

INTÉRÊT DES DOSAGES PLASMATIQUES LORS DE LA PRESCRIPTION DES ANTIPSYCHOTIQUES

CONSTANT E (1)

RÉSUMÉ : Le dosage plasmatique des antipsychotiques est justifié dans de nombreuses situations cliniques, comme l'existence d'effets secondaires surprenants en fonction de la dose d'antipsychotique administrée, ou encore, en cas de manque d'efficacité thérapeutique. Cette méthode permet au clinicien de sortir de l'empirisme pur, essai-erreur, de ses supposées croyances concernant l'observance du patient et, surtout, de baser ses décisions sur les éléments objectifs dans le domaine psychopharmacologique. Pourtant, force est de constater que cette technologie peu coûteuse et facilement accessible n'est que trop peu souvent utilisée. En cas de résultat du dosage plasmatique supérieur ou inférieur à la norme, il conviendra, tout d'abord, d'exclure un phénomène d'interactions médicamenteuses. Ensuite, le calcul du ratio métabolique permettra de soupçonner éventuellement l'existence d'un polymorphisme génétique de métabolisation particulier (métaboliseur lent ? métaboliseur ultra-rapide ?) du cytochrome concerné, qui pourra alors être confirmé par un génotypage orienté vers ce cytochrome.

MOTS-CLÉS : *Antipsychotiques - Dosage plasmatique - Métabolisme enzymatique - Interaction médicamenteuse - Pharmacovigilance*

ADD-ON VALUE OF PLASMA ASSAYS DURING PRESCRIPTION OF ANTIPSYCHOTICS

SUMMARY : The plasma dosage of antipsychotics is justified in many clinical situations, such as the existence of surprising side effects depending on the dose of administered antipsychotic or, in the event of a lack of therapeutic efficacy. This method allows the clinician to get out of the pure empiricism, trial and error, of his/her supposed beliefs concerning patient compliance and, above all, to base his/her decisions on objective elements in the psychopharmacological field. However, it is clear that this inexpensive and easily accessible technology is not used very often. In the event of a result of the plasma dosage higher or lower than the normal values, it will first be necessary to exclude a phenomenon of drug interactions. Then, the calculation of the metabolic ratio will make it possible to suspect the existence of a particular genetic polymorphism of metabolism (poor metabolizer? ultra-rapid metabolizer?) of the concerned cytochrome, which can then be confirmed by genotyping oriented towards this cytochrome.

KEYWORDS : *Antipsychotics - Plasma assay - Enzymatic metabolism - Drug interaction - Pharmacovigilance*

INTRODUCTION

L'objectif du traitement médicamenteux dans la schizophrénie est de délivrer une posologie pour laquelle la saturation des récepteurs dopaminergiques D2 serait comprise entre 60 et 80 % (fenêtre thérapeutique optimale). Cependant, une corrélation entre les effets secondaires indésirables et la dose d'antipsychotique utilisée a bien été démontrée. Ces effets secondaires apparaîtraient alors que l'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 excéderait 80 %. Par conséquent, pour une efficacité antipsychotique optimale, il convient de se situer dans la fenêtre thérapeutique recherchée entre la dose correspondant au seuil de l'efficacité antipsychotique et celle correspondant au seuil des effets indésirables.

Toutefois, un problème de taille émerge : il existe une grande variabilité individuelle entre la dose d'antipsychotique ingérée et la concentration plasmatique obtenue et, par conséquent, le taux d'occupation des récepteurs D2 ! En effet, plusieurs facteurs intermédiaires interviennent entre l'ingestion du médicament et la réponse

clinique optimale : l'absorption intestinale déterminant sa concentration plasmatique, le franchissement de la barrière hémato-encéphalique déterminant sa concentration cérébrale, l'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 et, finalement, si le taux d'occupation se situe entre 60 et 80 %, une réponse clinique optimale.

