Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

–

L'INSENSIBILITÉ CONGÉNITALE À LA DOULEUR : PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE

Présenté par
Maud Fischer

Soutenu le 05/09/2025 devant le jury constitué de

Rachel Matz-Westphal, Présidente

Véronique Bruban, Directrice de thèse

Nelly Etienne-Selloum, Membre du jury

Claire Gavériaux-Ruff, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

Mise à jour juin 2025

Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET
	Béatrice HEURTAULT
	Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Hélène MANGANO-GOETT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingéniérie pharmaceutique

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Pierre	COLIAT	Pharmacie clinique
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie
Damien	REITA	Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS :

A mes parents, qui grâce à leur soutien infaillible, leurs encouragements et très souvent leur réconfort m'ont permis d'avancer dans mon parcours et de surmonter les obstacles. Je suis infiniment reconnaissante d'avoir des parents tels que vous ; un père toujours de bon conseil et prêt à résoudre tous les problèmes et une mère si compréhensive et à l'écoute des moindres maux. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait et faites pour moi au quotidien. Vous m'avez toujours dit que les étoiles s'aligneraient un jour. J'espère vous rendre fière.

A ma sœur, Amélie, ma confidente et protectrice. En qualité de grande sœur, tu as réussi haut la main ta mission principale qui était de « montrer l'exemple ». Depuis notre tendre enfance tu as toujours été un modèle pour moi. Ton parcours et ta réussite ont été des sources de motivation. Tes encouragements et ton habitude à toujours me pousser vers le haut m'ont grandement aidée dans la vie. Merci d'être la sœur que tu es.
Merci également à Xavier pour ses encouragements et son impatience à me voir soutenir.

A Baptiste, et à son soutien indéfectible. Merci de me donner confiance en moi et de ne jamais douter de mes capacités. Merci d'avoir supporté mes coups de stress, mes moments de déprime, mes doutes et de toujours être présent pour me remonter le moral et me dire que « tout ira bien ». Tu es mon réconfort.

A toute ma famille, aux Romand ou devrais-je dire aux « Romains » ainsi qu'à la famille de Baptiste. Merci pour votre bienveillance et votre soutien à chaque étape de mon parcours.

A mes copines pharmaciennes, celles qui le sont déjà, Victoria, Sophie, Anaïs et celles qui vont bientôt l'être, Chloé, Claire et Lucile. Mes études à vos côtés feront partie de mes souvenirs les plus chers. Notre entraide et notre solidarité pendant ces 6 années nous ont permis d'avancer ensemble. Ces études n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A mes copines et copains « d'appartathon », Jade, Camille, Claire, Jean-Baptiste, Jean, Lucas, Nicolas, Charlou, Hugo, Raphaël et Léo. Ainsi qu'à Caroline et à Laura. Merci à chacun d'entre vous d'être présent, encourageant et inspirant depuis de longues années maintenant.

A toute l'équipe RCPG douleur et inflammation, merci de m'avoir inspiré le sujet de cette thèse et d'avoir éveillé mon intérêt pour une problématique essentielle de santé publique : la douleur.

A Mme Bruban, directrice de cette thèse. Merci de m'avoir aiguillé dans l'écriture et d'avoir donné de votre temps pour la relecture et la correction du manuscrit.

Je remercie les membres du jury, Mme Matz-Westphal, Mme Etienne-Selloum et Mme Gavériaux-Ruff, pour l'intérêt porté à mon travail et le temps consacré à son évaluation.

TABLE DES MATIÈRES :

ABRÉVIATIONS **5**

LISTE DES FIGURES **7**

1. INTRODUCTION **8**

1.1 DEFINITION DE LA DOULEUR **8**
1.2 NEUROPHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR : MECANISMES MOLECULAIRES ET CELLULAIRES **10**
1.2.1 DETECTION DE L'INFORMATION NOCICEPTIVE 10
1.2.2 TRANSMISSION DE L'INFORMATION NOCICEPTIVE DE LA PERIPHERIE AU SYSTEME NERVEUX CENTRAL 12
1.2.3 MODULATION DE L'INFORMATION NOCICEPTIVE 14
1.3 TRAITEMENTS ACTUELS DES DOULEURS **16**
1.3.1 ÉVALUATION DE LA DOULEUR EN CLINIQUE 16
1.3.2 LES TRAITEMENTS ANTALGIQUES 16
1.3.3 LES TRAITEMENTS ADJUVANTS 21
1.3.4 LES TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX ALTERNATIFS 21

2. L'INSENSIBILITE CONGENITALE A LA DOULEUR **22**

2.1 DEFINITION DE LA MALADIE **22**
2.2 GENOTYPES ET PHENOTYPES ASSOCIES A L'INSENSIBILITE CONGENITALE A LA DOULEUR **23**
2.2.1 LA HSAN OU L'ABSENCE DE DEVELOPPEMENT DES NOCICEPTEURS : ROLES DES GENES NTRK1, NGF, PRDM12, ELP1, FAM134B, CLTCL1 23
2.2.2 NOCICEPTEURS NON FONCTIONNELS : ROLE DES GENES SCN9A, SCN11A ET ZFHX2 30
2.3 SYMPTOME ET COMPLICATIONS **31**
2.4 DIAGNOSTIC ET STRATEGIE D'IDENTIFICATION DES GENES EN CAUSE **35**
2.5 MODES DE TRANSMISSION ET EVALUATION DES RISQUES DE TRANSMISSION A LA DESCENDANCE 37

3. PRISE EN CHARGE DE L'INSENSIBILITE CONGENITALE A LA DOULEUR **40**

3.1 PRISE EN CHARGE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES **40**
3.2 PREVENTION ET EVICTION DES BLESSURES **41**
3.3 AVANCEES DANS LA RECHERCHE DE TRAITEMENTS **42**
3.3.1 BLOCAGE DES RECEPTEURS OPIOÏDES POUR RETABLIR LA PERCEPTION DE LA DOULEUR CHEZ LES PATIENTS CIP-SCN9A 42
3.3.2 AUGMENTATION DU TAUX D'EXPRESSION DE PROTEINE ELP1 FONCTIONNELLE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE DYSAUTONOMIE FAMILIALE 44
3.3.3 UTILISATION DES THERAPIES GENIQUES 45

4. CONCLUSION **48**

BIBLIOGRAPHIE **50**

ABRÉVIATIONS :

ACC : anterior cingulate cortex

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AM404 : N-arachidonoylphenolamine

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

CB1 : récepteur cannabinoïde 1

CeA : central nucleus of the amygdala

CIP : insensibilité congénitale à la douleur

CLTCL1 : clathrin heavy chain like 1

COX : cyclooxygenase

CGRP : calcitonin gene related peptide

DRG : dorsal root ganglia

ELP1 : elongator acetyltransferase complex subunit 1

EVA : échelle visuelle analogique

FAAH : fatty acid amide hydrolase

FAM134B : family with sequence similarity 134 member B

GRK : G protein-coupled receptor kinase

HSAN : hereditary sensory and autonomic neuropathy

IASP : international association for the study of pain

IPSC : induced pluripotent stem cells

KO : knock-out

LC : locus coeruleus

NGF : nerve growth factor

NTRK1 : neurotrophic receptor tyrosine kinase 1

PAG : periaqueductal gray

PCR : polymerase chain reaction

PFC : prefrontal cortex

PI3K : phosphoinositide-3-kinase

PLCγ : phospholipase C gamma

PPSE : potentiel postsynaptique excitateur

PRDM12 : PR/SET domain 12

RE : réticulum endoplasmique

RE-phagie : autophagie sélective du réticulum endoplasmique

RETREG1 : reticulophagy regulator 1

RVM : rostral ventromedial medulla

S1 : cortex somatosensoriel primaire

SCN9A : sodium voltage-gated channel alpha subunit 9

SCN11A : sodium voltage-gated channel alpha subunit 11

TENS : transcutaneous electrical nerve stimulation

TrkA : tropomyosin receptor kinase A

TRPA1 : transient receptor potential cation channel subfamily A member 1

TRPM8 : transient receptor potential cation channel subfamily melastin member 8

TRPV1 : transient receptor potential vanilloid type 1

ZFHX2 : zinc finger homeobox 2

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX :

TABLEAU 1 : CLASSIFICATIONS TEMPORELLE ET PHYSIOLOGIQUE DES DOULEURS 9

FIGURE 1 : LES DIFFERENTES FIBRES AFFERENTES PRIMAIRES 11
FIGURE 2 : TRANSMISSION DE L'INFORMATION DOULOUREUSE. 13
FIGURE 3 : SCHEMA DE LA « THEORIE DU PORTILLON » SELON MELZACK ET WALL 14
FIGURE 4 : LES CONTROLES INHIBITEURS DESCENDANTS DE LA DOULEUR 15
FIGURE 5 : MECANISME D'ACTION DU PARACETAMOL 17
FIGURE 6 : SITE D'ACTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS 18
FIGURE 7 : SIGNALISATION DES RECEPTEURS OPIOÏDES ET PHENOMENE DE DESENSIBILISATION 20
FIGURE 8 : STRUCTURE ET SIGNALISATION DU RECEPTEUR TRKA 24
FIGURE 9 : SCHEMA DES CONSEQUENCES DES MUTATIONS DANS LE GENE PRDM12 27
FIGURE 10 : MECANISME DE LA RE-PHAGIE ET IMPLICATION DE FAM134B 28
FIGURE 11 : PHOTOS D'AUTOMULATION DES DOIGTS (A) ET DE LA BOUCHE (B) CHEZ UN ENFANT ATTEINT DE CIP 32
FIGURE 12 : PHOTO D'UN PIED ENFLE DU A UNE ARTHROPATHIE DE CHARCOT AU NIVEAU DE LA CHEVILLE CHEZ UNE ENFANT CIP DE 5 ANS 33
FIGURE 13 : PHOTO D'UN ŒIL D'UN PATIENT CIP MONTRANT UNE OPACITE CORNEENNE CENTRALE DANS L'ŒIL GAUCHE 33
FIGURE 14 : APPLICATION D'UN STIMULUS DOULOUREUX SUR LE DOIGTS D'UN PATIENT AVEC LA METHODE DU STYLO 36
FIGURE 15 : SCHEMA DE LA TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE. 38
FIGURE 16 : SCHEMA DE LA TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE 39
FIGURE 17 : LES DEFICITS SENSORIELS THERMIQUE (A) ET MECANIQUE (B) SONT INVERSES PAR LA NALOXONE CHEZ LES SOURIS KO NAV 1.7 43
FIGURE 18 : LA NALOXONE INVERSE L'ANALGESIE ASSOCIEE AU PHENOTYPE CIP CHEZ UN PATIENT CIP-SCN9A (A) COMPARE A DES INDIVIDUS SAINS (B). 43
FIGURE 19 : EFFET DE LA NALOXONE SUR LA PERCEPTION DOULOUREUSE DE DEUX PATIENTS CIP-SCN9A COMPARE A DES INDIVIDUS SAINS 44
FIGURE 20 : THERAPIE GENIQUE PAR LA TECHNIQUE DES IPSCS 46
FIGURE 21 : SCHEMA DE LA TECHNOLOGIE CRISPR-CAS9 ET DE LA REPARATION DE L'ADN 47

1. Introduction

1.1 Définition de la douleur

La douleur est définie par l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) en 2020 comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle » [1]. Cette définition a été modifiée par rapport à la première version datant de 1979 pour ajouter le terme « ressemblant ». En effet, la douleur est subjective, elle ne préjuge ni de la cause, ni du mécanisme, ni de la durée, elle est propre à chacun. La notion de subjectivité est très importante puisque la douleur peut être ressentie de manière différente selon les individus mais également chez une même personne selon l'environnement et le contexte. La douleur est un processus complexe qui met en jeu 4 composantes [2]. La première est la composante sensorielle, aussi appelée nociceptive. Elle correspond au décodage du message douloureux en termes de caractéristiques telles que sa nature, sa localisation, son intensité et son évolution dans le temps. La composante affective ou émotionnelle désigne le ressenti accompagnant l'expérience douloureuse et dépend de l'intensité de la douleur, des expériences antérieures, du contexte, de la cause et de l'espoir de guérison de l'individu. La composante comportementale est le mode d'expression en réaction à la douleur, elle peut être verbale ou non, consciente ou non comme la plainte, le gémissement ou encore la posture. Elle a pour fonction la communication avec l'entourage. Enfin, la composante cognitive correspond à la modulation de la perception de la douleur par la signification qui lui est accordée par le sujet affecté. Elle dépend de l'éducation, de la culture, du contexte familial, social et environnemental de la personne.

La douleur peut être divisée en deux catégories. La douleur aiguë est décrite comme étant une douleur vive, immédiate et brève [3]. Cette douleur est utile sur le plan fonctionnel car elle constitue alors un signal d'alerte visant à préserver l'intégrité de l'organisme, par exemple en lui indiquant la présence d'une situation délétère ou anormale, qu'elle soit externe ou interne, ou à favorisant la guérison. En comparaison, la douleur chronique est, quant à elle, continue, récurrente, et qualifiée de pathologique car elle ne présente aucun intérêt physiologique. On parle alors de syndrome multidimensionnel dépourvu d'effet bénéfique pour l'organisme. Une douleur sera considérée comme chronique lorsqu'elle dure plus de trois mois alors que les causes à l'origine de la douleur initiale ont été traitées et ont disparu [3]. Les douleurs se classifient selon les mécanismes physiopathologiques impliqués. L'IASP définit la douleur nociceptive comme « résultant d'une lésion réelle ou d'une menace de lésion d'un tissu non nerveux et due à l'activation des nocicepteurs […] Le terme est utilisé pour décrire la douleur survenant dans un système nerveux somatosensoriel fonctionnant normalement, par opposition à la fonction anormale observée dans la douleur neuropathique », c'est la douleur que l'on ressent le plus fréquemment lors de diverses blessures (entorse, brûlure…) [4]. La douleur neuropathique est définie par l'IASP en 2008 comme « une douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système

somatosensoriel » [5]. Les étiologies de cette douleur peuvent être infectieuses (le zona par le virus varicelle-zona ou la maladie de Lyme causée par une bactérie de type *Borrelia burgdorferi*, par exemple), endocriniennes (diabète), traumatiques ou encore iatrogènes [6]. La douleur nociplastique, quant à elle, résulte d'une altération de la nociception, entrainant une perception de douleur malgré l'absence de lésions tissulaires, de maladies ou de lésions du système nerveux somatosensoriel [7]. La survenue et la cause de cette douleur sont souvent indéterminées mais elle peut apparaître à la suite d'un choc physique ou psychologique et impliquer des phénomènes de sensibilisation centrale, c'est-à-dire une augmentation de la réactivité des neurones du système nerveux central. La fibromyalgie ou les céphalées, par exemple, sont des douleurs nociplastiques. Les différents types de douleurs sont résumés dans le **Tableau 1**.

	Type	**Description**	**Exemples**
Classification temporelle	Douleur aiguë	• Brève • Immédiate • Signal d'alarme	Entorse, brûlure, fracture…
	Douleur chronique	• Persistante • Dure depuis plus de 3 mois • Aucun effet bénéfique	Douleurs articulaires, migraine…
Classification physiologique	Douleur nociceptive	• Provoquée par une lésion tissulaire • Due à l'activation des nocicepteurs	Fracture, arthrose, douleur post-opératoire…
	Douleur neuropathique	• Lésion ou dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique	Zona, neuropathie diabétique…
	Douleur nociplastique	• Perception de la douleur malgré l'absence de lésion tissulaire ou de maladie ou lésion du système nerveux	Migraine, fibromyalgie…

Tableau 1 : Classifications temporelle et physiologique des douleurs.

En 2018, il a été rapporté que près de 30% de la population française souffrait de douleurs chroniques soit 20 millions de personnes adultes [8]. Cette prévalence augmente avec l'âge, touchant près de 50% des personnes âgées ayant plus de 75 ans [9]. Les femmes sont majoritairement concernées, avec 35%, toutes catégories d'âge confondues comparé à 28% pour les hommes [10].

La douleur a, avant tout, un rôle de protection physiologique permettant d'alerter le cerveau face à des dangers susceptibles de menacer l'intégrité de l'organisme [3]. Ce signal d'alarme est donc essentiel pour la survie et le bien-être des êtres-vivants. Il passe par un processus neurophysiologique appelé nociception qui permet de détecter les stimuli délétères, externes ou internes, et de transmettre les

informations par un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques.

