

# POURQUOI L'ARRÊT DU TABAC EST-IL DIFFICILE POUR LES FUMEURS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRÉNIE ?

## COMMENT MIEUX LES PRENDRE EN CHARGE ?

UNDERNER M (1), PERRIOT J (2), PEIFFER G (3), HARIKA-GERMANEAU G (1), JAAFARI N (1) \*

**RÉSUMÉ :** La consommation de tabac est beaucoup plus élevée parmi les patients souffrant de schizophrénie comparativement à la population générale. Ces patients inhalent plus profondément la fumée et extraient une importante quantité de nicotine de la cigarette. Ils présentent une forte dépendance tabagique et leurs tentatives d'arrêt du tabac sont plus fréquemment marquées par des échecs. La poursuite de la consommation les expose particulièrement au risque de maladies et de mortalité en lien avec le tabagisme. Diverses hypothèses sont avancées pour expliquer l'association entre la schizophrénie et le tabagisme : le tabagisme et/ou la nicotine paraissent compenser certains déficits cognitifs dus à la maladie ou corriger des événements indésirables des anti-psychotiques. De plus, des facteurs génétiques, des traits de personnalité et des facteurs sociaux culturels paraissent conjointement impliqués dans la maladie mentale et l'usage du tabac. Le sevrage tabagique qui n'aggrave pas la maladie associée les prises en charge psycho-sociales et les médicaments d'aide à l'arrêt; il peut être aidé par l'usage de la cigarette électronique et la pratique de l'exercice physique. Les professionnels doivent assurer un suivi personnalisé de longue durée.

**MOTS-CLÉS :** *Schizophrénie - Tabagisme - Nicotine - Sevrage tabagique - Fumeurs très dépendants*

### WHY STOPPING SMOKING IS DIFFICULT IN PATIENTS SUFFERING FROM SCHIZOPHRENIA? HOW BETTER TO TAKE CARE OF THEM?

**SUMMARY :** Smoking is much higher among patients suffering from schizophrenia compared to the general population. These patients inhale the smoke more deeply and extract a significant amount of nicotine from the cigarette. They are highly addicted to tobacco and their attempts to stop smoking are more frequently marked by failures. The continuation of consumption exposes them particularly to the risk of diseases and mortality related to smoking. Various hypotheses are advanced to explain the association between schizophrenia and tobacco smoking. Tobacco smoke and/or nicotine appear to compensate for certain cognitive deficits due to the disease or to correct adverse events of anti-psychotics. Furthermore, genetic factors, personality traits and socio-cultural factors appear to be jointly implicated in mental illness and smoking. Smoking cessation, which does not aggravate schizophrenia, combines psycho-social approaches and medication treatments; it can be helped by the use of the electronic cigarette and the practice of physical exercise. Professionals must ensure long-term personalized follow-up.

**KEYWORDS :** *Schizophrenia - Tobacco smoking - Nicotine use - Smoking cessation - Hard-core smokers*

## INTRODUCTION

La schizophrénie (SZ) est la pathologie psychiatrique associée à la prévalence tabagique la plus élevée (odds ratio ou OR = 5,9; intervalle de confiance à 95 % ou IC95 % : 4,9-5,7); elle est plus forte chez les hommes (OR = 7,2; IC95 % : 6,1-8,3) que chez les femmes (OR = 3,3; IC95 % : 3,0-3,6) (1). Les patients atteints de schizophrénie ont une consommation tabagique quotidienne et une dépendance au tabac élevées. Parmi ces fumeurs, 20 à 40 % déclarent vouloir cesser de fumer (2); toutefois, le taux d'échec du sevrage tabagique est deux fois plus élevé que dans la population générale des fumeurs (3). Ces patients sont particulièrement

exposés aux conséquences morbides induites par leur consommation tabagique : pathologies cardio-vasculaires (notamment coronaropathies), mais aussi respiratoires (BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive) et carcinologiques (cancer du poumon et des voies aéro-digestives supérieures) (4) responsables d'une mortalité prématurée élevée.