Par conséquent, pour se rapprocher de l'objectif thérapeutique, ne considérons plus la dose ingérée, mais la concentration plasmatique obtenue et mesurée, visant à atteindre la cible thérapeutique. Ainsi, pour les divers antipsychotiques, nous pouvons définir un intervalle thérapeutique de référence (ng/mL) se définissant par une limite inférieure en dessous de laquelle la réponse thérapeutique est peu probable et une limite supérieure au-dessus de laquelle la tolérance diminue. Le Tableau I reprend, à titre d'exemple, l'intervalle thérapeutique de référence pour quelques antipsychotiques fréquemment utilisés.

FACTEURS ENDOGÈNES INFLUENÇANT LA CONCENTRATION PLASMATIQUE

Le sexe influence incontestablement le dosage plasmatique de certains antipsychotiques. Ainsi, les femmes ont des taux plasmatiques plus élevés pour l'olanzapine (+30 %) et la clozapine

(1) Professeur invité, Université catholique de Louvain et Université de Liège, Belgique.

Tableau I. Intervalle thérapeutique de référence de quelques antipsychotiques

Antipsychotiques	Intervalle thérapeutique de référence (ng/mL)
Amisulpride	100-320
Aripiprazole	100-350
Clozapine	350-600
Halopéridol	1-10
Olanzapine	20-80
Palipéridone	20-60
Rispéridone	20-60
Quétiapine	100-500
Zuclopentixol	4-50

(+ 26 %), mais pas pour la rispéridone ou la quétiapine (sauf à un âge avancé).

L'âge intervient également puisque la fonction métabolique se ralentit avec l'âge. Ainsi, il est d'usage de prescrire aux sujets âgés la moitié de la dose administrée aux sujets jeunes.

Le poids : en cas d'obésité, une altération du fonctionnement des CYP450 est observée (1), d'où l'intérêt du dosage plasmatique si l'indice de masse corporelle est > 30 kg/m².

L'origine ethnique pourra également influencer la concentration plasmatique car l'existence de polymorphismes génétiques particuliers pour certains cytochromes est plus ou moins fréquente selon l'appartenance ethnique du patient.

Le polymorphisme des cytochromes P450. En fonction de ce polymorphisme (métaboliseur lent, intermédiaire, extensif, ultra-rapide), leurs fonctions peuvent être altérées, et cela entraîne des variations de concentrations plasmatiques qui peuvent alors soit être infra-thérapeutiques, soit, au contraire, être toxiques.

FACTEURS EXOGÈNES INFLUENÇANT LA CONCENTRATION PLASMATIQUE

Le mode de vie : consommation de tabac, d'alcool, l'alimentation. Le tabac est un inducteur enzymatique. L'activité du CYP 1A2 est 1,5 fois supérieure chez les fumeurs. Les concentrations plasmatiques de clozapine et olanzapine sont diminuées chez les fumeurs et majorées après l'arrêt du tabac durant 3 jours. L'alcool est un inducteur enzymatique. Le jus de pamplemousse est un puissant inhibiteur du CYP 3A4. Le millepertuis en tisane est, par contre, un puissant inducteur du CYP 3A4.

Les traitements annexes (antiépileptiques, antidépresseurs,...) avec le risque d'interactions médicamenteuses. La présence d'une médication concomitante qui est un inducteur enzymatique du cytochrome concerné va entraîner une diminution de la concentration plasmatique de l'antipsychotique et donc, un risque d'échec thérapeutique. Par contre, en présence d'une médication concomitante inhibitrice du cytochrome concerné, les taux plasmatiques de l'antipsychotique en présence seront augmentés et le risque de voir apparaître des effets indésirables exacerbés sera de mise (2).

Le **Tableau II** reprend, pour les divers cytochromes impliqués, les potentiels inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.

ENZYMES IMPLIQUÉS DANS LA MÉTABOLISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES

Voici, à titre illustratif, quels enzymes sont surtout ou moins impliqués dans la métabolisation de certains antipsychotiques (3) (**Tableau III**).