1.2 Neurophysiologie de la douleur : mécanismes moléculaires et cellulaires

1.2.1 Détection de l'information nociceptive

La nociception implique l'activation des neurones sensoriels primaires aussi appelés nocicepteurs localisés sur toute la surface du corps mais également localisés dans les muscles, les tendons, les articulations et les viscères. Le corps cellulaire de ces neurones se trouve dans le ganglion des racines dorsales (DRG) de la moelle épinière pour le corps et dans le ganglion trigéminal pour le visage. Ils possèdent une morphologie unique appelée pseudo-unipolaire car leur prolongement périphérique, vers les organes ou les tissus, et leur prolongement central, projetant dans la corne dorsale de la moelle épinière, émanent d'un même pédoncule axonal. Le prolongement axonal périphérique est doté de terminaisons libres, c'est-à-dire d'extrémités dendritiques non encapsulées [11]. On distingue 2 types de nocicepteurs. Les fibres Aδ ont une gaine de myéline, un diamètre de taille moyenne compris entre 2 et 14 µm et transmettent une douleur aiguë et localisée de type piqûre aussi appelée douleur primaire ou douleur rapide. Ces nocicepteurs se divisent en deux classes, le type I répond à des stimuli chimiques et mécaniques mais a un seuil d'activation à la chaleur élevé, tandis que le type II a un seuil d'activation thermique faible mais un seuil d'activation mécanique élevé. Les fibres Aδ libèrent principalement du glutamate. Les fibres C ont un diamètre plus petit, compris entre 0,2 et 3 µm et ne sont pas myélinisées, ainsi elles ont une vitesse de conduction plus lente (0,3-1,2m/s pour les fibres C comparé à 5-30m/s pour les fibres Aδ). Elles sont à l'origine d'une douleur plus lente et diffuse, de type brûlure, appelée douleur secondaire ou douleur retardée [11]. Ces fibres C se divisent en une sous-population peptidergique et une deuxième sous-population non peptidergique [12]. Les nocicepteurs C peptidergiques libèrent en plus du glutamate des neuropeptides tels que le neuropeptide de la douleur, la substance P ou neurokinine-1, ainsi que le peptide lié au gène de la calcitonine ou calcitonin gene-related peptide (CGRP) et expriment, le récepteur tropomyosine kinase A (TRKA), principalement au niveau des terminaisons neuronales, activé par le facteur de croissance nerveuse ou nerve growth factor (NGF). Tandis que les fibres C non peptidergiques ne libèrent que du glutamate, et expriment, entre-autres, le récepteur P2X3, qui est un canal ionique activé par l'ATP extracellulaire. Les neurones Aδ et C se distinguent des fibres de gros diamètre et myélinisées Aα et Aβ qui détectent des stimuli non nociceptifs [11]. Les caractéristiques des différentes fibres nerveuses afférentes primaires sont résumées dans la **Figure 1**.

Figure 1 : Les différentes fibres nerveuses afférentes primaires. *Illustration issue et adaptée de l'article de Julius et Basbaum 2001* [12]

Les stimuli activant les récepteurs localisés dans la membrane plasmique de l'extrémité périphérique des fibres Aδ et C peuvent être de nature différente. Les stimuli thermiques (*e.g.* brûlures au chaud ou au froid) sont détectés par des thermorécepteurs tels que TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1 channel ou canal de potentiel récepteur transitoire sous famille vanilloïde de type 1) qui s'active à une température supérieure à 43°C ou TRPM8 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily Melastin member 8 ou canal de potentiel récepteur transitoire sous famille melastine membre 8) qui détecte les stimuli au froid [13]. Les mécanorécepteurs comme les canaux Piezo détectent les stimuli mécaniques (*e.g.* pincement) [14]. Enfin, les derniers types de nocicepteurs sont les chémorécepteurs tels que les canaux TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankirin 1 channel ou canal de potentiel récepteur transitoire sous famille ankirine de type 1) responsables de la transmission des stimuli chimiques, qui peuvent être activés par divers composés chimiques [15].

De plus, lorsque les tissus sont lésés, un environnement inflammatoire se crée au niveau de la lésion [12]. Les cellules endommagées, les cellules immunitaires, entre-autres les macrophages et les mastocytes, les plaquettes, présentes sur le site, ainsi que les fibres nociceptives libèrent des médiateurs tels que de l'ATP, de la substance P, du glutamate, des prostaglandines, des leucotriènes, du NGF, des interleukines, connus sous le terme de soupe inflammatoire. Ces médiateurs peuvent réduire le seuil d'activation des canaux ioniques des nocicepteurs et provoquer une excitation prolongée des fibres afférentes conduisant ainsi à une sensibilisation périphérique qui se traduit par de l'allodynie, une douleur provoquée par un stimulus normalement non douloureux ou de l'hyperalgésie définie comme étant une « douleur accrue due à un stimulus qui provoque normalement la douleur » [16].

1.2.2 Transmission de l'information nociceptive de la périphérie au système nerveux central

Les neurones sont capables de recevoir et de transmettre des informations, impliquant des phénomènes électriques appelés potentiels d'action qui permettent la propagation de l'influx nerveux de proche en proche le long de l'axone via des canaux sodiques et potassiques voltage dépendants [17]. Le message est alors transmis jusqu'aux synapses qui se trouvent dans la corne dorsale de la moelle épinière. La substance grise de la moelle épinière est organisée en 10 lames ou couches, numérotées de I à X, et appelées couches de Rexed. C'est dans les couches I, II et V que les fibres Aδ projettent. Les fibres C, quant à elles, projettent dans les lames I et II [18].

Au niveau de la corne dorsale, les fibres sensorielles primaires font synapse avec des neurones de second ordre aussi appelés neurones de projection qui se distinguent en 2 classes [18]. Les neurones nociceptifs spécifiques sont principalement situés dans les couches superficielles (I et II) de la corne dorsale et en plus petite quantité dans les couches profondes. Ils ne répondent qu'à des stimuli périphériques de haute intensité des fibres Aδ et C. Les neurones nociceptifs non spécifiques sont retrouvés dans la couche V et en plus faible quantité dans les couches superficielles. Ils sont également appelés neurones à large gamme réceptive ou wide dynamic range neurons (WDR) car ils peuvent être activés par des stimuli thermiques, chimiques, mécaniques nociceptifs et non nociceptifs. De plus, ils ont une réponse tonique, c'est-à-dire qu'ils répondent proportionnellement à l'intensité du stimulus reçu. Enfin, une dernière classe de neurones reçoit des afférences des fibres sensorielles primaires au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, les interneurones. Ces derniers permettent de moduler l'information nociceptive en transmettant ou inhibant l'influx aux neurones de projection [18].

L'entrée de calcium par les canaux calciques voltage dépendants au niveau pré-synaptique des neurones primaires entraine la libération dans la fente synaptique de glutamate ainsi que des neuropeptides tels que la substance P ou le CGRP [11]. Ces neurotransmetteurs activent des récepteurs présents sur les neurones post-synaptiques de 2nd ordre notamment les récepteurs glutamatergiques AMPA, kaïnate et NMDA. La liaison des neurotransmetteurs aux récepteurs entraine l'ouverture des canaux ioniques permettant la génération d'un courant post-synaptique excitateur (PPSE) dans les neurones de projection de la corne dorsale [11]. L'activation des récepteurs AMPA et kaïnate génère des PPSE rapides et participent à la phase aiguë de la douleur. Le récepteur NMDA s'active uniquement lorsqu'une libération accrue de neurotransmetteurs survient et que les neurones post-synaptiques sont suffisamment dépolarisés, ce qui permet d'éliminer l'ion Mg2+ qui bloque le canal NMDA [11]. Le récepteur NMDA joue un rôle important dans les douleurs chroniques.

Une fois que les neurones de 2nd ordre sont activés, ils acheminent l'information au niveau supra-spinal c'est-à-dire au niveau du thalamus [19]. A partir de là, des neurones de troisième ordre projettent dans des régions corticales et subcorticales du cerveau. Les projections au niveau des cortex somatosensoriels primaire et secondaire (S1 et S2) participent à la composante sensorielle de la douleur. L'amygdale (CeA) ou encore le cortex cingulaire antérieur (ACC) sont impliqués dans la composante émotionnelle. Les projections au niveau du cortex préfrontal (PFC) correspondent à la composante cognitive. Les neurones de second d'ordre de la moelle épinière projettent également vers d'autres sites du tronc cérébral comme la substance grise périaqueducale (PAG), le locus coeruleus (LC) ou encore la région rostroventrale bulbaire (RVM) [19]. L'activation de l'ensemble de ces régions cérébrales participent à la perception et à l'intégration de la douleur par le cerveau. L'ensemble de la transmission de l'information douloureuse de la périphérie au cerveau est résumé dans la **Figure 2**.

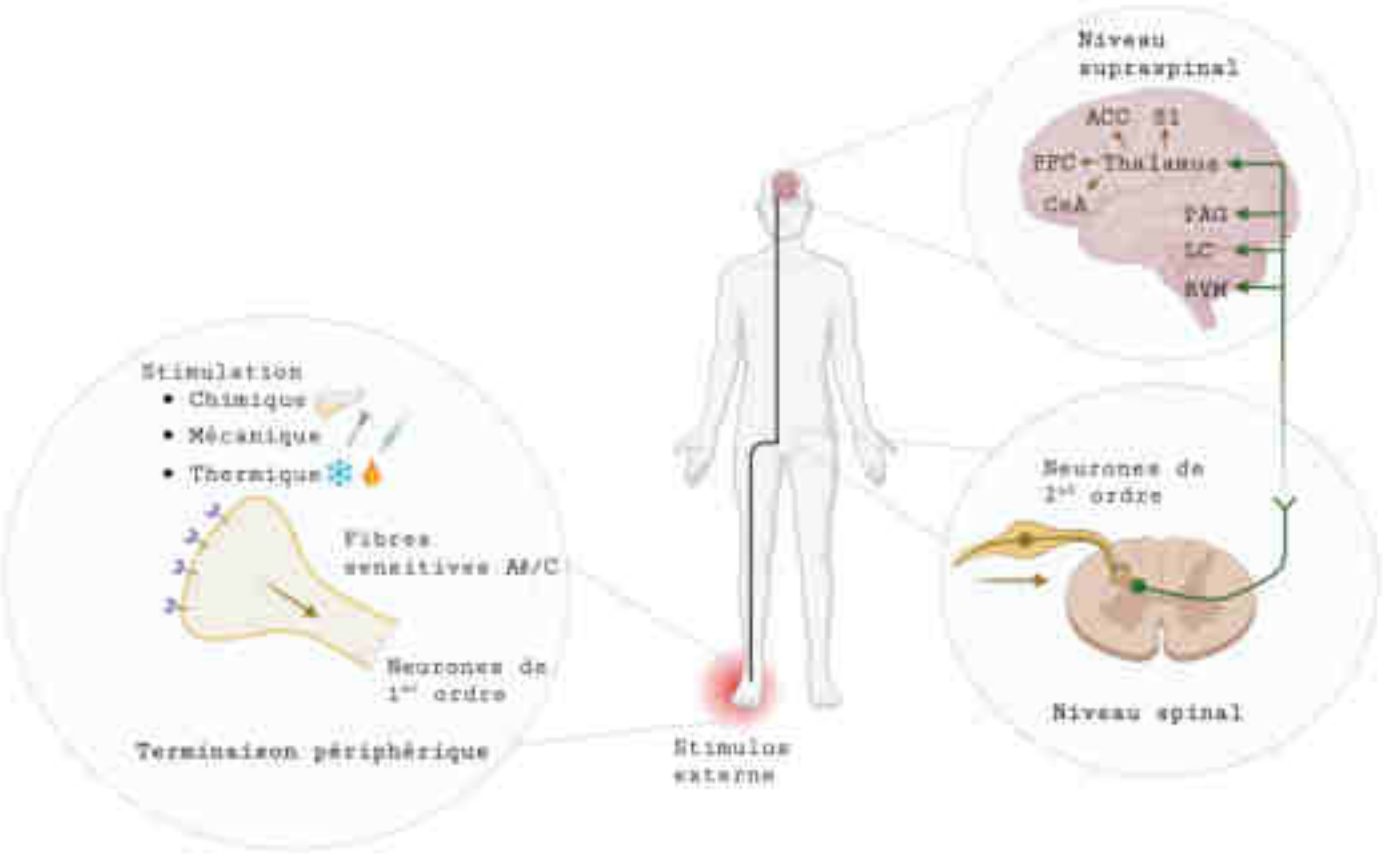

Figure 2 : Transmission de l'information douloureuse. *Illustration issue et adaptée de l'article de Grace et al 2014 [19]. Un stimulus nociceptif (chimique, mécanique ou thermique) active les nocicepteurs au niveau des terminaisons périphériques des fibres sensitives Aδ/C. Ces neurones font relais au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière libérant des neuromédiateurs (glutamate, substance P) activant les neurones de second ordre. Ces derniers projettent au niveau supraspinal permettant de transformer l'influx en perception consciente de la douleur.*

1.2.3 Modulation de l'information nociceptive

L'acheminement de l'information douloureuse n'est cependant pas linéaire. En effet, il existe des mécanismes de modulation endogènes présents à différents niveaux du système nerveux central [20]. Les contrôles segmentaires spinaux ont été modélisés par Melzack et Wall en 1965 et ont été appelés « théorie du portillon » [21]. Cette théorie repose sur l'équilibre entre l'activation et l'inhibition exercée par les interneurones spinaux sur les neurones de 2nd ordre de la corne dorsale. L'activation des fibres du toucher Aα et Aβ , grosses fibres à conduction rapide par rapport aux fibres Aδ et C, inhibe les réponses des neurones nociceptifs non spécifiques spinaux aux stimulations douloureuses via l'activation d'interneurones inhibiteurs qui libèrent des neurotransmetteurs tels que du GABA, de la glycine et des enképhalines. Ces neuromédiateurs inhibiteurs se lient respectivement aux récepteurs gabaergiques, aux récepteurs de la glycine et aux récepteurs opioïdes. Ils empêchent la libération des neurotransmetteurs excitateurs par les fibres Aδ/C et réduisent l'excitabilité des neurones nociceptifs non spécifiques, ce qui correspond à la « fermeture du portillon ». Une autre famille d'interneurones activateurs peut être activée par les fibres nociceptives Aδ et C et libérer du glutamate ce qui favorise l'acheminement du signal vers les structures supraspinales et « l'ouverture du portillon » [20] (**Figure 3**).

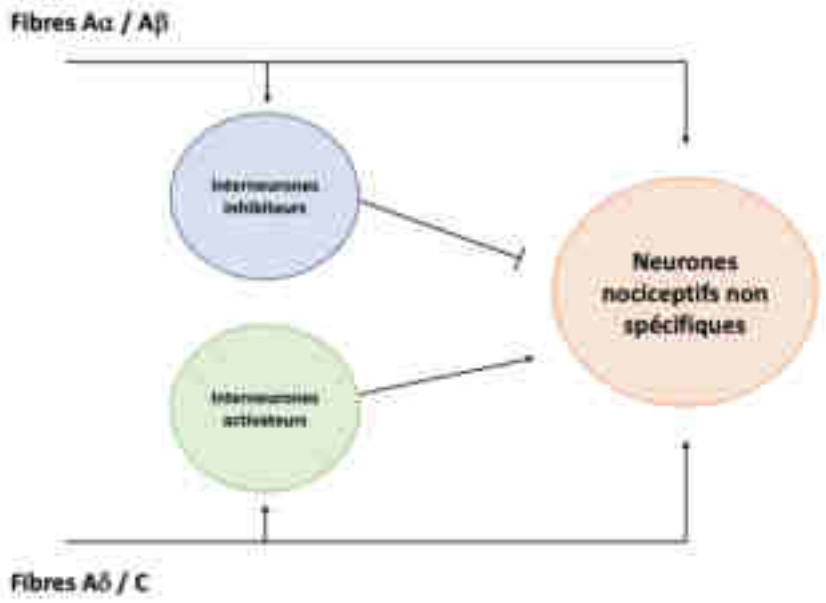

Figure 3 : Schéma de la « théorie du portillon » selon Melzack et Wall*. Illustration issue et adaptée de l'article de Calvino et Grilo 2004 [20]. Deux familles d'interneurones, l'une inhibitrice activée par les fibres de gros diamètre Aα et Aβ qui empêche la transmission aux neurones nociceptifs non spécifiques (fermeture du portillon), et l'autre activatrice activée par les fibres de plus petit diamètre Aδ et C qui favorise l'acheminement de l'information aux structures supraspinales (ouverture du portillon).*

Une fois l'influx nerveux nociceptif transmis au niveau supraspinal, des contrôles inhibiteurs descendants se mettent en place. La substance grise périaqueducale (PAG) module l'information douloureuse en envoyant des projections vers les noyaux du Raphé de la région bulbaire rostroventrale

(RVM) et vers le locus coereleus (LC). L'activation des neurones dans ces zones cérébrales engendre la stimulation de voies descendantes sérotoninergiques issues des noyaux du Raphé situés dans le RVM et noradrénergiques issues du LC et ont une action inhibitrice sur les neurones nociceptifs de la corne dorsale bloquant ainsi la transmission du message [20] (**Figure 4**).