Dans une étude récente menée aux Etats-Unis, les patients souffrant de SZ mouraient, en moyenne, 28 ans plus tôt que les adultes de la population générale (2). Ces « fumeurs difficiles » (Hard-core smokers) sont des gros fumeurs dépendants, peu motivés à l'arrêt et souvent en échec dans leurs tentatives répétées d'arrêt du tabagisme. Ils sont fréquemment en situation d'impasse face au sevrage et représentent une cible prioritaire des tabacologues et addictologues qui doivent optimiser et diversifier leurs interventions d'aide à l'arrêt (5).

Après l'étude des données épidémiologiques et du profil tabagique des fumeurs SZ, les principaux mécanismes physiopathologiques qui lient tabagisme et SZ seront abordés. Les modalités d'aide à l'arrêt offertes aux fumeurs SZ concluront l'exposé.

(1) Unité de Recherche Clinique, Centre Hospitalier Henri Laborit, Université de Poitiers, 86021 Poitiers, France.

(2) Dispensaire Emile Roux, Centre de Tabacologie, 63100 Clermont-Ferrand, France.

(3) Service de Pneumologie, CHR Metz-Thionville, 57038 Metz, France.

\*Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

## PRÉVALENCE DU TABAGISME CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRÈNES

La prévalence du tabagisme chez les patients SZ, estimée entre 64 et 79 % (2), est nettement plus élevée qu'en population générale ou que chez des patients présentant d'autres troubles psychiatriques (6). La méta-analyse de De Leon et Diaz (1), portant sur 42 études réalisées dans 20 pays, a montré une prévalence moyenne du tabagisme au cours d'une vie entière de 62 % (de 52 à 95 % selon les études), plus élevée chez les hommes (71 %) que chez les femmes (44 %). Toutefois, la prévalence du tabagisme chez les patients SZ est plus faible dans certains pays (Japon, Chine, Inde, Turquie, Colombie), se rapprochant de celle observée en population générale (1).

## PROFIL TABAGIQUE DES PATIENTS SCHIZOPHRÈNES

La consommation quotidienne moyenne de tabac est élevée chez les patients SZ, variant de 20 à 30 cigarettes par jour (7). Dans la méta-analyse de De Leon et Diaz (1), 29 à 46 % des fumeurs SZ consommaient plus de 30 cigarettes/jour (vs 6 à 29 % dans les populations témoins); ils tiraient plus de bouffées par cigarette, en inhalant la fumée de façon plus intense et profonde, ce qui augmentait ainsi l'extraction de nicotine par cigarette et se traduisait par des taux sanguins et urinaires élevés de cotinine (principal métabolite de la nicotine). Dans le travail de Williams et coll. (8), les taux sanguins de nicotine et de cotinine des fumeurs SZ, pour un nombre de cigarettes quotidiennement consommées égal à celui des témoins, atteignaient 28 vs 21 ng/ml ( $p < 0,001$ ) pour la nicotine et 291 vs 227 ng/ml ( $p = 0,0115$ ) pour la cotinine. La dépendance tabagique est plus importante chez les patients SZ qu'en population générale, comme en attestent des scores moyens élevés du test de Fagerström (variant de 6 à 7 sur 10, selon les études) (1).