INTÉRÊT DU RATIO MÉTABOLIQUE

Dans une étude publiée en 2014, Mannheimer et coll. (4) proposent d'utiliser le ratio métabolique de la rispéridone afin de déterminer le phénotype individuel du CYT 2D6 chez les patients schizophrènes. Le ratio métabolique, dans ce cas, est le rapport entre le dosage plasmatique de la rispéridone sur le dosage plasmatique de son métabolite actif, 9-OH-rispéridone.

Cette étude a montré que :

- un ratio > 1 prédisait l'existence d'un génotype de métaboliseur lent;

- un ratio < 1 prédisait l'existence d'un génotype de métaboliseur ultra-rapide.

Par conséquent, selon ces auteurs, le calcul du ratio métabolique est un reflet fidèle du phénotype de ce cytochrome, ce qui permet de faire l'économie d'un génotypage de celui-ci.

Depuis lors, le ratio métabolique a pu être calculé pour de nombreux autres antipsychotiques. Attention toutefois, Hiemke et coll., dans leur article de 2018 (2), présentent le ratio inverse, c'est-à-dire la concentration du métabolite actif sur celle de l'antipsychotique de base (**Tableau IV**).

Tableau II. Liste non exhaustive des inducteurs et inhibiteurs

		CYP 3A4	CYP 2C19	CYP 1A2	CYP 2D6
Inducteurs	Antépileptiques	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne		Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	
	Antibiotiques	Rifabutine Rifampicine	Rifampicine	Rifampicine	
	Autres	Bosentan Efavirenz Modafinil Oxybutinine Primidone		Tabac	
Inhibiteurs	Cardiotropes	Diltiazem Amiodarone Vérapamil			Amiodarone Quinidine
	Psychotropes		Fluoxétine Fluvoxamine Moclobémide	Fluvoxamine Pérazine	Paroxétine Bupropion Duloxétine Fluoxétine Moclobémide Lévoméprazamine Melperone
	Antibiotiques	Ciprofloxacine Clarithromycine Erythromycine Téthromycine		Ciprofloxacine Enoxacine	
	Antiviraux	Amprénavir Atazanavir Bocéprévir Saqinavir Fosamprenavir Télaprévir Indinavir Nelfinavir Ritonavir			
	Antifongiques	Voriconazole Itraconazole Kétoconazole Fluconazole Posaconazole			
	Autres	Aprépitant Cimétidine Crizotinib Jus de pamplemousse	Esoméprazole Oméprazole Ticlopidine	Zileuton Cimétidine Phénylpropanolamine	Cimétidine

Tableau III. Enzymes impliqués dans la métabolisation de quelques antipsychotiques

Antipsychotique	CYP 2D6	CYP 3A4	CYP 1A2	CYP 2C19
Seconde génération	Aripiprazole	++	++	
	Clozapine		+	++
	Olanzapine	+		++
	Palipéridone		+	
	Quétiapine	+	++	
	Rispéridone	++	+	
Première génération	Chlorpromazine	+		+
	Halopéridol	++	++	
	Perphénazine	++	+	+
	Zuclopentixol	++		

++ métaboliseur primaire; + métaboliseur secondaire

Tableau IV. Ratio métabolique de divers antipsychotiques

Antipsychotique	Métabolite	Ratio Métabolite/Antipsychotique	Cytochromes impliqués
Aripiprazole	Déhydroaripiprazole	0,3 – 0,5	CYP 2D6 – CYP 3A4
Clozapine	N-desméthyl-clozapine	0,45 – 0,79	CYP 1A2 – CYP 2C19
Halopéridol	Halopéridol réduit	0,14 – 0,42	CYP 2D6
Olanzapine	N-desméthyl-olanzapine	0,1 – 0,3	CYP 1A2
Quetiapine	N-désalkylquetiapine	0,54 – 3,10	CYP 3A4
Rispéridone	9-OH-rispéridone	3,6 – 22,7	CYP 2D6