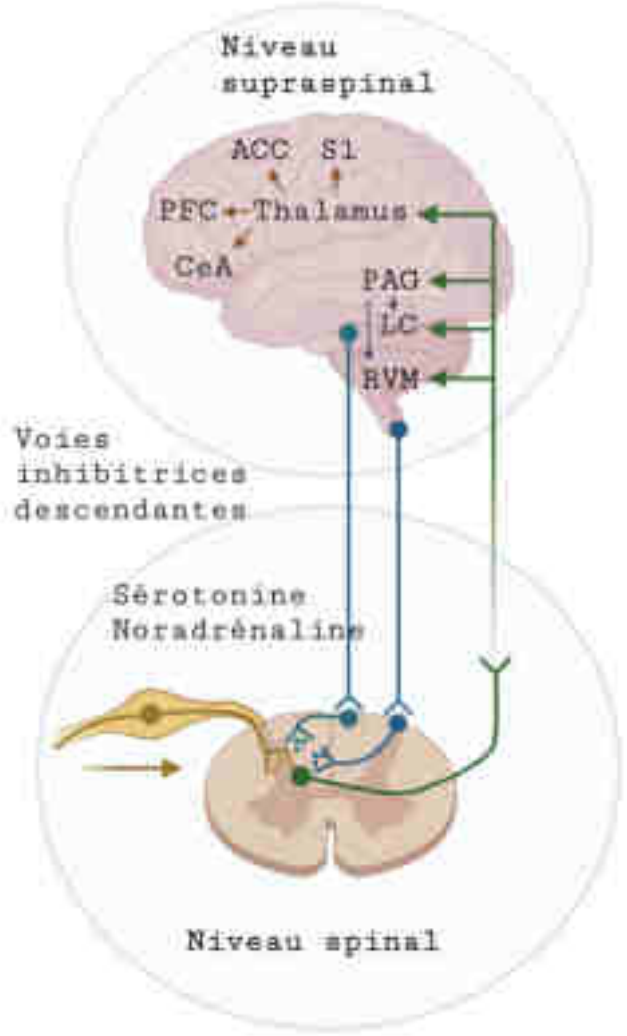

Figure 4 : Les contrôles inhibiteurs descendants de la douleur. *Une fois l'influx nerveux nociceptif transmis au niveau supraspinal, la substance grise périaqueducale va moduler la douleur en envoyant des projections vers le locus coereleus (LC) et les noyaux du Raphé de la région bulbaire rostroventrale (RVM). Ces noyaux libérent de la noradrénaline (LC) et de la sérotonine (Raphé) dans la corne dorsale de la moelle épinière, ce qui inhibe la transmission de l'influx nociceptif vers le niveau supraspinal. Schéma réalisé avec Biorender.*

Cependant, à l'inverse, il existe des contrôles facilitateurs descendants provenant également de la région bulbaire rostroventrale et aggravant les réponses nociceptives de la moelle épinière [20]. En effet, il a été mis en évidence que des stimulations d'intensité élevée des neurones de cette région entraine un effet analgésique par les voies inhibitrices descendantes mais des stimulations plus faibles ont un effet inverse, c'est-à-dire une activité facilitatrice proalgique [22].

1.3 Traitements actuels des douleurs

1.3.1 Évaluation de la douleur en clinique

En clinique, la prise en charge de la douleur repose dans un premier temps sur son évaluation. Il existe différents moyens d'identifier, de quantifier ou de qualifier la douleur chez un patient adulte ou enfant. Pour ce faire, les cliniciens ont recours à des échelles et des questionnaires validés par l'ensemble de la communauté médicale. Il faut distinguer deux types d'évaluations : les auto-évaluations pratiquées par les patients adultes et les enfants de plus de 4-6 ans capables de communication et les hétéro-évaluations faites par des soignants pour des patients dans l'incapacité de communiquer ou des enfants de moins de 4 ans [23].

En ce qui concerne l'auto-évaluation de l'enfant, l'échelle visuelle analogique (EVA) permet à l'enfant de positionner sa douleur à l'aide d'un curseur sur une réglette verticale. Au dos se trouve une échelle graduée de 0 à 10 pour le soignant. L'enfant doit être en mesure d'évaluer l'intensité de sa douleur pour pouvoir utiliser l'EVA. L'échelle des visages est une représentation de plusieurs visages allant du sourire à la grimace et permettant à l'enfant de pointer le visage qui correspond le plus à sa douleur. Un autre moyen pour l'enfant de mesurer et localiser sa douleur est de montrer sur le schéma corporel l'endroit où il a mal et de le décrire avec des mots tels que « un peu », « moyen », « beaucoup » et « très mal » [24].

L'échelle numérique est l'échelle d'auto-évaluation la plus utilisée chez le patient adulte, elle permet de mesurer l'intensité douloureuse en mettant une note entre 0 et 10. Si le patient adulte n'est pas capable de noter sa douleur, il peut utiliser l'échelle verbale simple qui lui demande d'apprécier sa douleur par palier : « absente », « faible », « modérée », « intense » ou « extrêmement intense ». Enfin, l'EVA peut également être utilisée chez l'adulte.

Les échelles d'hétéro-évaluations les plus connues pour l'adulte incapable de communiquer sont Algoplus, Doloplus et ECPA (Echelle Comportementale d'évaluation de la douleur chez la Personne Agée non communicante). Ce sont des questionnaires remplis par les soignants permettant de rendre compte de la douleur du patient grâce à une évaluation comportementale.

1.3.2 Les traitements antalgiques

La prise en charge de la douleur repose sur l'utilisation d'antalgiques. L'Organisation Mondiale de la Santé a classé ces traitements en trois niveaux, initialement pour traiter la douleur cancéreuse, mais aujourd'hui ces paliers sont utilisés pour toutes douleurs nociceptives [25]. Le palier 1 vise à traiter les douleurs légères à modérées [26]. Ce palier comprend les antipyrétiques tels que le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Bien que le paracétamol soit contenu dans de nombreuses spécialités et qu'il soit le médicament le plus utilisé dans le cas des douleurs peu intenses ou en cas de

fièvre, son mécanisme d'action n'a pas toujours été très clair. Une première hypothèse prétendait que le paracétamol agissait sur la voie des cyclooxygénases de la même manière que les AINS puisque ces deux médicaments ont des effets antipyrétiques et analgésiques [27]. Cependant, le paracétamol n'a pas d'activité anti-inflammatoire, il semblerait alors qu'il n'ait pas une action significative en périphérie. Aujourd'hui, un nouveau mécanisme d'action a été démontré impliquant les récepteurs cannabinoïdes 1 (CB1) [28]. Deux équipes de recherche ont démontré, en parallèle, que le paracétamol est métabolisé en p-aminophénol capable de se conjuguer à l'acide arachidonique dans le cerveau et la moelle épinière grâce à l'hydrolase des amides d'acides gras (FAAH) ce qui engendre la production de N-arachidonoylphenolamine (AM404). AM404 est un agoniste des canaux ioniques TRPV1, qui au niveau supraspinal, a un effet anti-nociceptif contrairement à son effet au niveau périphérique. Des études ont également montré que l'effet anti-nociceptif de AM404 implique l'inhibition des canaux calciques Cav3.2 supraspinaux ainsi que l'activation d'une voie de signalisation CB1 de manière indirecte [29]. En effet, AM404 pourrait être un inhibiteur du transporteur membranaire de l'anandamide, un agoniste cannabinoïde [28]. Cette inhibition permettrait de réduire son absorption cellulaire, ce qui engendrait une augmentation du taux d'agoniste cannabinoïde endogène et l'activation de CB1. AM404 pourrait agir indirectement sur CB1 et Cav3.2 ce qui renforcerait alors l'activation des voies sérotoninergiques descendantes participant à l'effet analgésique (**Figure 5**). Le paracétamol est une molécule avec une très bonne tolérance, notamment digestive, et n'a que de très rares effets indésirables bien qu'il soit toxique pour le foie s'il est pris à trop forte dose (la dose journalière de paracétamol ne doit pas excéder 4 g pour l'adulte) ou associée à une consommation excessive d'alcool [30].

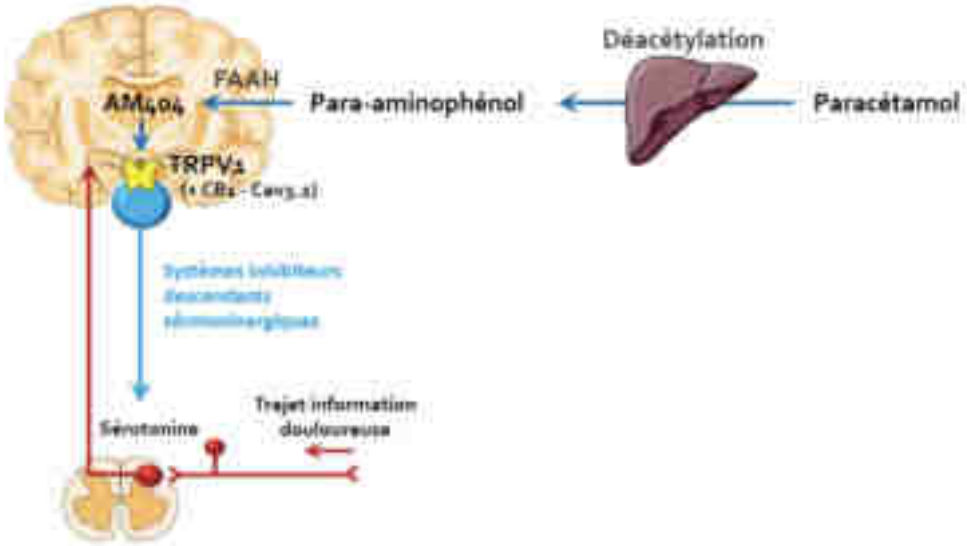

***Figure 5 : Mécanisme d'action du paracétamol**. Illustration issue de l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques, le point sur le paracétamol [31]. Le paracétamol est déacétylé dans le foie en para-aminophénol puis métabolisé en AM404 par la FAAH dans le cerveau. AM404 active le canal ionique TRPV1 ainsi qu'indirectement la voie CB1 mais bloque le canal calcique Cav3.2 ce qui engendre par la suite l'activation des voies sérotoninergiques descendantes bloquant la transmission du signal nociceptif vers les structures supraspinales.*

Les AINS sont une classe de médicaments indiqués en tant qu'analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire [32]. Ils agissent principalement sur la cascade de l'acide arachidonique (**Figure 6**). Les phospholipides membranaires produisent de l'acide arachidonique sous l'action de la phospholipase A2, puis les enzymes cyclo-oxygénases (COX) produisent des prostaglandines, des thromboxanes et des prostacyclines [33]. Les AINS inhibent les COX (COX-1 et COX-2) et diminuent la production de prostaglandines responsables de vasodilatation, d'augmentation de la température corporelle via l'hypothalamus, d'inflammation et d'augmentation de la sensibilité nociceptive [32, 34]. Les AINS ont également une action d'antiagrégant plaquettaire puisque l'inhibition de COX1 entraine la diminution de la production des thromboxanes qui ne peuvent plus assurer leurs fonctions dans l'activation de l'agrégation plaquettaire et dans la vasoconstriction, empêchant ainsi la formation de caillots sanguins. Cependant, les AINS sont à l'origine de quelques effets indésirables, dont les plus connus sont les brûlures d'estomac [35]. En effet, les prostaglandines produites par l'activité de la COX-1 ont pour rôle d'inhiber la sécrétion d'acide et d'augmenter la sécrétion de mucus par la muqueuse gastrique, ce qui permet de la protéger . L'irritation peut entrainer des troubles gastriques ou encore des ulcères. D'autres effets indésirables peuvent apparaitre notamment au niveau rénal, cardiovasculaire, hépatique ou encore hématologique [32].

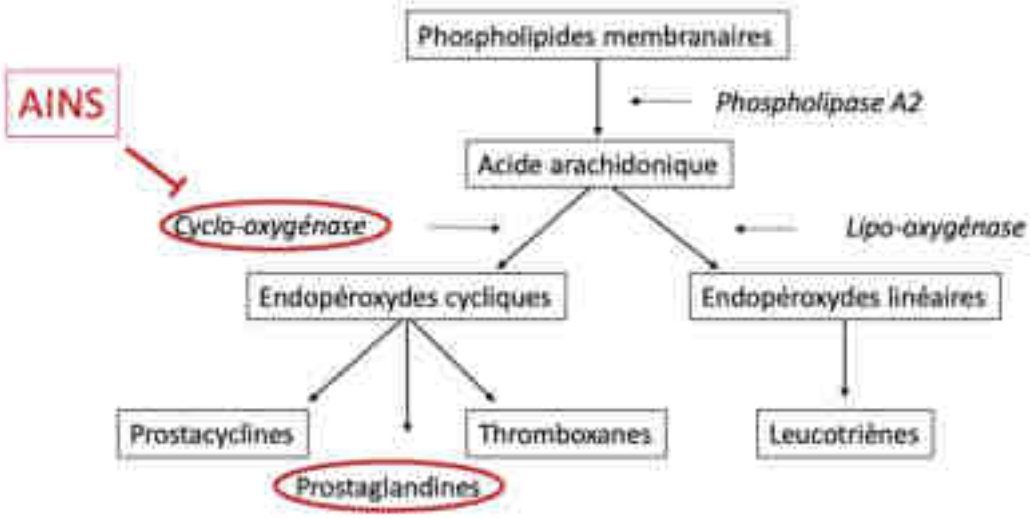

Figure 6 : Site d'action des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Les phospholipides membranaires produisent de l'acide arachidonique sous l'action de la phospholipase A2. Les cyclo-oxygénases et les lipo-oxygénases produisent respectivement des endopéroxydes cycliques et des endopéroxydes linéaires. Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases permettant de réduire la production de prostaglandines.*

Le deuxième palier des antalgiques correspond aux traitements des douleurs modérées à sévères et comprend les antalgiques opioïdes faibles comme la codéine [25]. Enfin, le troisième palier est réservé aux douleurs intenses et implique les antalgiques opioïdes forts. Le mécanisme d'action des opioïdes repose principalement sur leur activité agoniste sur le récepteur opioïde mu (μ) [36] (**Figure 7**). Ce récepteur est

le principal responsable du contrôle de la douleur parmi les 4 récepteurs opioïdes comprenant également delta (δ), kappa (κ) et le récepteur nociceptine/orphanine FQ qui, malgré une homologie structurelle, présente une pharmacologie différente des autres récepteurs opioïdergiques [37]. L'activation du récepteur μ par des agonistes endogènes (enképhalines, endorphines) ou exogènes (médicaments) active une protéine G inhibitrice dont les sous-unités Gαι et Gβγ se dissocient pour agir sur différentes cibles. La sous-unité Gβγ se lie au canal calcique voltage dépendant pré-synaptique et réduit son activation, ce qui bloque la fusion des vésicules synaptiques à la membrane plasmique empêchant la libération des médiateurs de la douleur tels que le glutamate et la substance P. Au niveau post-synaptique, la sous-unité Gαι interagit avec le canal potassique rectifiant entrant ($K_{ir}3$) ce qui induit une hyperpolarisation de la cellule s'opposant à la transmission du signal électrique, c'est-à-dire de l'influx nerveux [36, 38]. Cependant, les antalgiques opioïdes ont des effets indésirables indissociables de leur effet analgésique [39]. En effet, la prise d'opioïdes a des conséquences gastro-intestinales, notamment des constipations, des nausées et des vomissements qui sont les effets les plus fréquemment liés à la prise d'opioïdes. Ils peuvent également induire une sédation due à leur activité anticholinergique. La dépression respiratoire est l'un des plus graves effets associés à la prise de ces molécules pouvant mener à la mort de l'individu. La prise d'antalgiques opioïdergiques de manière répétée entraine également de la dépendance et de la tolérance. La libération de dopamine dans le noyau accumbens induisant une sensation d'euphorie et de plaisir est à l'origine du phénomène de dépendance. En effet, la stimulation des récepteurs μ inhibe la libération de GABA au niveau de l'aire tegmentale ventrale provoquant ainsi une désinhibition des neurones dopaminergiques qui libèrent alors de la dopamine, ce qui rend l'arrêt ou la diminution de la prise d'opiacés extrêmement difficile pour le patient [40]. La tolérance, quant à elle, est expliquée par la désensibilisation des récepteurs suite à leur activation (**Figure 7**). En effet, la liaison des opioïdes sur leurs récepteurs entraine également leur phosphorylation par une G protein-coupled receptor kinase (GRK) et le recrutement de β-arrestines. L'interaction entre les récepteurs opioïdergiques et les protéines Gi ne peut plus avoir lieu, ce qui conduit à la désensibilisation et à l'internalisation des récepteurs. Ce phénomène peut être également à l'origine de l'hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH), suite à un traitement opioïde long [41 42].

