infections gravissimes.**

Des médecins responsables d'unités de réanimation, rapportent que près de 50% des patients atteints de septicémies gravissimes présentent des signes cliniques d'insuffisance ventriculaire gauche, des altérations de la fonction ventriculaire gauche, en dehors de tout antécédent ou de pathologie coronaire. On évoque le retentissement myocardique des catécholamines libérées à l'occasion du stress physique que représente l'infection, une fièvre élevée et les effets d'un syndrome inflammatoire majeur.

**8 -** Plusieurs travaux ont démontré qu'un syndrome dépressif grave, qu'une dépression nerveuse prolongée, réalisait un stress psychologique et neuro-hormonal important prédisposant chez un vasculaire, un hypertendu, à l'apparition d'une insuffisance cardiaque. Au cours des dépressions graves et prolongées on a constaté une activation sympathique et surrénalienne, une dysfonction endothéliale et un syndrome inflammatoire prononcé. L'association des 2 pathologies, syndrome dépressif et insuffisance cardiaque, est un facteur de mauvais pronostic, facilitant une mauvaise observance thérapeutique et l'apparition de complications.

### **En conclusion**

Le stress et l'anxiété représentent une des associations les plus répandues en matière d'affections cardiovasculaires et un paradigme simple de l'interaction du corps et de l'esprit. Différentes études ont montré l'intérêt des psychothérapies et des prises en charges médicamenteuses spécifiques associées au traitement cardiologique des diverses complications cardiovasculaires du stress.

- Les exercices de relaxation enseignés par un thérapeute se focalisent sur des parties du corps, le contrôle de la respiration, la décontraction progressive des masses musculaires. Elles peuvent faire appel à des images visuelles, la vision des scènes de paysages apaisants, des auditions de musique. Le *neuro feed back* est une variante de la relaxation : le sujet apprend à contrôler les niveaux de tension interne au cours des séances en surveillant les données de capteurs mesurant sous forme de voyants ou de bips sonores les effets de la décontraction sur le rythme cardiaque, la réaction électrodermale de la peau.
- Des séances de massage doux, rapprochées peuvent contribuer à la relaxation.

- Le yoga, des séances d'hypnose diminuent les effets pervers du stress.
- La psycho-thérapie, les thérapeutiques cognitives et comportementales réalisant la détection des sources du stress, l'origine de l'anxiété nécessitent une bonne collaboration, prolongée du patient et du thérapeute. C'est l'aide psychologique par des entretiens aux sujets souffrant d'anxiété pour permettre un comportement adapté aux sources de stress. La mise en évidence et le contrôle des situations, génératrices du stress, familiales ou professionnelles seront abordées et explicitées pour être mieux contrôlées.
- Les progrès de la pharmacologie mettent à la disposition des médecins un large éventail de molécules, tranquillisants, somnifères, de nombreux anxiolytiques et antidépresseurs qui doivent être prescrits avec mesure et discernement. La collaboration des généralistes, des cardiologues avec les psychiatres et psychologues est indispensable. Le choix thérapeutique chez un cardiaque, en particulier un patient coronarien, implique une démarche multi-disciplinaire et l'association aux traitements cardiologiques classiques de diverses méthodes de relaxation corporelle. On ne doit pas sous-estimer les bénéfices de l'exercice physique, de l'entraînement, comme moyen préventif et curatif du stress et de ses conséquences : la rééducation à l'effort, bien menée, est indispensable ; elle réduit la stimulation sympathique, l'anxiété, la tension émotionnelle tout en augmentant la perfusion myocardique. Elle contribue à diminuer les facteurs de risque cardiovasculaire et le stress psycho-émotionnel en particulier.