INTÉRÊT DU DOSAGE PLASMATIQUE

Dans une étude récente, Lopez et coll. (5) ont mesuré le dosage des taux plasmatiques des patients arrivés aux urgences pour des décompensations psychotiques. Plus de 65 % des patients ne bénéficiaient pas d'un traitement à dose efficace, ce qui était certainement en cause dans leur arrivée aux urgences. Plus préoccupant encore, moins de 50 % des patients considérés comme observants avaient des taux plasmatiques thérapeutiques ! Les auteurs de cette étude interrogent la problématique de l'interprétation si les décisions thérapeutiques prises se basent sur l'observance présumée du patient :

- si le patient est considéré comme étant non observant : on pourrait prendre la décision de continuer le même traitement en renforçant les mesures éducatives d'observance thérapeutique. Or, pour un quart de ces patients, les taux plasmatiques étaient pourtant bons (il s'agissait d'une vraie résistance au traitement et il aurait mieux valu changer de traitement);

- si le patient est considéré comme étant observant : on pourrait prendre la décision de changer d'antipsychotique. Et ce, sans percevoir que pour un tiers de ces patients, les taux plasmatiques sont insuffisants. C'est l'observance qui est en cause ou, si ce n'est pas le cas, une anomalie du métabolisme (métaboliseur ultrarapide ?).

Si, par contre, les décisions thérapeutiques se basent sur le dosage des taux plasmatiques, cela a plus de sens :

- si le taux plasmatique est correct : il s'agit d'une VRAIE résistance. L'option thérapeutique sera donc de changer de traitement et la question de l'observance passe au second plan;

- si le taux plasmatique n'est pas correct : alors il peut s'agir d'un problème d'observance ? ou de métaboliseur rapide ? ou de dose adminis-

trée insuffisante ? Et la décision pourrait être d'augmenter la posologie ou de renforcer les actions éducatives pour l'observance ou encore d'opter pour un traitement antipsychotique sous forme retard ?

Dans une autre étude, McCutcheon et coll. (6) se sont intéressés aux patients étiquetés résistants au traitement antipsychotique, non traités par clozapine ou antipsychotique retard. Un tiers des patients présentaient des taux plasmatiques infra-thérapeutiques d'antipsychotiques. Il s'agissait, dans ce cas, d'une pseudo-résistance : problème d'observance ? ou de posologie ? Par contre, deux tiers des patients avaient des taux plasmatiques corrects. Il s'agissait, dans ce cas, de vraie résistance, ce qui devrait faire envisager un switch d'antipsychotique. Selon les auteurs, la réalisation des dosages plasmatiques permet d'orienter les décisions thérapeutiques pour plus de 6 patients sur 10.

INDICATIONS DU DOSAGE PLASMATIQUE

Plusieurs ouvrages (3, 7) recommandent les dosages plasmatiques dans les situations suivantes :

- mauvaise observance;
- traitements pour lesquels le dosage est recommandé pour des raisons de sécurité (ex : lithium);
- intervalle thérapeutique serré;
- rapport dose/concentration non linéaire;
- faible réponse thérapeutique malgré les doses recommandées;
- effets secondaires indésirables sans surdosage avéré;
- interactions médicamenteuses suspectées;
- prévention dans le traitement au long cours;
- métabolisme enzymatique particulier connu;
- métabolisme enzymatique altéré par une pathologie hépatique ou rénale

- inefficacité malgré un traitement bien observé;
- adolescents et sujets âgés (> 65 ans);
- indication d'un suivi médico-légal;
- problème apparu après switch thérapeutique pour une forme générique;
- patient souffrant d'une pathologie inflammatoire chronique;
- programme de pharmacovigilance;
- patient présentant une particularité ethnique;
- après chirurgie bariatrique;
- patient obèse ou très maigre.