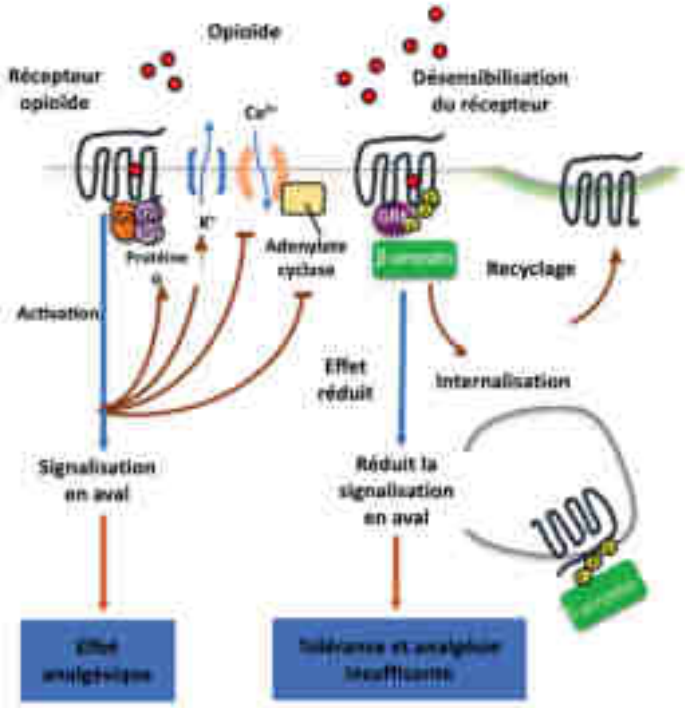

Figure 7 : Signalisation des récepteurs opioïdes et phénomène de désensibilisation. *Illustration issue et adaptée de Mercadante et al 2019. La liaison des opioïdes à leur récepteur entraine la dissociation des sous-unités Gαι et Gβγ qui en conséquence inhibe le canal calcique voltage dépendant, active le canal potassique rectifiant entrant et inhibe l'adénylate cyclase ce qui engendre une hyperpolarisation et une diminution de la libération des neurotransmetteurs. En parallèle, l'activation du récepteur entraine sa phosphorylation par une G protein-coupled receptor kinase (GRK) et le recrutement de β-arrestines. Ceci conduit à l'internalisation du récepteur.*

La codéine est un exemple d'antalgique opiacé faible [43]. La codéine est une pro-drug métabolisée en morphine par le cytochrome P450 2D6. L'effet analgésique de la codéine n'est que d'un dixième de celui de la morphine. Elle est souvent associée au paracétamol et représente l'antalgique de premier choix dans le palier 2 [44]. Un autre antalgique de palier 2 est le tramadol, plus puissant que la codéine. Le mécanisme d'action du tramadol s'appuie sur la synergie d'un effet opioïde et d'un effet monoaminergique dû à l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline au niveau central [45]. Enfin, la morphine représente la molécule de référence des antalgiques opioïdes forts et l'antalgique de premier choix dans le palier 3. Elle peut être administrée sous plusieurs formes dont orale en solution buvable, en comprimé ou en gélule et sous forme injectable [46]. Le fentanyl, un autre opioïde agoniste du récepteur μ, est régulièrement utilisé par voie transdermique ou transmuqueuse et a une efficacité 50 à 100 fois supérieure à celle de la morphine [47]. Les analgésiques opiacés ont démontré leur efficacité pour traiter les douleurs aigües, cancéreuses et de fin de vie mais dans le cadre d'une prise en charge de longue durée, l'utilisation d'opioïdes n'a seulement qu'un faible bénéfice par rapport à d'autres thérapies en raison du nombre important d'effets indésirables associés à la prise de ces antalgiques [48]. En effet, les opiacés sont responsables de la majorité des décès et des surdosages par

médicaments aux Etats-Unis dû à un problème de sur-prescription de ces médicaments menant à de l'addiction, de l'abus ou encore une utilisation inappropriée [49]. Il devient alors nécessaire de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques dans le domaine de la douleur chronique.

1.3.3 Les traitements adjuvants

Les antalgiques adjuvants sont des médicaments dont l'indication principale ne concerne pas la douleur mais qui sont, tout de même, dotés d'activité analgésique. Dans le cas de douleurs cancéreuses, de douleurs chroniques ou de douleurs rebelles, des médicaments adjuvants peuvent être indiqués en complément des antalgiques, en complément des opiacés qui ont une faible efficacité ou en première intention [50]. C'est le cas des antidépresseurs et des antiépileptiques [51]. Les antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine ou encore la duloxétine peuvent, à faible dose, inhiber la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline au niveau spinal permettant d'augmenter l'effet des voies descendantes inhibitrices de la douleur. Ce type de médicament adjuvant est prescrit dans le cas de douleurs neuropathiques, de céphalées, et de douleurs chroniques de mécanismes mixtes [50]. Dans le cas de douleurs neuropathiques, les médicaments antiépileptiques sont préconisés. Le mécanisme analgésique précis des antiépileptiques, tels que la carbamazépine, la gabapentine ou encore la prégabaline, reste flou mais la diminution de l'influx douloureux par l'inhibition des canaux sodiques et calciques ou encore la modulation de la transmission glutamatergique serait à l'origine de l'effet analgésique de ces médicaments [52]. De plus, d'autres médicaments peuvent être cités en tant qu'adjuvant tels que les benzodiazépines, les psychostimulants ou encore les bisphosphonates dans le cas de douleurs osseuses [50]. Les médicaments adjuvants ont donc une place particulière dans la prise en charge des douleurs.

1.3.4 Les traitements non médicamenteux alternatifs

Enfin, en complément des médicaments, il existe également des traitements alternatifs non pharmacologiques. L'électro-neuro-stimulation transcutanée aussi appelée TENS est un dispositif médical qui délivre un courant alternatif pulsé grâce à des électrodes placées sur la peau afin de stimuler les nerfs périphériques [53]. Les appareils TENS ont un large éventail de fréquences et d'intensités avec des mécanismes d'action différents. Le TENS de haute fréquence et de faible intensité permet d'activer les fibres nerveuses non nociceptives telles que Aβ qui, d'après la théorie du portillon, inhibent la transmission des stimuli douloureux au niveau de la moelle épinière. Le TENS de faible fréquence et de haute intensité, quant à lui, provoque une contraction musculaire destinée à stimuler les fibres nerveuses Aδ dans le muscle ce qui activera par la suite les voies descendantes responsables de l'inhibition de la douleur [53]. Cette méthode peut être utilisée dans le cas de douleurs aiguës et chroniques.

D'autres médecines alternatives non pharmacologique pouvant être utilisées dans le traitement des douleurs sont la kinésithérapie, l'ostéopathie, l'acupuncture, la méditation ou encore l'hypnose. Ces

méthodes permettent de contrôler, gérer et réduire les douleurs pour certains individus en modifiant leur perception de celles-ci [54].

Ainsi, la douleur est un processus permettant d'alerter l'organisme lors d'un danger par l'intermédiaire de la nociception qui fait intervenir des neurones périphériques et centraux. Lorsqu'elle perdure, cette douleur peut se transformer en pathologie dont souffre environ 30% de la population. Les traitements antalgiques actuels, bien que nombreux et efficaces pour soulager certaines douleurs, présentent tout de même des limites liées notamment aux effets indésirables des antalgiques les plus puissants.

A l'inverse, il existe une maladie très rare, l'insensibilité congénitale à la douleur, caractérisée par une absence totale de perception de la douleur, et pour laquelle les traitements sont inexistants. Notre étude s'est portée sur cette pathologie, en particulier pour faire le point sur les mécanismes qui pourraient être mis en jeu, et sur les risques engendrés sur la santé et sur la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie.

2. L'insensibilité congénitale à la douleur

2.1 Définition de la maladie

L'insensibilité congénitale à la douleur (CIP) aussi appelée analgésie congénitale est une maladie génétique caractérisée par l'incapacité totale à ressentir n'importe quel type de douleur et ce depuis la naissance [55]. En effet, les patients atteints de CIP peuvent se brûler, se fracturer un os ou encore se couper sans en éprouver la moindre douleur. Souvent perçue comme une aubaine, c'est en réalité une maladie extrêmement grave. En effet, la douleur permet à l'Homme d'éviter les blessures, en constituant un signal d'alarme. Ainsi, les patients atteints de CIP dépourvus de signaux d'alarme sont beaucoup plus exposés aux risques. La plupart des CIP sont des maladies autosomales récessives.

Cette pathologie, très rare, a été décrite pour la première fois par Georges van Ness Dearborn, un neuropsychiatre et physiologiste américain, en 1932 [56]. Il décrit un homme de 54 ans qui, pendant son enfance, subit plusieurs fractures osseuses graves sans jamais en ressentir la douleur à l'exception de maux de tête. Depuis, d'autres cas on été recensés et décrits dans la littérature. Il est difficile d'estimer le nombre de cas dans le monde, certains auteurs évoquent une prévalence de 1 sur 25000, ce qui constitue une très faible partie de la population mondiale [57]. Comprendre les mécanismes impliqués dans cette pathologie pourrait améliorer sa prise en charge puisque très peu de médicaments sont disponibles pour traiter les maladies touchant un nombre limité de patient. Les maladies sont considérées comme rares lorsqu'elles touchent une personne sur 2000 [58]. L'étude de cette maladie pourrait également

apporter de nouvelles connaissances sur les processus physiologiques de détection et d'intégration de la douleur.

2.2 Génotypes et phénotypes associés à l'insensibilité congénitale à la douleur

2.2.1 La HSAN ou l'absence de développement des nocicepteurs : rôles des gènes NTRK1, NGF, PRDM12, ELP1, FAM134B, CLTCL1

L'insensibilité congénitale à la douleur est un trouble génétique classé dans les affections Mendéliennes [59]. Cette pathologie est causée par une ou plusieurs mutations dans un gène perturbant ainsi le fonctionnement normal de la perception de la douleur. Des recherches identifient plusieurs gènes dont les altérations peuvent conduire à cette condition. Les CIP peuvent se classer cliniquement en deux groupes. Le premier, étudié dans cette partie, fait référence aux neuropathies héréditaires sensorielles et autonomes dites HSAN. L'absence de développement des nocicepteurs ou leur apoptose précoce est à l'origine du défaut de perception de la douleur.

NTRK1

Le gène du récepteur tyrosine kinase neurotrophique de type 1 ou neurotrophic receptor tyrosine kinase 1 (NTRK1) code pour la protéine du récepteur tropomyosine kinase A (TRKA) chez l'Homme et est localisé sur le chromosome 1q23.1 [60]. Il existe 2 autres protéines TRK, TRKB et TRKC, codées par les gènes NTRK2 et NTRK3, respectivement, et ensemble elles constituent la famille des récepteurs TRK [61]. Ce sont des protéines transmembranaires constituées chacune d'un domaine extracellulaire, d'une partie transmembranaire et d'une région intracellulaire dotée d'un domaine tyrosine kinase. Les récepteurs TRK sont activés par une famille de protéines appelées neurotrophines, dont fait partie le facteur de croissance neuronale (NGF) qui est sélectif de TRKA [61]. La liaison ligand-récepteur entraine la dimérisation de TRKA qui peut alors autophosphoryler les résidus de tyrosine 680 et 681 dans le domaine kinase permettant le recrutement d'enzymes et d'adaptateurs cytoplasmiques. La phosphorylation des résidus Y496 et Y791 conduit au recrutement et à l'activation de molécules de signalisation en aval, respectivement, la protéine adaptatrice Shc et la phospholipase C gamma (PLCγ) [62,63]. La molécule Shc permet l'activation de la voie phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt, induisant la survie cellulaire, mais aussi de la voie RAS/MAPK qui, avec la voie de signalisation de la PLCγ, entraine la transcription de gènes permettant la différenciation neuronale (**Figure 8**). Les récepteurs TRKA sont exprimés préférentiellement dans les tissus neuronaux, plus particulièrement au niveau des terminaisons nerveuses et jouent un rôle dans la survie neuronale et la spécification de sous-types de neurones sensoriels.

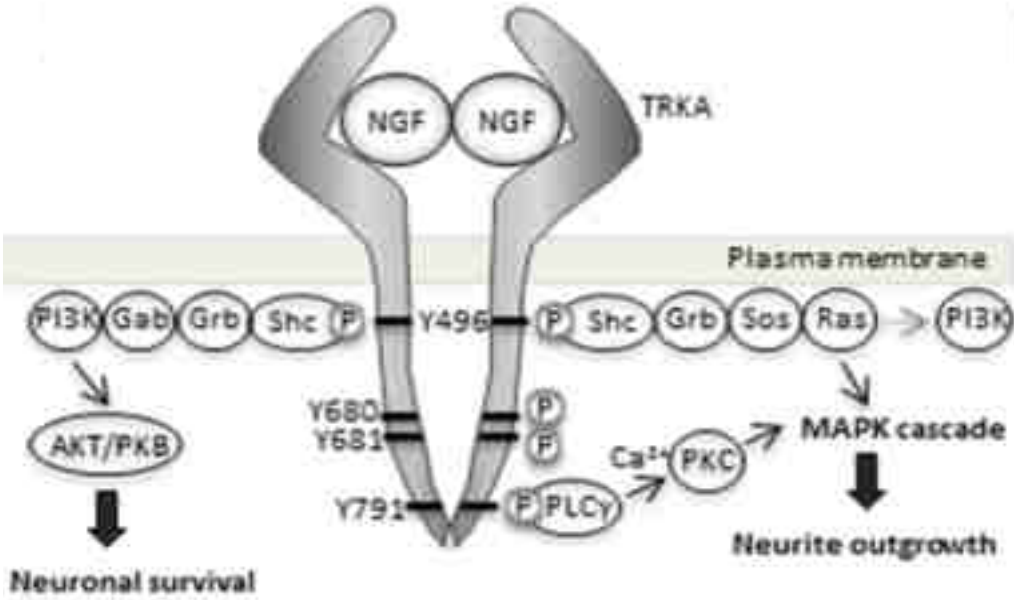

Figure 8 : Structure et signalisation du récepteur TRKA*. Illustration issue de l'article de Shaikh et al 2016* [64]*. La liaison de NGF sur le récepteur TRKA entraine sa dimérisation, puis l'autophosphorylation des résidus tyrosine 680 et 681 ainsi que la phosphorylation de résidus tyrosine 496 et 791. Ces phosphorylations permettent le recrutement et l'activation de Shc et de la PLCγ, qui par des cascades de signalisation, conduisent à la différenciation et à la survie des neurones.*

Parmi les HSAN, celle de type IV est liée aux mutations présentes dans le gène NTRK1. Plusieurs types de mutations sont en causes et pour la plupart, il s'agit de mutations localisées dans le domaine tyrosine kinase. Les mutations non-sens conduisent à un arrêt prématuré de la traduction de la protéine à cause du changement d'un nucléotide faisant apparaitre un codon stop à la place d'un codon codant. Les mutations induisant un décalage du cadre de lecture sont des insertions ou délétions de nucléotides qui ne sont pas des multiples de trois paires de bases. Une mutation dans le site d'épissage produit une séquence codante altérée. Ces trois types de mutations génèrent une protéine non fonctionnelle ne pouvant donc pas assurer ses fonctions physiologiques. Les mutations faux-sens, qui induisent le changement d'un acide aminé par la modification d'un nucléotide, doivent, quant à elles, être étudiées pour déterminer leur causalité dans la maladie.

Depuis la fin des années 1990, plusieurs laboratoires ont identifié des mutations dans le gène NTRK1 chez des patients de différentes ethnies atteints de HSAN IV. La première découverte de mutation a été faite par l'équipe de Yasuhiro Indo en 1996 dans une famille équatorienne [65]. Grâce à une réaction de polymérase en chaîne (PCR), qui est une technique de séquençage de l'ADN, ils identifient la délétion d'un nucléotide cytosine à la position 1726 de l'exon C à l'origine d'un décalage du cadre de lecture et de l'apparition prématurée d'un codon stop. Quelques années plus tard, en 2001, cette même équipe passe en revue 37 mutations identifiées pour ce gène [66]. Elle recense la localisation des mutations, le changement nucléotidique et sa position, la classe ainsi que l'effet prédit de la mutation. Depuis,

d'autres équipes ont trouvé et analysé de nouvelles mutations, au total plus de 105 mutations ont été recensées [67]. Des techniques d'analyses fonctionnelles plus approfondies des mutations faux-sens ont permis par la suite de révéler différents mécanismes pathologiques [64]. Les mutations faux-sens peuvent empêcher le processus de glycolisation de la protéine qui est nécessaire à l'acheminement de TRKA à la membrane plasmique et à éviter son activation constitutive [68]. La protéine mutée peut également abolir les phénomènes d'autophosphorylation des résidus Y680 et Y681, de phosphorylation du résidu Y496 et bloquer la voie de signalisation PLCγ. Tous ces mécanismes bloquent le fonctionnement du récepteur TKRA conduisant à la perte de sa fonction physiologique à savoir la survie, le développement et la différenciation des nocicepteurs, se traduisant par un manque de sensibilité à la douleur.