## PHYSIOPATHOLOGIE (TABLEAU I)

### 1) L'HYPOTHÈSE DE L'AUTOMÉDICATION

- *Effets du tabagisme sur les symptômes de la SZ*

Le tabac représenterait, chez les patients SZ, une forme d'automédication, en raison de l'amélioration de certains symptômes de la maladie. Une étude (9) retrouve une corrélation positive entre le score de dépendance tabagique au test de Fagerström et le score total des symptômes négatifs à l'échelle PANSS («Positive and Negative Syndrome Scale»). La nicotine améliore les troubles de l'attention, de la mémoire de travail visuospatiale (10) et le déficit des mouvements de poursuite oculaire lente (9). De plus, l'application d'un timbre de nicotine normalise ce déficit chez des fumeurs SZ en abstinence tabagique pendant 10 heures (11). Chez les patients SZ, l'activité agoniste de la nicotine sur le récepteur nicotinique  $\alpha-7$  améliore les troubles du traitement de l'information auditive en rapport avec un déficit du filtrage des sensations auditives, notamment les déficits de l'onde P50 observés sur les potentiels évoqués auditifs (12). Toutefois, Lecacheux et coll. (13) soulignent qu'à long terme, le tabagisme est associé à une détérioration cognitive accrue, portant surtout sur les performances mnésiques et le traitement de l'information, et qu'il s'accompagne d'une augmentation du processus démentiel. Sur le plan neurobiologique, la nicotine stimule les récepteurs nicotiques présynaptiques des neurones glutamatergiques et dopaminergiques du cortex préfrontal, induisant une augmentation de la libération de dopamine qui corrigerait les symptômes négatifs de la SZ liés à un état hypodopaminergique (4).

- *Effets des antipsychotiques sur le tabagisme des patients SZ*

Dans l'étude de McEvoy et coll. (14), après instauration d'un traitement par halopéridol, les patients psychotiques fument davantage (augmentation des taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré et des taux plasmatiques de nicotine et de cotinine) qu'avant la prescription de ce médicament. En revanche, les fumeurs SZ traités par clozapine (molécule augmentant la transmission dopaminergique dans certaines régions du système mésolimbique : système de récompense) fument moins que ceux traités par les antipsychotiques classiques ou autres antipsychotiques atypiques (15).

- *Tabagisme et effets indésirables des antipsychotiques*

Les traitements neuroleptiques prescrits chez les patients SZ peuvent être à l'origine d'effets indésirables, notamment de symptômes extrapyramidaux et de troubles cognitifs. La nicotine diminue certains de ces troubles, notamment les troubles cognitifs induits par l'halopéridol.

**Tableau I. Principales hypothèses concernant l'association entre tabagisme et schizophrénie.**

Hypothèses	Arguments
Hypothèse de l'automédication	1 - Il existe une corrélation positive entre le score de dépendance tabagique et le score total des symptômes négatifs à l'échelle PANSS. 2 - La nicotine améliorerait les troubles de l'attention et de la mémoire de travail visuospatiale, le déficit des mouvements de poursuite oculaire lente et les troubles du traitement de l'information auditive (filtrage des sensations auditives)
Les antipsychotiques et le tabagisme	1 - Les patients SZ fument davantage après l'instauration d'un traitement par halopéridol. 2 - L'usage des antipsychotiques atypiques (clozapine) est associé à une diminution du tabagisme (effet dose-réponse)
Le tabagisme diminue les effets indésirables des antipsychotiques classiques	Le tabac (ou nicotine) diminue certains effets indésirables (symptômes extrapyramidaux, troubles cognitifs) induits par les traitements neuroleptiques (notamment l'halopéridol)
Facteurs génétiques	1 - La prévalence du tabagisme est plus élevée chez les sujets apparentés aux patients schizophrènes et chez les jumeaux sains de patients SZ. 2 - Il existe des relations entre le gène codant pour le nAChR $\alpha$ -7 et le déficit du filtrage des sensations auditives 3 - Les SZ ayant le génotype A118G pour le récepteur opioïde $\mu$ fument davantage de cigarettes par jour que ceux ayant l'allèle AA. Chez les femmes, des anomalies du gène codant pour le récepteur DRD2 sont associées à une consommation tabagique plus importante 4 - Il existerait des anomalies génétiques communes au tabagisme et à la SZ
Facteurs de personnalité	1 - Certains traits de personnalité (recherche de sensation et de nouveauté, impulsivité) favorisent le tabagisme. 2 - Chez des hommes SZ, il est noté une corrélation entre la recherche de nouveauté et la consommation de tabac, de caféine, d'alcool et de cannabis.
Facteurs culturels	La faible prévalence du tabagisme chez les patients SZ dans certains pays (Japon, Chine, Inde, Turquie, Colombie), comparable à celle de la population générale, suggère que des facteurs culturels, ethniques, économiques et législatifs propres à chaque pays jouent un rôle dans les liens entre tabagisme et SZ.
Abréviations : SZ : schizophrène ou schizophrénie; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale; DRD2 : dopamine receptor D2; nAChR $\alpha$ -7 : récepteur nicotinique $\alpha$ -7	