Selon Baumann et coll. (7), le dosage plasmatique des antipsychotiques est :

- **fortement recommandé** : (intervalle thérapeutique de référence établi par plusieurs études) pour la clozapine, l'halopéridol et l'olanzapine;
- **recommandé** : (intervalle thérapeutique indicatif : il est établi par au moins une étude prospective qu'une bonne réponse thérapeutique est probable aux concentrations plasmatiques recommandées ainsi que des rapports sur des intoxications en présence de taux plasmatiques excessifs) pour la rispéridone;

- **utile** : (des études rétrospectives et des études de cas suggèrent qu'une réponse thérapeutique favorable est probable, si les taux plasmatiques recommandés sont respectés) pour l'amisulpride et la quetiapine.

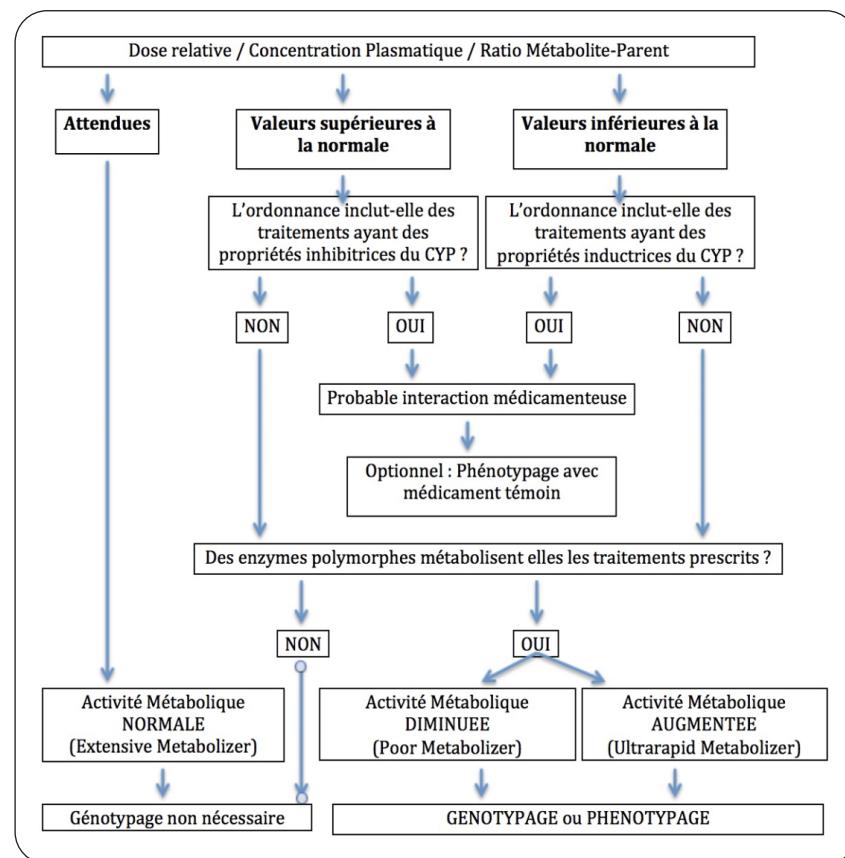
ARBRE DÉCISIONNEL

D'après Hiemke et coll. (3) (Figure 1), lorsque le résultat du dosage plasmatique est trop élevé ou, à l'inverse, trop bas, il convient d'abord de considérer la présence d'interactions médicamenteuses à l'origine de ce résultat.

Si cela n'est pas le cas, il faut penser à l'existence d'un polymorphisme de métabolisation particulier (métaboliseur lent en cas de surdosage ? métaboliseur ultra-rapide en cas de sous-dosage ?).

Un génotypage ou phénotypage pourra alors le confirmer.

Figure 1. Organigramme décisionnel adapté de Hiemke et coll (3)



MONITORING THÉRAPEUTIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES À EFFET RETARD

Une étude (8) s'est intéressée au dosage plasmatique chez des patients stabilisés et traités avec des antipsychotiques à action retard juste avant leur injection et 8 jours après celle-ci. Les résultats sont interpellants :

- juste avant l'injection : 60 % des cas étaient en dessous de l'index thérapeutique de référence;
- 8 jours après l'injection : 24 % des cas étaient déjà en dessous de l'index thérapeutique de référence.