NGF

Le facteur de croissance neuronale, ligand du récepteur TRKA précédemment décrit, a été découvert en 1952 par Rita Levi-Montalcini [69], neurologue italienne ayant reçu le prix Nobel de médecine en 1986. Le gène codant le NGF, localisé sur le chromosome 1p13.2 [70], est composé de 3 exons dont seul le troisième est traduit pour produire le précurseur pro-NGF qui a la capacité d'induire des voies de signalisation [71]. Une fois le précurseur clivé intra-cellulairement ou extra-cellulairement par la plasmine, la furine ou la matrice métalloprotéinase, le pro-NGF se transforme en NGF mature. Cette neurotrophine est impliquée dans la survie des neurones sympathiques et sensoriels pendant la phase précoce du développement. En effet, il a été démontré que la suppression, par recombinaison homologue, de l'expression du gène NGF chez la souris, engendre une perte périnatale des neurones sympathiques et sensoriels, démontrant le rôle indispensable du NGF dans la survie de ce type de cellules [72].

La HSAN de type V caractérisée par une perte de la sensibilité à la douleur ainsi qu'une déficience dans la perception de la température est causée par des mutations du gène du NGF. La première mutation a été identifiée dans une famille Suédoise dont les membres présentaient une absence de sensation douloureuse notamment lors de fractures osseuses et articulaires ainsi qu'une perception de la température altérée [73]. Une biopsie du nerf sural a permis de mettre en évidence une importante perte de fibres nerveuses non myélinisées. L'analyse par séquençage des exons du gène codant le NGF montre une substitution d'une cytosine en thymine à la position 661 (661C>T) dans l'exon 3. Cette mutation change un acide aminé arginine en tryptophane de la protéine finale, dans une région hautement conservée entre les différentes neurotrophines. La mutation a été cherchée chez 100 autres patients témoins mais n'a pu être détectée que sur l'haplotype associée à maladie suggérant ainsi qu'elle est bien la cause du phénotype observé.

Quelques années plus tard, une nouvelle mutation est détectée dans une famille Bédouine où 5 enfants sur 6 sont atteints de la maladie [74]. La substitution de la cytosine en adénine à la position 680 (680C>A), accompagnée d'une délétion de deux guanines aux positions 681 et 682, entraine un décalage du cadre de lecture et un prolongement en acides aminés de la séquence de la protéine. Afin de

déterminer les conséquences de ces mutations, la capacité du NGF muté 680C>A mais aussi 661C>T à induire une différenciation cellulaire a été mesurée sur des cellules en culture (cellules dérivées de phéochromocytomes de rat et cellules de type fibroblaste dérivées du tissu rénal de singe). Il en résulte que les deux mutants ont été incapables d'induire une différenciation cellulaire et par conséquent qu'ils ne peuvent pas activer le récepteur TKRA. Une analyse plus approfondie montre que les deux mutations empêchent la transformation de la forme précurseur pro-NGF en NGF.

En 2018, une troisième mutation du gène codant le NGF est découverte, la substitution de la cytosine par une thymine à la position 361, qui remplace une arginine, située dans le site de clivage de la furine du pro-NGF, par un tryptophane [75]. La furine est une enzyme permettant de transformer les pro-protéines en protéines grâce à un clivage au niveau de séquences peptidiques telles qu'Arginine-X-Arginine. Ainsi, cette mutation abolit la transformation de pro-NGF en NGF mature mais produit à la place une forme proA- et proB-NGF ayant une plus faible capacité à activer l'autophosphorylation de TRKA ainsi que la phosphorylation de la voie MAPkinase, menant à un dérèglement des voies de signalisation en aval et donc à la perte des neurones sensoriels.

PRDM12

PR/SET domaine 12 (PRDM12) fait partie de la famille PRDM dont le rôle est de moduler l'expression de gènes grâce à la modification de l'état de la chromatine au niveau des promoteurs des gènes [76]. Le gène PRDM12 code pour un régulateur transcriptionnel de spécialisation des neurones sensoriels et se situe sur le chromosome 9q34.12 [77]. PRDM12 contient un domaine PR en N-terminal, suivi de 3 doigts de zinc, et une partie poly-alanine en C-terminal [76] (**Figure 9**). Il a été démontré que PRDM12 est exprimé dans la moelle épinière dès le début de la neurogénèse de la phase embryonnaire du développement chez la souris [78]. Chez l'Homme, l'expression de PRDM12 débute simultanément avec la crête neurale qui est une structure embryonnaire transitoire constituée d'une population de cellules se développant en plusieurs tissus, y compris en ganglions sensoriels qui contiennent les corps cellulaires de nocicepteurs [79]. Ces données confirment le rôle de PRDM12 dans la neurogénèse des nocicepteurs. Malgré un mécanisme d'action partiellement élucidé, on sait que le domaine à doigts de zinc de PRDM12 se lit à la méthyltransférase appelée G9a qui méthyle l'histone 3 sur la lysine 9 du gène cible au cours de la neurogénèse [80]. La modification des histones est un mécanisme épigénétique très important dans la régulation des gènes et l'altération de ce mécanisme entraine des défauts dans le développement neuronal.

Des mutations faux-sens ainsi qu'une expansion trinucléotidique des codons alanine dans l'exon terminal ont été identifiées dans le gène PRDM12 menant à un phénotype similaire dans les 11 familles étudiées ; une incapacité à ressentir la douleur et les stimuli douloureux au chaud et au froid [79] appelé HSAN de type VIII. Le rallongement de la partie C-terminale en alanine semble entrainer l'agrégation de la protéine la rendant moins stable et donc susceptible d'être dégradée. Les mutations faux-sens, quant

à elles, rendent la méthylation de l'histone des gènes cibles impossible [79]. Ces mutations mènent toutes à un dérèglement de l'activité fonctionnelle de PRDM12 et donc au blocage des voies de signalisation en aval de la protéine empêchant la différenciation des nocicepteurs au stade embryonnaire (**Figure 9**).

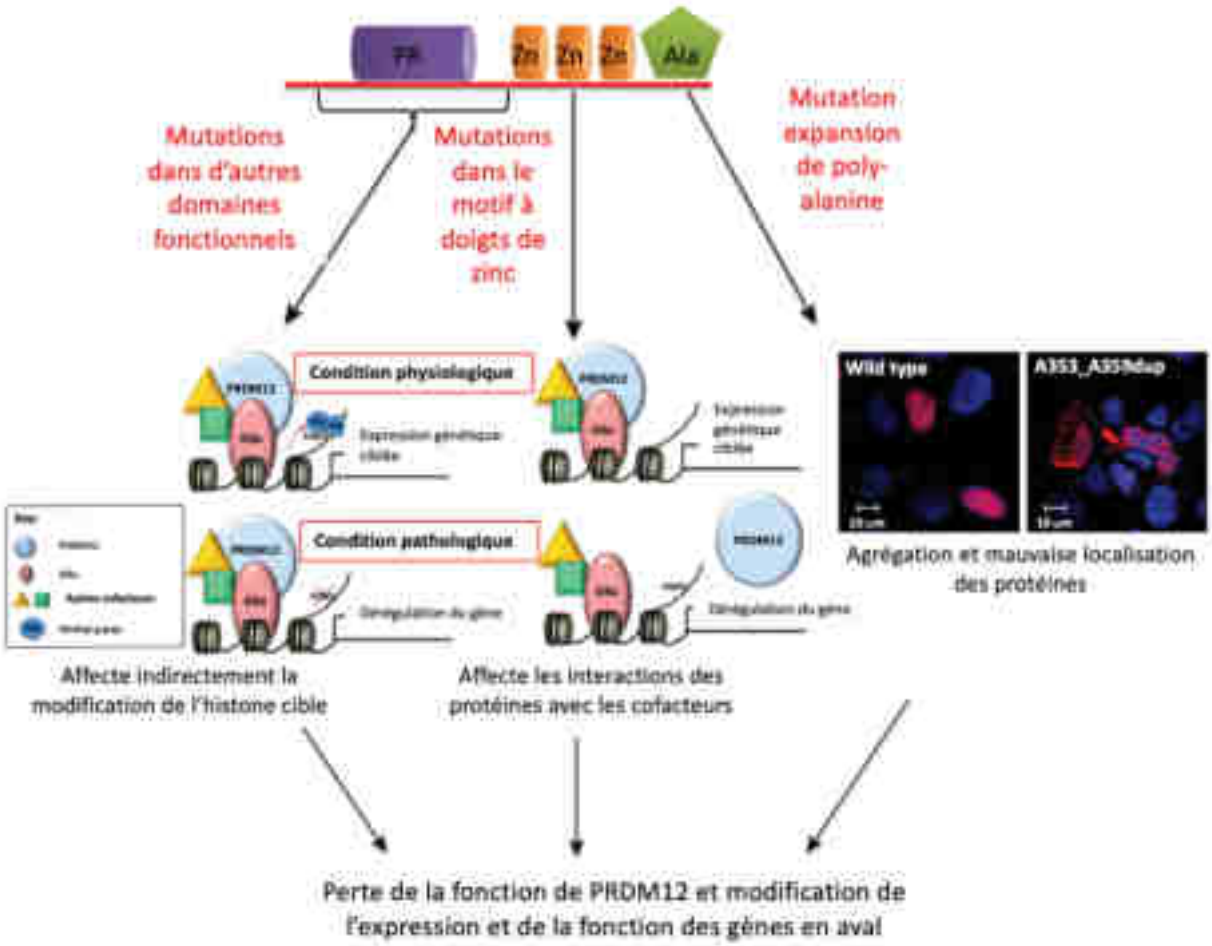

Figure 9 : Schéma de la structure de PRDM12 et des conséquences des mutations dans le gène. *Illustration issue et adaptée de l'article de Nahorski et al 2015 [80]. Les mutations de PRDM12 chez les patients atteins de HSAN VIII peuvent affecter différents domaines de la protéine, c'est-à-dire le domaine PR, le domaine en doigt de zinc ainsi que la partie poly-alanine. Physiologiquement, PRDM12 se lie à la méthyltransférase G9a qui méthyle l'histone 3 sur la lysine 9 (H3K9) du gène cible et permet la régulation des gènes. Dans le cas d'une mutation PRDM12, soit la méthylation est impossible, ou la liaison PRDM12 et G9a ne s'est pas faite. Dans le cas d'une mutation expansion en codons alanine de la partie terminale, la protéine semble s'agréger et avoir une mauvaise localisation (visible sur la photo à droite du schéma, version sauvage vs version mutée). Ces mutations mènent toutes au dérèglement de l'activité fonctionnelle de la protéine et au blocage des voies de signalisation en aval.*

ELP1 / IKBKAP

Le gène ELP1, localisé sur le chromosome 9q31.3 [81], code pour la protéine 1 du complexe de facteurs d'élongation de la transcription, Elongator, qui participe au mécanisme d'élongation de la transcription de gène [82]. Initialement, ce gène était appelé IKBKAP (I kappa B kinase complex-associated protein) et devait coder pour une protéine (IKAP) associée au complexe IκB. Cependant,

cette hypothèse a plus tard été réfutée. Des données montrent que ELP1 est impliqué dans la motilité cellulaire, dans l'exocytose et dans la modification de l'ARN de transfert [82].

Les mutations touchant le gène ELP1 ont initialement été classées sous le terme de syndrome de Riley-Day d'après les auteurs qui ont décrit pour la première fois la pathologie [82]. Aujourd'hui ces mutations sont décrites sous l'appellation de dysautonomie familiale ou HSAN de type III. A la différence des autres HSAN, ce n'est pas l'absence de douleur qui prédomine dans le phénotype de la maladie mais des dysfonctionnements gastro-intestinaux et respiratoires [83]. En effet, la sensibilité douloureuse est réduite mais pas absente dans ce type de HSAN. 3 mutations ont été identifiées dans ce gène qui pourraient être à l'origine du phénotype. La mutation la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de dysautonomie familiale est une substitution d'une thymine en cytosine, qui se situe dans le site d'épissage de l'intron 20. Cette mutation engendre alors un mauvais épissage de l'ARN messager et une absence d'expression de la protéine normale [84]. Deux mutations faux-sens ont également été trouvées : p.R696P (arginine en proline) et p.P914L (proline en leucine). L'analyse du nerf sural chez les patients atteints de la maladie montre une population réduite de fibres non myélinisées [83], probablement à l'origine des signes cliniques. Cependant, le lien entre les mutations dans le gène ELP1/IKBKAP et le phénotype de l'HSNA de type III reste encore méconnu.

FAM134B

Le récepteur FAM134B (family with sequence similarity 134 member B ou famille présentant une similarité de séquence 134 membre B) aussi appelé régulateur de réticulophagie 1 (RETREG 1) a pour rôle de maintenir la structure et de contrôler l'homéostasie du réticulum endoplasmique (RE) [85]. Il participe à l'autophagie sélective du RE (RE-phagie) en intervenant dans le processus de dégradation lysosomale des protéines de l'organelle. Les récepteurs d'autophagie FAM134B sont capables de se lier simultanément à la cible désignée et aux protéines LC3 sur les membranes autophagosomales en expansion pour former des vésicules autophages [86] (**Figure 10**).

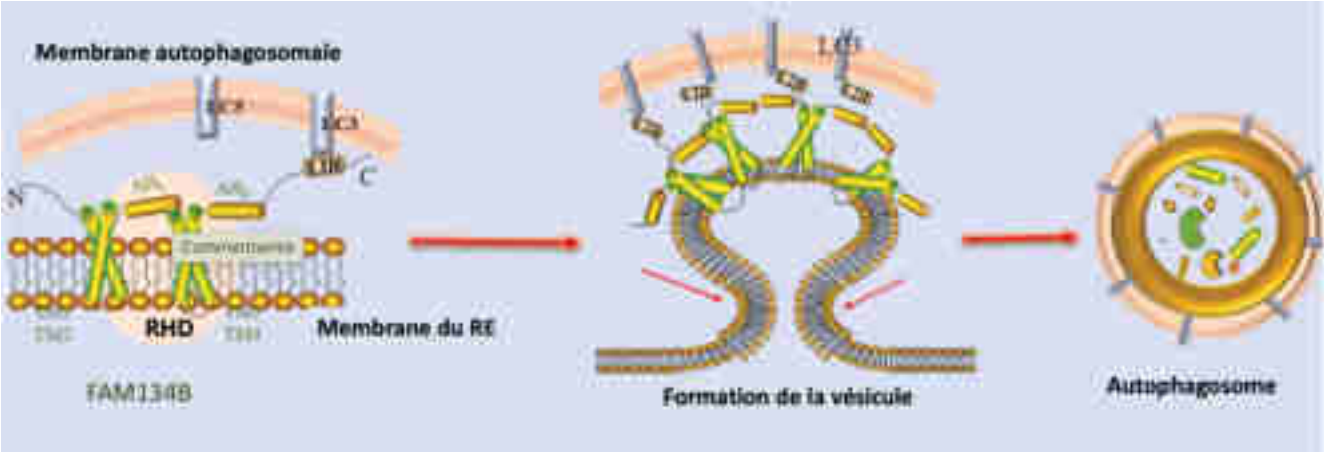

Figure 10 : Mécanisme de la RE-phagie et implication de FAM134B. *Illustration issue et adaptée de l'article de Chen et al 2022 [85]. Le domaine RHD (reticulon-homology domain) de FAM134B, constitué d'hélices transmembranaires (bâtonnets verts, TM1, 2, 3 et 4) et d'hélices amphiphiles cytoplasmiques (bâtonnets orange, AH_L et AH_C) se rassemble permettant d'incurver la membrane du RE. Les motifs LIR (LC3-interacting region) de FAM134B se lient aux protéines LC3 sur la membrane autophagosomale. Ce processus favorise le bourgeonnement et la formation d'autophagosomes du RE.*

Le gène codant cette protéine est localisé sur le chromosome 5p15.1 [87]. Chez la souris, le récepteur orthologue FAM134B est retrouvé, dans les cellules neuronales des DRG, à plusieurs endroits tels que le RE, l'appareil de Golgi et le noyau [88]. Il a été démontré que la kinase CAMK2B phosphoryle la sérine 151 de FAM134B pour induire une oligomérisation indispensable aux processus de fragmentation de la membrane du RE et de RE-phagie [89].