En augmentant le métabolisme hépatique des antipsychotiques par la voie du cytochrome P450 CYP2A2, le tabagisme serait à l'origine de la diminution de leur taux plasmatique et de certains de leurs effets indésirables (symptômes extrapyramidaux : bradykinésie, rigidité et tremblement) (16).

## 2) LES FACTEURS GÉNÉTIQUES

La prévalence du tabagisme est plus élevée (83 %) chez les sujets apparentés aux patients SZ et chez les jumeaux sains de patients SZ (87 %), évoquant l'implication de facteurs génétiques communs à la SZ et à la dépendance au tabac (17). Une relation entre le déficit du filtrage des sensations auditives et les anomalies du gène codant pour le récepteur cholinergique nicotinique  $\alpha$ -7 a été mise en évidence; ce déficit est présent chez 50 % des membres de la famille des patients atteints de SZ. Des anomalies du gène codant pour le récepteur nicotinique  $\alpha$ -7 (région 15q13-q14 du chromosome 15) sont associées au déficit de la régulation des réponses aux phénomènes auditifs et à la diminution de l'onde P50 observés chez les patients SZ et les membres de leur famille. Elles sont situées au niveau de l'hippocampe, région riche en récepteurs  $\alpha$ -7, et ce déficit est corrigé par

la nicotine (18). Une étude génétique récente (19) montre que les patients SZ ayant le génotype A118G pour le récepteur opioïde  $\mu$  (OPRM : Opioid Receptor Mu) fument davantage de cigarettes par jour que ceux ayant l'allèle AA. Par ailleurs, des anomalies du gène codant pour le récepteur DRD2 (dopamine receptor D2) sont associées à une consommation tabagique plus importante, mais uniquement chez les femmes. Une autre étude génétique récente (20) suggère l'existence d'une anomalie génétique commune au comportement tabagique (consommation quotidienne et dépendance nicotinique) et à la SZ.

### 3) Facteurs de personnalité

En population générale, Dervaux et coll. (21) ont montré que certains traits de personnalité, notamment la recherche de sensation et de nouveauté ainsi que l'impulsivité, favorisent le tabagisme. Une autre étude des mêmes auteurs (7) réalisée chez des patients SZ montre que la recherche de sensations est plus fréquente chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Ce fait paraît être une des causes des fréquentes comorbidités addictives chez les patients atteints de SZ qui retentissent sur le diagnostic

de la maladie mentale, son pronostic et le résultat du sevrage tabagique (22).

#### 4) Facteurs culturels

La faible prévalence du tabagisme chez les patients SZ dans certains pays (Japon, Chine, Inde, Turquie, Colombie) (1), comparable à celle de la population générale, suggère que des facteurs culturels et ethniques (initiation au tabagisme, faible prévalence du tabagisme chez les femmes, coutumes du pays, facteurs économiques et législatifs) propres à chaque pays, pourraient jouer un rôle.

## PRISE EN CHARGE DE L'AIDE À L'ARRÊT DU TABAGISME

### 1) Implication indispensable des professionnels dans l'aide à l'arrêt du tabac

En raison, tout à la fois, de la forte prévalence du tabagisme, de l'important risque de morbi-mortalité associé à la forte consommation et compte tenu du niveau élevé de dépendance tabagique et des fréquentes difficultés que de nombreux fumeurs SZ éprouvent lors de leur tentative d'arrêt, les professionnels de santé doivent encourager et apporter leur aide au sevrage tabagique de ces patients, d'autant que beaucoup souhaitent arrêter de fumer, ne serait-ce qu'en raison du coût du tabac qui aggrave souvent leur situation de précarité sociale (2, 5).

