



139. Mécanismes d'action du blocage des récepteurs dopaminergiques

Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 postsynaptiques au niveau de la voie mésolimbique induit également :

- au niveau mésocortical, un renforcement des symptômes négatifs de la schizophrénie ;
- au niveau nigrostrié, un syndrome extrapyramidal ;
- au niveau tubéro-infundibulaire, une hyperprolactinémie.

Ainsi, le blocage dopaminergique est à l'origine d'une partie des effets indésirables des **neuroleptiques classiques** (1^{re} génération) :

- un syndrome parkinsonien ou extrapyramidal, caractérisé par de l'akinésie, des tremblements, de l'hypertonie, des crises oculogyres (fixité du regard, yeux au plafond, douleur, angoisse), une protrusion linguale, des dyskinésies précoces ou tardives, de l'akathisie (syndrome des jambes sans repos) ;
- des effets endocriniens : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.

Le blocage d'autres récepteurs (variable d'un médicament à l'autre) explique la survenue d'autres effets indésirables :

- blocage des récepteurs H1 à l'histamine : somnolence, prise de poids ;
- blocage des récepteurs alpha-1 adrénergiques : hypotension artérielle orthostatique, vertige, somnolence ;
- blocage des récepteurs cholinergiques : effets périphériques de type atropinique (bouche sèche, constipation, tachycardie, tension oculaire, rétention urinaire) et effets centraux (troubles de la mémoire, confusion) ;
- blocage des récepteurs sérotoninergiques : prise de poids.

Les neuroleptiques ou **antipsychotiques atypiques** (2^e génération) se caractérisent par leur effet antagoniste mixte sur les récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT2. Les voies sérotoninergiques opérant un contrôle négatif sur les neurones dopaminergiques, le blocage des récepteurs 5-HT2 induit donc une libération de dopamine.

La résultante entre l'effet 5-HT2 (favorisant la transmission dopaminergique) et l'effet D2 (bloquant la transmission dopaminergique) dépend

de l'importance de l'influence inhibitrice sérotoninergique sur les diverses voies dopaminergiques :

- dans la voie mésolimbique, l'effet 5-HT₂ est faible. La résultante est le blocage D₂, favorable à la réduction des symptômes positifs ;
- pour les trois autres voies, l'effet 5-HT₂ puissant explique la stimulation de la transmission dopaminergique, favorable au traitement des symptômes négatifs et à la prévention des effets indésirables observés avec les neuroleptiques classiques.

Les antipsychotiques atypiques sont aussi efficaces que les neuroleptiques de 1^{re} génération sur les signes positifs, semblent plus efficaces sur les signes négatifs et améliorent la cognition. Ils présentent peu d'effets neurologiques graves et sévères comme les dyskinésies tardives.