Les mutations dans le gène FAM134B sont associées à l'HSAN de type IIB et engendre une altération progressive de la perception douloureuse et un dysfonctionnement du système nerveux autonome [85]. L'analyse de plusieurs individus partageant des symptômes caractéristiques de l'HSAN de type IIB a révélé des mutations homozygotes non-sens (c.926C>G; p.S309X) ou entrainant un décalage du cadre de lecture (p.P7GfsX133, une proline est remplacée par une glycine à la position 7 suivie d'un décalage du cadre de lecture qui mène à un codon stop prématuré à la position 133) [88]. Il a été montré que la déplétion en FAM134B dû à ces mutations perte de fonction est à l'origine de l'apoptose de certains neurones primaires des ganglions rachidiens dorsaux ce qui expliquerait les signes cliniques des patients HSAN IIB [88]. Récemment, la mutation d'une glycine en arginine dans le gène FAM134B a été identifiée comme étant une mutation gain de fonction. En effet, une équipe de recherche a montré que cette mutation entraine une augmentation considérable de l'oligomérisation de FAM134B, ce qui engendre une fragmentation aberrante du RE et une RE-phagie excessive [89]. Cette activité augmentée serait à l'origine de la mort des cellules neuronales sensorielles.

CLTCL1

La chaîne lourde de la clathrine existe sous deux isoformes, CHC17 et CHC22. Le gène CLTCL1, Clathrin Heavy Chain Like 1, localisé sur le chromosome 22q11.21 code pour l'isoforme CHC22 [90]. La clathrine est une protéine de revêtement capable de s'auto-assembler, dont les fonctions sont nombreuses, et qui intervient notamment dans le tri des protéines pour les diriger vers des vésicules spécifiques de la cellule [91]. Contrairement à l'isoforme CHC17, CHC22 est beaucoup moins abondante et sa fonction est bien moins caractérisée [92]. La découverte d'une mutation dans le gène CLTCL1 dans une famille incapable de ressentir la douleur a permis de comprendre davantage le rôle de CHC22 [93]. Une équipe de recherche a identifié la substitution d'une guanine en adénine à la position 988 du gène ; menant au changement d'un glutamate en lysine dans la protéine qui s'est révélée être pathogène [93]. Il s'avère que l'expression du gène CLTCL1 est augmentée au cours du développement prénatal puis

diminuée dans l'enfance. Il se pourrait alors que CHC22 joue un rôle dans le développement du système nerveux notamment sur les progéniteurs neuronaux. De plus, cette même équipe a découvert que CHC22 est régulé négativement pendant le développement neuronal et que son inactivation est indispensable à la différenciation des précurseurs neuronaux probablement ceux impliqués dans la perception de la douleur [93]. Une mutation dans le gène CLTCL1 mène donc à un mauvais développement des neurones et au phénotype observé chez les patients CIP.

2.2.2 Nocicepteurs non fonctionnels : rôle des gènes SCN9A, SCN11A et ZFHX2

Le deuxième groupe clinique de CIP comprend les individus dotés de nocicepteurs développés mais non fonctionnels. Ces derniers sont incapables de détecter et de répondre aux signaux des dommages tissulaires. Jusqu'à présent, trois gènes ont été identifiés comme étant la cause de ce phénotype.

SCN9A et SCN11A

Les gènes SCN9A et SCN11A respectivement localisés sur le chromosome 2q23.3 et 3p22.2, codent pour la sous-unité α des canaux sodiques voltage-dépendants Nav1.7 (sodium voltage-gated channel alpha subunit 9, SCN9A) et Nav1.9 (sodium voltage-gated channel alpha subunit 11, SCN11A) [94, 95]. Les canaux sodiques voltage-dépendants participent au processus de génération et de conduction de potentiels d'action dans les neurones. Au repos les canaux sodiques sont fermés et inactifs. Lors de la dépolarisation de la membrane, les canaux s'ouvrent et permettent un flux de sodium de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. Le courant transmembranaire entraine alors la dépolarisation des neurones [96]. Ce phénomène est essentiel pour la propagation de l'influx nerveux. Les canaux sodiques Nav1.7 et Nav1.9 sont fortement exprimés dans le système nerveux périphérique [97] et particulièrement dans les nocicepteurs de faible diamètre des ganglions de la racine dorsale [98].

L'étude du génotype des membres de différentes familles atteints de CIP ont permis d'identifier dans un premier temps, la présence de trois mutations distinctes dans le gène SCN9A [99]. Deux substitutions (2691G>A et 1376C>G) ainsi qu'une délétion de la base 2298 entrainent la traduction de l'ARN messager en protéine finale tronquée. Grâce à une étude utilisant la méthode de patch-clamp dans des cellules transfectées avec le gène sauvage ou muté, il a été montré que le déclenchement des potentiels d'action peut être fortement perturbé en présence de la forme mutée inactive de Nav1.7 [99]. De plus, plusieurs études ont révélé l'existence d'autres mutations dans le gène SCN9A menant toutes à une réduction de la conductance Nav1.7 [100,101]. Ainsi les mutations du gène SCN9A engendrent une perte de fonction des canaux sodiques Nav1.7 dans les neurones nociceptifs qui ne sont alors plus en mesure d'initier les potentiels d'action et de transmettre les signaux douloureux.

En ce qui concerne SCN11A, une seule mutation a été identifiée à ce jour chez trois individus partageant des symptômes communs [102]. Une leucine est remplacée par une proline à la position 811 de la protéine SCN11A. Cette mutation gain de fonction entraine l'augmentation de l'activité du canal Nav1.9 avec un influx trop important de sodium et donc une dépolarisation constante de la membrane [103]. Bien que le mécanisme exact ne soit pas encore connu, une hypothèse serait que les autres canaux sodiques voltage-dépendants Nav1.7, Nav1.8 seraient alors inactivés et la conductance bloquée conduisant à une incapacité du système nerveux central à percevoir la douleur [103].

De manière contradictoire, plusieurs études ont montré que d'autres mutations gain de fonction de Nav1.7 et de Nav1.9 sont à l'origine d'une hypersensibilité à la douleur [96, 104, 105]. Ces données démontrent bien le rôle essentiel de ces canaux sodiques voltage-dépendants dans la douleur, ce qui en fait des cibles thérapeutiques de choix.

ZFHX2

Le gène ZFHX2 (zinc finger homeobox 2 ou homéobox 2 à doigts de zinc), localisé sur le gène 14q11.2 [106], code pour une protéine constituée de 18 motifs en doigts de zinc et 3 homéodomaines [107]. Cette protéine semble être un facteur de transcription dont la fonction reste encore méconnue. Il a été montré que ZFHX2 est fortement exprimé dans les neurones en différenciation [108] mais également dans les neurones de faible diamètre des ganglions de la racine dorsale chez la souris [109].

C'est dans trois générations d'une famille italienne dont 6 membres présentaient une faible capacité à ressentir la douleur qu'une équipe de recherche a identifié une nouvelle mutation [109]. Par un séquençage entier de l'exome, ils découvrent une substitution d'acide aminé menant à la traduction d'une lysine à la place d'une arginine au niveau du second homéodomaine de la protéine. Cette arginine à la position 1913 est hautement conservée dans les séquences orthologues démontrant ainsi l'importance fonctionnelle de ce résidu. Bien que le lien entre perception de la douleur et le gène ZFHX2 ne soit pas encore connu, il semblerait qu'une dérégulation de ce gène contribue au phénotype d'insensibilité à la douleur [109].

2.3 Symptôme et complications

Le symptôme principal de la CIP est une perception altérée de la douleur. Chez les enfants, cette insensibilité à la douleur engendre des comportements d'automutilations orales telles que des morsures répétées de la langue, des lèvres et de la muqueuse buccale [110]. Ces automutilations peuvent également s'étendre aux extrémités, notamment par des morsures du bout des doigts. C'est pourquoi, chez ces enfants, la pointe de langue, le bord des lèvres et l'extrémités des doigts sont souvent absents ou endommagés [111] (**Figure 11**).

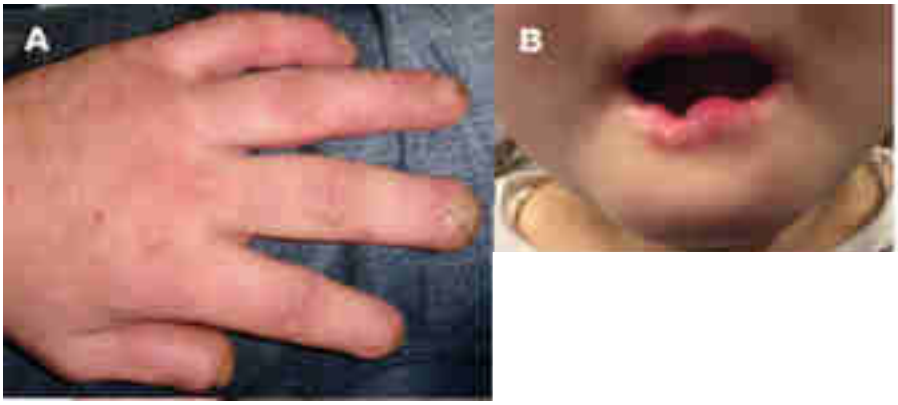

Figure 11 : Photos d'automutilation des doigts (A) et de la bouche (B) chez un enfant atteint de CIP*. Photos issues de l'article de Schon et al 2020* [55]

L'absence de douleur entraine des lésions traumatiques répétées comme des ecchymoses, des fractures osseuses et articulaires qui ont une guérison très lente et peuvent se transformer en ostéomyélites en raison des infections [111]. La plupart du temps, ces complications passent inaperçues, retardant le diagnostic et pouvant aller jusqu'aux ulcères et parfois même aux amputations du membre touché [112].

Toutes les mutations des gènes cités précédemment entrainent un symptôme commun étant l'incapacité à ressentir la douleur mais elles entrainent également des signes cliniques propres à certains gènes affectés. Les CIP-NTRK1 sont également appelés CIPA pour insensibilité congénitale à la douleur avec anhidrose, c'est-à-dire l'incapacité à suer [113]. Une analyse microscopique a montré que ce phénotype est dû à une perte d'innervation des glandes sudoripares due à l'absence ou au dysfonctionnement des neurones du système nerveux sympathique [114]. En effet, TRKA étant présent dans le système nerveux sympathique, les mutations touchant le récepteur entrainent un défaut de développement pour ces neurones aussi et des manifestations cliniques. Les patients CIPA sont donc prédisposés à des épisodes récurrents de fièvre non infectieuse dû à un défaut de thermorégulation puisque leur corps ne peut pas évacuer la chaleur par sudation [113]. Pour les mêmes raisons, ils peuvent également développer de l'hyper- ou de l'hypo-thermie selon la température ambiante [115]. L'hyperkératose palmoplantaire c'est-à-dire l'épaississement anormal de la couche cornée de la peau au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds est aussi un symptôme fréquent chez ces patients [116]. De plus, les traumatismes répétés sur les articulations des coudes, des genoux ou encore des chevilles engendrent des déformations articulaires significatives, qui sont à l'origine d'arthropathies neuropathiques, connues sous le nom d'articulations de Charcot [111] (**Figure 12**). Les patients atteints de CIP-NGF ainsi que de CIP-SCN9A développent les mêmes problèmes articulaires.

Figure 12 : Photo d'un pied enflé dû à une arthropathie de Charcot au niveau de la cheville chez une enfant CIP de 5 ans. *Photo issue de l'article de Hashemzadeh et al 2023* [117]

Des problèmes oculaires peuvent également survenir tels qu'une sécheresse oculaire, une kératite ponctuée superficielle ainsi qu'une opacification et une ulcération de la cornée à la suite d'une perte de sensibilité cornéenne [118] (**Figure 13**).

Figure 13 : Photo des yeux d'un patient CIP montrant une opacité cornéenne centrale dans l'œil gauche. *Photo issue de l'article de Elsana et al 2021* [119]

Une étude a montré que chez les patients CIPA ainsi que chez les patients CIP-NGF, CIP-PRDM12 et CIP-ZFHX2, la perception de la température est altérée avec une difficulté à distinguer clairement le chaud du froid pour des températures extrêmes [114].

Une évaluation du comportement et des tests de développement mental montrent que les enfants CIPA présentent des retards mentaux à des degrés variables accompagnés de troubles émotionnels, de déficience intellectuelle et de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité [111]. Une revue suppose que cette déficience intellectuelle est déterminée par l'emplacement de la mutation sur le gène NTRK1, avec une déficience intellectuelle sévère lorsque la mutation se trouve dans le domaine fonctionnel de la protéine [120]. Cependant, d'autres études de cas réfutent cette hypothèse en montrant des patients CIPA dotés de mutations dans le domaine fonctionnel du gène mais sans déficit cognitif suggérant qu'il pourrait y avoir d'autres facteurs influençant le phénotype de déficience intellectuelle [121]. D'autant plus que cette déficience intellectuelle peut également être retrouvée chez des patients CIP-NGF et CIP-CLTCL1.

Les patients CIPA et CIP-NGF ont une sensibilité augmentée à la bactérie *Staphylococcus aureus* [59]. Cette bactérie est la cause de nombreuses infections comme des ulcérations de la peau, des ostéomyélites, des pneumonies, des endocardites ou encore des septicémies [122]. Lors d'une infection à

S. aureus, les exoprotéines bactériennes induisent la libération de NGF, par les cellules de l'hôte tels que les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules endothéliales en réaction à la réponse inflammatoire, qui va améliorer le phénomène de phagocytose, stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires et promouvoir le recrutement des neutrophiles [123]. Ces mécanismes, par le biais de NGF, renforcent l'immunité contre les infections à *S. aureus*. C'est pourquoi, les mutations dans le gène NTRK1 ou dans le gène NGF menant à une non-expression ou une expression non fonctionnelle de ces protéines, engendrent une susceptibilité augmentée à l'infection par *S. aureus*.

Un signe clinique, spécifique des CIP-SCN9A, est l'anosmie ou l'hyposmie c'est-à-dire l'absence ou la réduction de l'odorat [100]. Pour mettre en lien ce phénotype et les mutations dans le gène SCN9A, une équipe de recherche a utilisé des souris déficientes pour le canal Nav1.7 spécifiquement dans les neurones sensoriels olfactifs (knockout conditionnels) [124]. Ils montrent que suite à une stimulation olfactive, la propagation des potentiels d'action le long des neurones sensoriels olfactifs est toujours présente, mais qu'en revanche ces neurones sont incapables d'initier la signalisation synaptique vers les neurones de projection dans le bulbe olfactif, ce qui correspond à la première synapse du système olfactif [124]. Ainsi la perte de fonction des canaux sodiques Nav1.7 n'engendre pas seulement une perte de sensibilité à la douleur mais également une perte d'odorat.

Les CIP-SCN11A sont accompagnés d'une dysfonction gastro-intestinale caractéristique [103]. Ce phénotype n'est pas surprenant puisqu'il a été montré que les canaux Nav1.9 sont également exprimés dans le plexus entérique et qu'ils jouent un rôle dans la motilité intestinale [125, 126].

Les autres signes cliniques relativement fréquents, en dehors de l'insensibilité à la douleur, sont une hyperhidrose, correspondant à une transpiration excessive (à l'inverse de l'anhidrose), une incontinence urinaire, des neuropathies motrices occasionnelles chez les patients CIP-FAM134B et des sévères troubles de l'apprentissage chez les patients CIP-CLTCL1 [59].

Un autre aspect intéressant à étudier dans le cadre de la CIP est l'impact de la maladie sur l'empathie des patients atteints. L'empathie est, par définition, la capacité à comprendre ce que l'autre ressent en mobilisant des processus cognitifs et émotionnels [127]. Des études d'imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle ont montré que le fait d'imaginer, d'entendre ou de voir la douleur d'autrui implique des circuits neuronaux similaires à ceux mis en jeu dans les mécanismes de la douleur propre, notamment le cortex cingulaire antérieur, responsable de la composante affective de la douleur [128, 129]. Il convient, toutefois, de souligner que l'expérience personnelle de la douleur peut modifier le jugement qu'une personne porte sur la douleur d'autrui [130]. Ainsi, la question se pose de savoir si une personne n'ayant pas la capacité de ressentir la douleur et donc d'avoir une expérience personnelle de cette dernière peut montrer de l'empathie face à la douleur éprouvée par une autre personne. Une équipe de recherche a fait passer des tests à des patients adultes atteints de CIP pour étudier leur façon de percevoir la douleur des autres et a réalisé les mêmes tests chez des individus contrôles, non affectés de CIP. [131]. Trois expériences ont été mises en place, la première consistant à estimer la douleur ressentie par soi et

par les autres à propos de scénarios imaginaires. La deuxième expérience demandait à évaluer la douleur face à des vidéos de situations douloureuses sans comportement audible ou visible lié à la douleur. Enfin, la troisième expérience consistait à évaluer l'intensité de la douleur à partir d'expressions faciales. Les évaluations des scénarios de douleurs fictives n'ont pas révélé de différences entre les individus CIP et les contrôles en ce qui concerne la notation de l'intensité de la douleur d'autrui ce qui montre que ces patients ont accès à une connaissance des douleurs malgré l'altération de leur propre perception douloureuse. De la même manière, les patients CIP ont évalué les expressions faciales de douleurs similairement aux contrôles. Cependant, ils ont eu beaucoup plus de difficultés à juger les vidéos d'évènements douloureux en l'absence d'indices verbales et d'expressions faciales en sous-estimant significativement les douleurs. Ces résultats suggèrent alors que les patients CIP s'appuient sur leur capacité d'empathie émotionnelle pour estimer la douleur d'autrui et qu'il n'est pas forcément nécessaire d'avoir eu une expérience personnelle pour ressentir de l'empathie [131]. En outre, une deuxième étude a été réalisée sur des patients CIP dans laquelle l'imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle montre que l'implication de l'empathie dans la perception de la douleur d'autrui des patients CIP, dépend de l'activation du cortex cingulaire postérieur et du cortex préfrontal ventromédian, suggérant que ces structures ont un rôle majeur dans la prise de perspective émotionnelle et dans la compréhension des sentiments d'autrui malgré l'absence d'expérience personnelle [132].