### 2) Modalités de la prise en charge

L'aide à l'arrêt du tabac chez le fumeur SZ ne diffère pas, dans ses principes, de la prise en charge de sevrage de tout fumeur :

- *L'évaluation* de la situation du tabagisme : motivation à l'arrêt, consommation de tabac et d'autres substances psychoactives, dépendance tabagique, état anxio-dépressif, comorbidités somatiques. On évaluera la stabilité de la maladie mentale mais de multiples études ont montré que le sevrage tabagique ne s'accompagne pas de risque de décompensation psychotique ni de risque suicidaire (22).

- *Le sevrage* associe les psychothérapies cognitivo-comportementales individuelle ou en groupe, aux médicaments du sevrage tabagique (2). Certains médicaments ont démontré une efficacité (substituts nicotiques, varénicline ou bupropion avec ou sans substituts nicotiques associés) avec une égale bonne tolérance et sans différence significative des effets indésirables psychiatriques, comparativement au placebo (2, 23). Des études récentes soulignent

que la cigarette électronique peut représenter un moyen d'aide chez le fumeur SZ (24).

- *Le soutien du patient* doit se poursuivre sur une période suffisamment longue en raison des difficultés du sevrage et du risque de reprise de la consommation (entourage fumeur et/ou isolement social, usage d'autres substances psychoactives, «craving» persistant (3, 4, 22).

- *Spécificités de l'intervention* : les périodes de stabilisation de l'état psychiatrique sont plus appropriées pour l'arrêt du tabac et l'intégration d'activités éducatives et d'activités de groupe (notamment des séances d'aide au sevrage tabagique en groupe) permet de rompre l'isolement social, fréquent chez les patients en institutions et de développer les habiletés sociales (22). La pratique de l'activité physique facilite l'arrêt du tabac chez les fumeurs SZ en permettant d'améliorer l'état de bien-être, de compenser les affects négatifs et de contrôler le «craving» (25). L'utilisation des anti-psychotiques atypiques doit être préférée lors du sevrage tabagique; la clozapine s'accompagne d'une diminution de la consommation de tabac de manière dose-dépendante (22). Des composants de la fumée de tabac (hydrocarbures aromatiques polycycliques) sont des inducteurs enzymatiques hépatiques au niveau du cytochrome P450; ils provoquent l'augmentation du métabolisme de certains antipsychotiques (clozapine, olanzapine, halopéridol) avec, pour conséquence, une diminution de leurs concentrations plasmatiques nécessitant des ajustements posologiques lors du sevrage tabagique (22).

### 3) Prise en charge des facteurs associés au tabagisme

La prise en charge d'autres facteurs favorisant le tabagisme et rendant l'arrêt du tabac encore plus difficile doit être systématique : précarité sociale et mésusage d'autres substances psychoactives (alcool, cannabis) (3). Une étude de Dervaux et coll. (21), réalisée chez des patients SZ hospitalisés ou en ambulatoire, montre que 41 % d'entre eux présentent les critères de mésusage à une ou plusieurs substances psychoactives autres que le tabac, notamment à l'alcool (27 %) et au cannabis (27 %). Chez les hommes, 91 % étaient fumeurs réguliers, contre 62 % chez ceux ne présentant pas les critères d'abus ou de dépendance. La précarité sociale est souvent associée au tabagisme chez le patient SZ. L'aide à l'arrêt du tabac chez les personnes socialement défavorisées peut donner lieu au diagnostic de SZ (26).

## CONCLUSION

Les patients fumeurs souffrant de SZ sont habituellement fortement dépendants du tabac et ont une consommation élevée de cigarettes. Ils sont particulièrement exposés aux conséquences morbides de leur tabagisme. Beaucoup souhaitent arrêter de fumer, mais sont fréquemment en échec lors de leurs tentatives de sevrage. Les professionnels de santé doivent se mobiliser autour de la prise en charge du sevrage tabagique des fumeurs SZ pour leur faciliter l'arrêt et le maintien dans l'abstinence.