Cette étude tend donc à confirmer que, même en cas d'administration d'antipsychotiques à effet retard, le monitoring thérapeutique a du sens. Remarquons toutefois que, dans cette étude, beaucoup de patients étaient traités par des neuroleptiques retard de première génération (une majorité recevant du flupentixol décanoate).

Une autre étude plus encourageante (9), concernait le dosage plasmatique chez 407 patients traités au palmitate de palipéridone à 4 jours, 8 jours, 15 jours, 22 jours et 36 jours après l'injection. Cette fois, seulement 2 % environ des patients étaient en dehors de la fourchette thérapeutique de référence. Cela semble confirmer le fait que la technologie des antipsychotiques retard de nouvelle génération sous forme de suspension aqueuse (micro- ou nanoparticules) est moins sensible aux (bonnes) conditions d'administration que les neuroleptiques retard de première génération (estérifications sur des longues chaînes suivies de dissolution dans des huiles végétales).

ASPECTS PRATIQUES

- **Comment ?** Effectuer le prélèvement sur tube sec ou hépariné (mais sans gel).

- **Quand ?** Après 5 demi-vies suivant le début du traitement ou adaptation de dose (la majorité des psychotropes ont une demi-vie entre 12h et 26h). Prélèvement 12 à 16h après la dernière prise du médicament (ou 24h après si prise unique par jour). Si traitement par antipsychotique retard : faire la prise de sang juste avant la prochaine injection.

- Si possible, utiliser le même **laboratoire de référence** (en particulier si «retest»). Plaident en faveur d'une observance variable, des résultats plasmatiques qui sont variables lors de test-retest.

- **Coût** : dosage d'un antipsychotique : 55,42 euros totalement remboursés si suspicion d'intoxication.

- **Génotypage CYP 2C19** : 174,62 € (ticket modérateur : 8,68 € sans régime préférentiel et 0,00 € avec régime préférentiel).

- **Génotypage CYP 2D6** : 402,08 € (ticket modérateur : 8,68 € sans régime préférentiel et 0,00 € avec régime préférentiel).

EXEMPLE CLINIQUE ILLUSTRATIF

Monsieur M, 51 ans, est hospitalisé. Il présente un épisode psychotique aigu d'une schizophrénie paranoïde bien connue. Il fume 10 cigarettes par jour. Il est traité par olanzapine : il a d'abord reçu 10 mg/jour pendant 2 semaines majoré à 20 mg/jour il y a 3 semaines. Il prend également du lorméthazépam 2 mg le soir et de la sertraline 50 mg/jour. Ce traitement est parfaitement bien toléré. Etant donné le peu d'amélioration clinique avec ce schéma thérapeutique, un monitoring plasmatique est demandé.

Le résultat du dosage plasmatique montre :

- olanzapine à 14 ng/mL;
- N-desméthylolanzapine à 10 ng/mL.

Commentaire : l'indication de monitoring plasmatique est justifiée en raison de l'efficacité réduite du traitement administré. Le moment choisi pour le prélèvement est correct car la demi-vie de l'olanzapine est de 30 h à 60 h. L'état d'équilibre (steady-state) est donc atteint à 5 x la demi-vie, soit 5 x 30 h à 60 h = 150 h à 300 h, soit 6,25 jours à 12,5 jours. Or, le dernier changement de dose a eu lieu il y a 3 semaines. On était donc bien à l'état d'équilibre lorsque le prélèvement a été réalisé.

Le cytochrome de métabolisation essentiel pour l'olanzapine est le CYP 1A2. L'article de Hiemke et coll. (3) nous indique que l'intervalle thérapeutique pour l'olanzapine est compris entre 20-80 ng/mL. Or, le résultat dans notre cas est de 14 ng/mL, soit une valeur en-dessous de l'intervalle thérapeutique.