2.4 Diagnostic et stratégie d'identification des gènes en cause

Étant donné que la CIP touche une très faible proportion de familles à l'échelle mondiale, il n'existe pas de consensus clair en matière de critères diagnostiques pour cette pathologie. Le diagnostic clinique de la CIP demeure complexe et repose sur l'historique du patient ainsi que sur une preuve de l'absence de perception de la douleur chez un individu qui est conscient et qui présente des capacités intellectuelles normales, excluant ainsi d'autres causes potentielles du manque de réaction [55]. Il est généralement établi dès la petite enfance, lorsqu'un enfant montre une absence de réaction comportementale habituelle face à la douleur, comme les cris, les pleurs ou les signes de gêne lors de blessures courantes.

L'examen clinique de la nociception est réalisé en appliquant un stimulus douloureux sur une partie du corps. Généralement, une pression de 5-10kg est exercée avec un stylo sur le lit unguéal du doigt (**Figure 14**) [55]. Une personne dotée d'une nociception normale doit avoir un réflexe de retrait ou exprimer des signes d'inconfort. Il est important que la technique utilisée n'engendre pas de blessures avant l'apparition d'une douleur significative et que ces tests de douleur soient réalisés avec parcimonie pour des raisons éthiques.

Figure 14 : Application d'un stimulus douloureux sur le doigt d'un patient avec la méthode du stylo. *Photo issue de l'article de Schon et al 2020* [55]

Cependant, le diagnostic peut s'avérer difficile chez les jeunes enfants ou les patients ayant des troubles du développement car les capacités de communication peuvent être altérées. En conséquence, le diagnostic nécessite souvent l'avis d'une équipe multidisciplinaire, comprenant des pédiatres, des neurologues, des psychologues et d'autres spécialistes pour établir une évaluation complète et fiable.

Les biopsies cutanées permettent de révéler la présence et/ou la déficience de fibres myélinisées et non myélinisées de petit diamètre [133]. Elles consistent à prélever un petit échantillon de peau et à l'analyser au microscope électronique. Dans le cas d'une CIP due à une absence de développement des nocicepteurs, les fibres de petit diamètre non myélinisées sont absentes [111]. Les biopsies des nerfs cutanés sont, cependant, peu fréquentes dans la pratique clinique actuelle [133].

Le test à l'histamine est utilisé pour détecter une CIP-NGF ou une CIPA [111]. En effet, les afférences primaires dépendantes du NGF envoient des signaux activant non seulement les neurones dans la corne dorsale mais aussi le processus d'inflammation neurogène. L'inflammation neurogène se développe suite à un processus appelé reflexe d'axone, au cours duquel les terminaisons périphériques des neurones nociceptifs libèrent des neuromédiateurs nociceptifs tels que la substance P et le CGRP. Ces substances induisent une vasodilatation, une extravasion plasmatique et l'activation de cellules non neuronales telles que les mastocytes et neutrophiles qui libèrent à leur tour des médiateurs inflammatoires comme l'histamine. L'inflammation se développe alors en 4 signes ; rougeur, chaleur, œdème et douleur. L'injection intradermique d'histamine produit chez un individu sain une papule érythémateuse et uniquement une papule sans érythème chez l'individu atteint de CIP [111]. De plus, l'injection et la période post-injection n'entrainent pas de douleur chez les patients CIP contrairement aux individus sains.

Ainsi, le diagnostic de la CIP repose sur des antécédents et/ou des signes évocateurs d'insensibilité à la douleur, un examen clinique, dans certains cas une biopsie, mais également sur la présence d'un variant pathogène de l'un des gènes cités précédemment [55]. Pour ce faire, les cliniciens ont recours à deux principales approches : des tests génétiques ciblés ou des tests génomiques. Les tests génétiques ciblés visent à analyser des gènes spécifiques, choisis en fonction de l'hypothèse

diagnostique formulée par le clinicien [134]. Cette hypothèse repose généralement sur les caractéristiques cliniques et phénotypiques associées à la condition. Par exemple, une analyse de séquence du gène NTRK1 est considérée devant un individu présentant une CIP associée à de l'anhidrose. Le gène SCN9A est analysé si l'individu présente également une anosmie. Les cliniciens peuvent alors utiliser un test monogénique qui, par définition, permet de chercher des mutations uniquement dans un seul gène choisi. Il est préférable d'utiliser ce genre de technique lorsque le lien entre la maladie et le gène est clairement établi. Ce test a une sensibilité clinique élevée. Grâce au développement des techniques de séquençage de nouvelle génération, ils peuvent également opter pour un panel multigénique qui peut tester simultanément de 2 à 150 gènes pertinents pour la CIP [135]. Ces tests sont fortement préconisés dans le cas de maladies génétiquement hétérogènes, c'est-à-dire des variants pathogènes dans plus d'un gène pouvant être à l'origine d'un même phénotype, ce qui est le cas des CIP. Les tests génomiques, quant à eux, permettent un séquençage complet soit du génome, qui comprend toutes les séquences codantes et non codantes de l'ADN nucléaire et mitochondrial, soit de l'exome qui inclut toutes les séquences codantes de l'ADN transcrit en ARN mature (ce qui représente seulement 1 à 2% du génome mais qui contient la majorité des variants pathogènes connus) [135]. Ils sont réalisés dans le cas où les mutations dans les gènes cités précédemment n'ont pas été trouvées. Il n'est pas à exclure que de nouvelles mutations dans d'autres gènes n'aient pas encore été identifiées en raison de la rareté des cas à l'échelle mondiale et du grand nombre de gènes impliqués dans les mécanismes de la douleur.

Une fois le diagnostic initial posé, il faut déterminer l'étendue de la maladie. Ainsi l'évaluation peut aussi inclure, dépendant de la cause génétique et de ce qui a déjà été réalisé pour le diagnostic initial, un examen dermatologique avec la recherche de zones de sécheresse et d'hyperkératose, un examen du corps entier en examinant les lésions et les potentielles infections à *S. aureus*, un examen ophtalmologique, un examen des os et des articulations, des tests de transpiration, des tests neurologiques, ainsi qu'une évaluation des fonctions cognitives [55].

2.5 Modes de transmission et évaluation des risques de transmission à la descendance

Les maladies génétiques héréditaires sont des altérations du patrimoine génétique qui se transmettent à la descendance puisque chaque parent donne la moitié de son capital génétique pour créer celui de l'enfant. Ainsi, selon le mode de transmission, l'enfant a plus ou moins de risque de développer à son tour la pathologie. La CIP est une maladie héréditaire, qui se transmet selon un mode autosomique récessif pour les gènes NTRK1, NGF, PRDM12, FAM134B, CLTCL1, ELP1 et SCN9A [59]. Ce mode de transmission signifie que la mutation responsable de la maladie se situe sur un gène autosome et non sur les chromosomes sexuels X ou Y. La maladie se développe uniquement si une personne hérite de deux copies de l'allèle muté, une provenant de chaque parent [136]. L'individu est alors dit homozygote. Ainsi, les parents de l'individu atteint sont systématiquement hétérozygotes c'est-à-dire qu'ils possèdent une

seule copie de l'allèle muté. Ils ne développeront pas la maladie car un seul allèle muté ne suffit pas à provoquer l'expression clinique de la pathologie. Les individus hétérozygotes sont appelés porteurs sains. Lorsqu'un couple hétérozygotes a un enfant, celui-ci a une probabilité de 25% d'être affecté par la maladie, 50% d'être également hétérozygote et 25% de ne porter aucun allèle muté [136]. La descendance d'un individu malade sera forcément hétérozygote pour le gène puisqu'elle recevra l'allèle muté du parent malade et un allèle normal de l'autre parent (**Figure 15**).

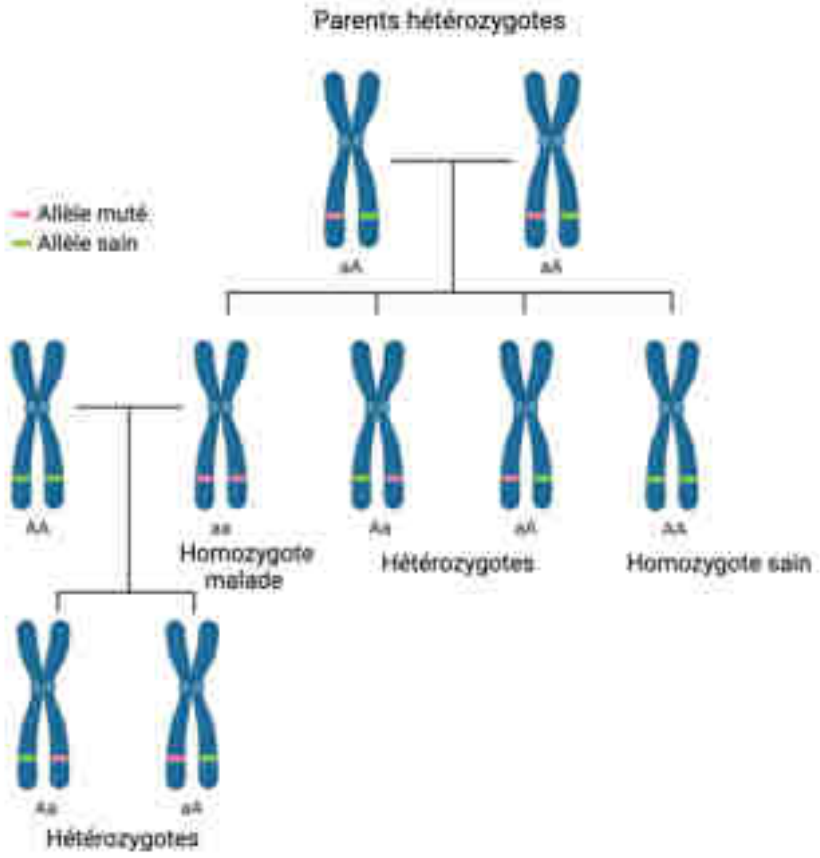

Figure 15 : Schéma de la transmission autosomique récessive. *Schéma réalisé avec Biorender.*

Les CIP impliquant les gènes SCN11A et ZFHX2 sont héritées de manière autosomique dominante [59]. Cela signifie que l'allèle mutant est dominant par rapport à l'allèle sain et qu'une seule copie de cet allèle est nécessaire pour développer la pathologie [137]. Les combinaisons de génotypes des parents de l'individu atteint sont donc beaucoup plus variées. Par exemple, si un parent est sain (homozygote sain) et l'autre parent est hétérozygote de la mutation, alors l'enfant a 50% de probabilité d'hériter de l'allèle muté et de développer la maladie [137] (**Figure 16**).

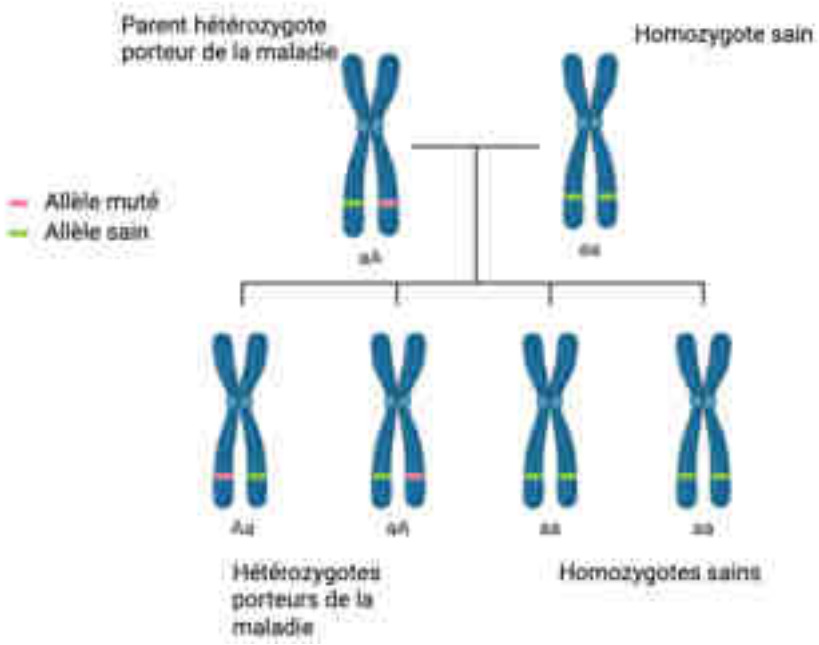

Figure 16 : Schéma de la transmission autosomique dominante. *Schéma réalisé avec Biorender*

Certains cas de CIP-SCN11A sont dus à une mutation *de novo*, c'est-à-dire une mutation spontanée qui survient chez l'individu affecté [138], le terme congénital ne peut alors pas être utilisé mais les personnes dans ce cas de figure sont extrêmement rares. Cela signifie que la mutation n'est pas présente dans les générations précédentes. Cependant, l'individu affecté d'une mutation *de novo* peut transmettre l'allèle muté à sa descendance.

Dans le cas des grossesses, il convient de discuter des risques de transmission à l'enfant, ainsi que des tests prénatals disponibles et d'apporter un conseil génétique aux familles atteintes de la maladie ou porteuses du gène.

La CIP est donc une maladie génétique héréditaire touchant le système nerveux avec pour conséquence principale une absence de perception de la douleur, ce qui engendre d'importantes répercussions sur l'ensemble de l'organisme. Plusieurs gènes mutés peuvent être à l'origine de cette pathologie avec des mécanismes d'action différents entrainant une multitude de signes cliniques. A la suite du diagnostic, une prise en charge multidisciplinaire par des professionnels de santé est nécessaire pour améliorer la qualité de vie des patients mais également pour rallonger leur espérance de vie.

3. Prise en charge de l'insensibilité congénitale à la douleur

3.1 Prise en charge des manifestations cliniques

Actuellement, il n'existe pas de consensus quant au traitement de la CIP. Le traitement repose, avant tout, sur la prise en charge des manifestations cliniques par une équipe pluridisciplinaire et l'intervention coordonnée de médecins généralistes, pédiatres, ophtalmologues, dermatologues, dentistes et orthopédistes [55]. En ce qui concerne les automutilations orales chez l'enfant, comme les morsures répétées de la langue, des lèvres et des doigts, plusieurs méthodes de prévention peuvent être proposées. L'extraction des dents, l'élimination des bords tranchants des dents par meulage ou par ajout de composite, l'utilisation de protège-dent ou de plaque de protection peuvent être des solutions pour contrer l'automutilation orale des enfants CIP [139]. Naturellement, le traitement des lésions auto-infligées oro-faciales est propre à chaque cas et l'implication de chirurgiens-dentistes dans la gestion de ces patients est nécessaire. Il semblerait qu'avec l'âge les automutilations cessent puisque les patients adultes apprennent à éviter ce comportement.

Les lésions traumatiques, telles que les fractures osseuses, sont traitées de manière standard avec un examen minutieux. Dans un premier temps, les fractures sont réduites (réalignement des fragments osseux par manipulation), et mises en contention. Puis, sont préconisés du repos, de la glace, une compression et une surélévation (RICE) ou encore une protection avec une attelle ou un plâtre selon les indications (PRICE). Enfin, certaines fractures nécessitent parfois une intervention chirurgicale [140]. En ce qui concerne les déformations articulaires dont souffre la plupart des patients CIP, elles peuvent être soignées par ostéotomie [141]. L'ostéotomie est une intervention chirurgicale qui consiste à sectionner une portion d'os dans le but de modifier sa structure, son axe ou sa forme afin de rééquilibrer les forces mécaniques. Ces patients peuvent également avoir recours à des appareils orthopédiques, des attelles, des plâtres ou encore des béquilles pour soutenir leur membre et leur articulation.

L'hypo- ainsi que l'hyperthermie des patients CIPA se corrigent dans un premier temps par des dispositifs de chauffage ou de refroidissement (couverture, bain glacé, ventilateur) mais également par un contrôle de la température environnementale.