## BIBLIOGRAPHIE

- de Leon J, Diaz FJ.— A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*, 2005, **76**, 135-157.
- Cather C, Pachtas GN, Cieslak KM, et al.— Achieving smoking cessation in individuals with schizophrenia: Special considerations. *CNS Drugs*, 2017, **31**, 471-481.
- Thomas P, Amad A, Fovet T.— Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses. *L'Encephale*, 2016, **42**, S18-S22.
- Dervaux A, Laqueille X.— Tabac et schizophrénie : aspects épidémiologiques et cliniques. *L'Encephale*, 2008, **34**, 299-305.
- Perriot J, Mathern G, André A, et al.— Le sevrage tabagique des fumeurs fortement dépendants. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 256-261.
- de Leon J, Diaz FJ, Rogers T, et al.— Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res*, 2002, **56**, 47-54.
- Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, et al.— Nicotine use in schizophrenia and disinhibition. *Psychiatry Res*, 2004, **128**, 229-234.
- Williams JM, Ziedonis DM, Abanyie F, et al.— Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. *Schizophr Res*, 2005, **79**, 323-335.
- Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A, et al.— Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 2002, **190**, 604-610.
- Olincy A, Johnson LL, Ross RG.— Differential effects of cigarette smoking on performance of a smooth pursuit and a saccadic eye movement task in schizophrenia. *Psychiatr Res*, 2003, **117**, 223-236.
- Dépatie L, O'Driscoll GA, Holahan AL, et al.— Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology*, 2002, **27**, 1056-1070.
- Adler LE, Olincy A, Waldo M, et al.— Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull*, 1998, **24**, 189-202.
- Lecacheux M, Karila L, Aubin HJ, et al.— Altérations cognitives liées au tabac. *Presse Med*, 2009, **38**, 1241-1252.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, et al.— Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol (Berl)*, 1995, **119**, 124-126.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH.— Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1999, **46**, 125-129.
- Dervaux A, Laqueille X.— Tabagisme et comorbidités psychiatriques. *Presse Med*, 2016, **45**, 1133-1140.
- Lyons MJ, Bar JL, Kremen WS, et al.— Nicotine and familial vulnerability to schizophrenia : a discordant twin study. *J Abnorm Psychol*, 2002, **111**, 687-693.
- Leonard S, Gault J, Hopkins J, et al.— Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, **59**, 1085-1096.
- Hirasawa-Fujita M, Bly MJ, Ellingrod VL, et al.— Genetic variation of the mu opioid receptor (OPRM1) and dopamine D2 receptor (DRD2) is related to smoking differences in patients with schizophrenia but not bipolar disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2017, **11**, 39-48.
- Hartz SM, Horton AC, Hancock DB, et al.— Genetic correlation between smoking behaviors and schizophrenia. *Schizophr Res*, 2017, pii: S0920-9964(17)30111-1.
- Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, et al.— Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *Am J Psychiatry*, 2001, **158**, 492-494.
- Dervaux A, Laqueille X.— Tabac et schizophrénie : aspects thérapeutiques. *L'Encephale*, 2007, **33**, 629-633.
- Tsoi DT, Porwal M, Webster AC.— Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, **2**, CD007253.
- Tidey JW, Miller ME.— Smoking cessation and reduction in people with chronic mental illness. *BMJ*, 2015, **351**, h4065.
- Bernard P, Ninot G.— Bénéfices des activités physiques adaptées dans la prise en charge de la schizophrénie : revue systématique de la littérature. *L'Encephale*, 2012, **38**, 280-287.
- Merson F, Perriot J, Underner M.— Le sevrage des fumeurs en situation de précarité : état des lieux et proposition d'optimisation. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 44-48.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Underner, Unité de Recherche Clinique Pierre Deniker, Centre Hospitalier Laborit, 370 Av. Jacques Cœur, CS 10587 - 86021 Poitiers cedex, France.  
Email : mike.underner@orange.fr