Est-ce que le dosage d'olanzapine est en accord avec la dose prescrite ? Non, car à 20 mg d'olanzapine, l'article de Hiemke et coll. (3) nous indique qu'on devrait avoir un taux plasmatique de 20 x le «dose related concentration factors» (DRF) qui est de 1,85 pour l'olanzapine. Soit 20 x 1,85 = 37 ng/mL. Nous sommes donc bien en-dessous de la dose plasmatique prescrite lorsque l'on prescrit 20 mg d'olanzapine puisqu'ici, le dosage plasmatique indique 14 ng/mL.

Le ratio métabolique est-il normal ? Non, car l'article de Hiemke et coll. (3) nous indique que le ratio métabolique pour l'olanzapine est compris entre 0,1 et 0,3. Or, nous mesurons un ratio métabolique de N-desméthylolanzapine/ olanzapine = 10/14 = 0,71. Nous sommes donc avec un ratio métabolique bien supérieur à celui attendu. Cela plaide pour l'existence d'un métaboliseur ultra-rapide qui accumule la N-desméthylolanzapine et élimine rapidement l'olanzapine.

Si nous suivons l'organigramme de Hiemke et coll. (Figure 1), est-ce que ce résultat peut découler d'une interaction médicamenteuse ? Non, car le lormétabépam et la sertraline ne sont ni inducteurs ni inhibiteurs du CYP 1A2. Par contre, Monsieur M est fumeur et le tabac est bien un inducteur du CYP 1A2. Cette interférence pourrait donc jouer un certain rôle.

Le génotypage du CYP 1A2 montrera également que Monsieur M est bien un métaboliseur ultra-rapide pour le CYP 1A2.

Nous sommes donc en présence d'une pseudo-résistance au traitement. La décision pourrait être d'augmenter la dose d'olanzapine à 30 ou 40 mg ou de switcher vers un antipsychotique qui n'est pas métabolisé par le CYP 1A2 comme la rispéridone, la palipéridone, l'aripiprazole (antipsychotiques pour lesquels d'autres cytochromes interviennent, les CYP 2D6 et CYP 3A4) (2).

CONCLUSION

Le dosage plasmatique des antipsychotiques est une technique encore largement sous-exploitée en pratique clinique quotidienne. Pourtant, son utilité n'est plus à démontrer. Que ce soit pour une raison d'effets secondaires inattendus en fonction de la dose d'antipsychotique administrée ou de manque d'efficacité, le dosage plasmatique permet d'orienter le clinicien vers la bonne option thérapeutique à prendre. Trop souvent encore, le clinicien se fie à son flair et à ses croyances sur la supposée observance thérapeutique du patient. Cette analyse est peu onéreuse et peut rapporter gros. Cela coûte bien moins cher que des journées d'hospitalisation pour manque d'efficacité thérapeutique ou pour effets toxiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:8-19.
2. Scheen AJ. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège* 2006;61:471-82.
3. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9-62.
4. Mannheimer B, Holm J, Koukel L et al. Risperidone metabolic ratio as a biomarker of individual CYP2D6 genotype in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:695-9.
5. Lopez LV, Shaikh A, Merson J, et al. Accuracy of clinician assessments of medication status in the emergency setting: a comparison of clinician assessment of antipsychotic usage and plasma level determination. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:310-4.
6. McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:39-46.
7. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al. Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques : recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM. *Rev Med Suisse* 2006;2:1413-6.
8. Hyza M, Silhan P, Ceskova E et al. Plasma levels of long-acting injectable antipsychotics in outpatient care: a retrospective analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:1069-75.
9. Samtani MN, Nuamah I, Gopal S et al. Expansion of guidance for the day 8 initiation dose of paliperidone palmitate to avoid a missed dose. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:721-30.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Constant E, ULiège, UCLouvain, Belgique.

Email : Eric.constant@cnnd.be