Le traitement des complications oculaires peut inclure des collyres lubrifiants, à base d'acide hyaluronique par exemple, pour hydrater les yeux. Les ulcères cornéens se traitent avec des collyres antibactériens ou antifongiques, dépendant de l'agent pathogène impliqué. Généralement les collyres de moxifloxacine 0,5% ou gatifloxacine 0,3 ou 0,5% sont les plus utilisés [142]. Ce sont deux antibiotiques appartenant à la famille des quinolones utilisés pour traiter les infections bactériennes de l'œil [143, 144]. Les collyres de tobramycine 15mg/mL (famille des aminosides) et de céfazoline 50mg/mL (famille des céphalosporines) peuvent être utilisés dans le cas d'ulcères plus importants. Le traitement des ulcères peut également comprendre des cycloplégiques, comme l'atropine ou la scopolamine, permettant de

dilater la pupille pour limiter les douleurs et éviter les synéchies [142]. Dans certains cas, une intervention chirurgicale est recommandée.

Les patients atteints d'hyperkératose palmoplantaire peuvent utiliser des émollients pour maintenir l'hydratation de la peau et des kératolytiques permettant de ramollir la couche cornée et de favoriser la desquamation des cellules épidermiques [145].

Les patients CIP à risque augmenté d'infection à *S. aureus* doivent être surveillés de près pour déceler le moindre signe d'infection le plus rapidement possible. Le traitement des infections à *S. aureus* repose sur des antibiotiques choisis en fonction du site d'infection, de la gravité de la maladie et de la probabilité de l'implication de souches résistantes [146].

3.2 Prévention et éviction des blessures

La prise en charge des CIP repose aussi principalement sur l'éviction des blessures. Pour ce faire, l'éducation thérapeutique du patient adulte mais aussi de l'enfant est nécessaire. En effet, la gestion de cette pathologie nécessite un engagement actif de la part des patients et de leur entourage. Les patients doivent apprendre à reconnaitre les signes avant-coureurs de blessures pour permettre un traitement au plus vite et éviter des complications graves. Chez les enfants, le défi est encore plus grand car ils doivent être sensibilisés à la notion de risque et de danger dès leur plus jeune âge. Ils doivent apprendre à reconnaître les objets, les situations et les comportements potentiellement dangereux. Cela peut inclure, par exemple, l'enseignement sur les risques liés aux objets tranchants, à la chaleur, ou encore aux situations impliquant des chutes. Toutefois, une difficulté majeure réside dans le fait que les enfants atteints de CIP, n'ayant jamais éprouvé de douleur, n'ont pas la même réponse instinctive face à ces dangers contrairement aux autres enfants qui apprennent à associer la douleur à la menace. Il est essentiel que l'entourage du patient soit informé de sa condition, notamment le personnel éducatif entourant l'enfant (nourrice, enseignant) afin de pouvoir intervenir en cas de situations potentiellement risquées [147]. A la maison, des mesures de protection peuvent être mises en place comme des barrières d'escaliers ou des protecteurs d'angles de table. L'objectif est que l'enfant et l'adulte aient un sens du danger qui pourrait compenser l'absence de douleur et permettrait de minimiser les risques.

Des visites régulières chez les professionnels de santé tels que des pédiatres, des chirurgiens-dentistes, des ophtalmologues, des dermatologues sont recommandées. Des technologies telles que des capteurs ou des bracelets d'alerte, peuvent être utilisées pour prévenir les accidents. Des activités sportives permettant d'accroitre la force, l'équilibre et la conscience du corps sont préconisées et cela peut inclure la danse, la natation, le cyclisme ou encore certains arts martiaux [55]. A l'inverse, il est recommandé de ne pas pratiquer de sauts, de sports de contact, d'emplois ou de loisirs impliquant des risques de blessures contondantes ou de traumatismes osseux.

3.3 Avancées dans la recherche de traitements

3.3.1 Blocage des récepteurs opioïdes pour rétablir la perception de la douleur chez les patients CIP-SCN9A

Étant donné la rareté et la complexité de cette pathologie, le traitement pour rétablir la nociception chez les patients CIP n'a pas encore été trouvé. De plus, considérant le nombre important de gènes pouvant être impliqués dans la maladie, il est très probable que chaque type de CIP nécessite un traitement différent en fonction du gène. Cependant, des recherches sont en cours et des découvertes ont été faites concernant la CIP-SCN9A. Comme expliqué précédemment, SCN9A code pour le canal sodique Nav1.7 présent dans les neurones sensoriels périphériques et permet la propagation de l'influx nerveux. En 2015, une équipe de recherche a démontré qu'en plus de sa contribution à la signalisation électrique, Nav1.7 pouvait également avoir d'autres fonctions [148]. Ils ont analysé l'expression de gènes dans les neurones sensoriels des DRG en utilisant des souris knock-out (KO) Nav1.7, Nav1.8 ou Nav1.9. De manière intéressante, ils ont trouvé que le taux d'ARN messager *Penk,* qui est le précurseur de la Leu- et de la Met-enképhaline [149], était augmenté chez les souris KO Nav1.7. Ainsi, ils ont émis l'hypothèse que le phénotype CIP observé chez les souris KO Nav1.7, mais également chez les patients CIP-SCN9A, soit en partie dû à l'analgésie médiée par l'enképhaline sur les récepteurs opioïdes. Ensuite, pour étudier le rôle des opioïdes endogènes sur le comportement douloureux des souris KO Nav1.7, ils ont utilisé la naloxone, un antagoniste non sélectif des récepteurs opioïdes utilisé comme antidote des intoxications et des surdoses aux opiacés [150]. Pour mesurer l'effet de cet antagoniste sur le comportement douloureux thermique, les chercheurs ont utilisé le test Hargreaves (**Figure 17a**) consistant à appliquer un stimulus thermique généré par une source lumineuse sur la patte de la souris et à mesurer le temps de retrait de la patte. La douleur mécanique est mesurée, quant à elle, par le test de Randall-Selitto (**Figure 17b**) qui consiste à appliquer une pression croissante sur la patte de l'animal et a indiqué le seuil de la pression lors du retrait de la patte. L'administration de naloxone a permis une réversion de l'analgésie et un retour au seuil basal des douleurs thermiques et mécaniques des souris KO Nav1.7 en comparaison aux souris sauvages.

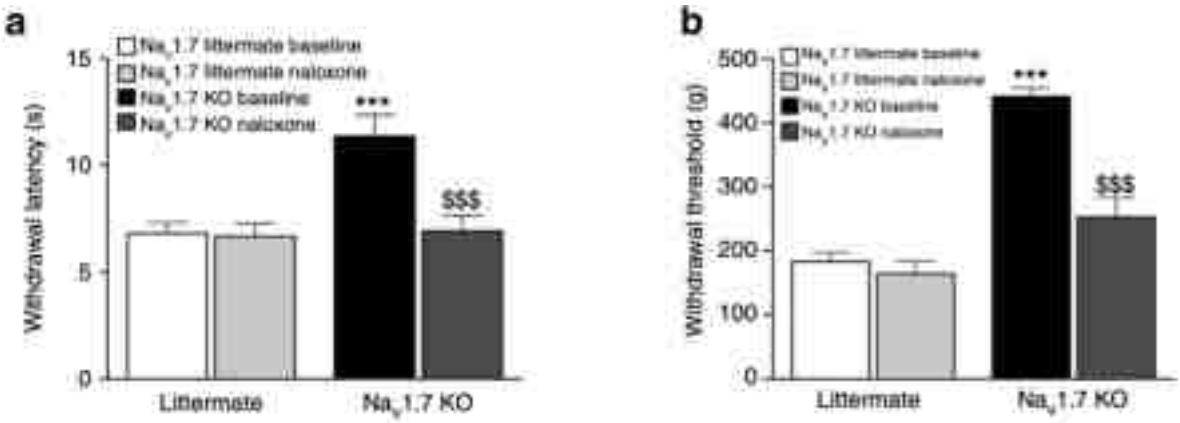

Figure 17 : Les déficits sensoriels thermique (a) et mécanique (b) sont inversés par la naloxone chez les souris KO Nav1.7. *Figure issue de l'article de Minett et al 2015* [148]*. (a) Le temps de retrait de la queue après stimulation thermique des souris KO Nav1.7 suite à l'administration de naloxone (rectangle gris foncé) a significativement diminué par rapport à leur seuil basal (rectangle noir). (b) Le seuil de retrait de la queue après stimulation mécanique des souris KO Nav1.7 suite à l'administration de naloxone (rectangle gris foncé) a significativement diminué par rapport à leur seuil basal (rectangle noire).*

Enfin, ils ont examiné l'effet de la naloxone sur le seuil de la douleur chez un patient CIP-SCN9A en envoyant des impulsions de chaleur radiante de manière aléatoire sur l'avant-bras. En l'absence de naloxone, le sujet CIP était incapable de sentir les stimuli thermiques. Après injection intraveineuse de naloxone 12mg, la capacité à percevoir le stimulus thermique est passé de 0 à 80% (**Figure 18a**). De plus, il a rapporté ressentir une douleur générale dans une jambe ayant subi plusieurs fractures.

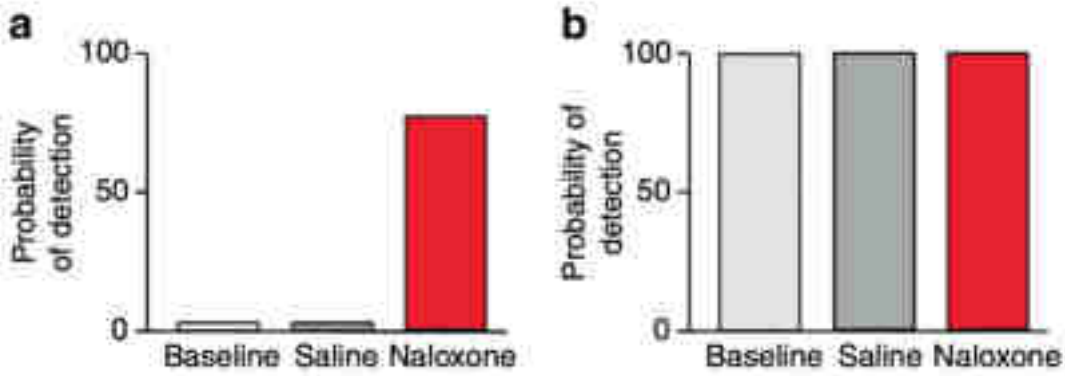

Figure 18 : La naloxone inverse l'analgésie associée au phénotype CIP chez un patient CIP-SCN9A (a) comparé à des individus sains (b). *Figure issue de l'article de Minett et al 2015* [148]*. (a) La capacité du patient CIP-SCN9A à percevoir la douleur a augmenté de 80% suite à l'injection de naloxone par rapport à son seuil basal et à une injection de solution saline. (b) La capacité des patients sains à ressentir la douleur était totale que ce soit pour le seuil basal, suite à l'injection de solution saline ou de naloxone.*

Quelques années plus tard, en 2021, cette même expérience est réalisée chez deux autres patients CIP-SCN9A [151]. Chez le premier patient la naloxone augmente la sensation douloureuse de la même

manière que dans l'étude précédente. Cependant, chez le deuxième patient aucun effet de la naloxone n'a été observé (**Figure 19**).

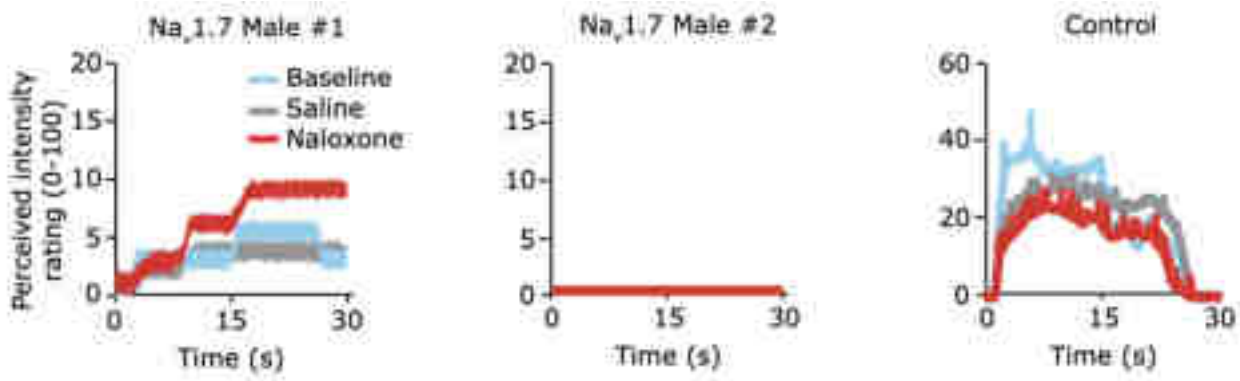

Figure 19 : Effet de la naloxone sur la perception douloureuse de deux patients CIP-SCN9A comparé à des individus sains. *Figure issue de l'article de McDonald et al 2021* [151]*. L'intensité de douleur perçue par le patient Nav1.7 male #1 a augmenté suite à l'injection de naloxone comparé à son seuil basal et à l'injection de solution saline. L'intensité de la douleur perçue par le patient Nav1.7 male #2 n'a pas augmenté suite à l'injection de naloxone en comparaison à son seuil basal et à l'injection de solution saline.*

Ce deuxième patient avait indiqué avoir développé, dans l'adolescence, la capacité d'éviter certaines blessures grâce à une sensation de picotement lorsqu'il était exposé à des stimuli thermiques et mécaniques nocifs [152]. Pendant l'expérience, ce patient a ressenti ces picotements qui n'ont jamais été perçus comme désagréables. Cela pourrait, peut-être, expliquer sa perception nulle du stimulus thermique pendant l'expérience [151]. Ces études fournissent donc une piste thérapeutique indiquant la naloxone comme un traitement pharmacologique envisageable pour les patients atteints de CIP avec une perte de fonction Nav1.7. En effet, bloquer les récepteurs opioïdes, responsables en partie du phénotype analgésique chez les patients CIP-SCN9A, par un antagoniste tel que la naloxone, pourrait faire réapparaitre la sensation douloureuse.

3.3.2 Augmentation du taux d'expression de protéine ELP1 fonctionnelle chez des patients atteints de dysautonomie familiale

La dysautonomie familiale est principalement causée par une mutation dans le site d'épissage de l'intron 20 du gène ELP1 entrainant une absence d'expression de la protéine normale. Il a été démontré que la kinétine (6-furfurylaminopurine), un facteur de croissance présent dans les plantes [153], corrigeait l'anomalie d'épissage et augmentait les taux de protéines normales d'ELP1 *in vitro* [154]. La kinétine permettrait d'influencer la localisation du spliceosome pour avoir un meilleur épissage de l'ARN messager et une protéine normale [154]. Un essai clinique sur des individus atteints de la pathologie et homozygotes pour la mutation confirme que la kinétine à une dose de 1000mg à 1500mg permet d'augmenter les taux d'ELP1 normale dans le sang [155]. Par la suite, un autre composé a montré les mêmes

capacités *in vitro* et dans des modèles animaux [156]. La phosphatidylsérine, un composant de la membrane cellulaire a révélé, en plus de son effet principal, une bonne tolérance et une sureté d'utilisation chez un petit nombre de patients malades. Une étude montre que la combinaison des deux composés, la kinétine et la phosphatidylsérine, entraine une élévation additive du taux de protéines ELP1 fonctionnelles par rapport à chaque molécule seule [157]. Des études sont en cours pour déterminer si cette augmentation du taux de protéines normales pourrait prévenir ou retarder, à long terme, les symptômes de la dysautonomie familiale.

3.3.3 Utilisation des thérapies géniques

Les progrès techniques réalisés dans le domaine de la thérapie génique offrent des stratégies thérapeutiques intéressantes en ce qui concerne les CIP. En effet, la technique des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) pourrait être utilisée pour corriger les mutations et réintroduire des nocicepteurs fonctionnels chez l'individu [158]. Les iPSCs sont des cellules obtenues à partir de cellules somatiques de donneurs sains ou malades (cellules sanguines, fibroblastes, cellules épithéliales), qui sont par la suite reprogrammées génétiquement pour obtenir des cellules non différenciées et de prolifération illimitée grâce à l'introduction de 4 gènes essentiels dans la cellule (Oct3/4, Sox2, c-Myc et Klf4) [159]. Ainsi, l'idée serait de prélever des fibroblastes chez les patients CIP, de générer des iPSCs puis de corriger la mutation responsable de la maladie, ce qui entrainerait la différenciation des cellules en nocicepteurs normaux et fonctionnels à transplanter chez le patient, ce qui lui permettrait de retrouver la perception de la douleur (**Figure 20**). La garantie d'une bonne intégration et de formation de synapses fonctionnelles des neurones greffés ainsi que la survie du greffon et le coût constituent des limites à cette technique [158].

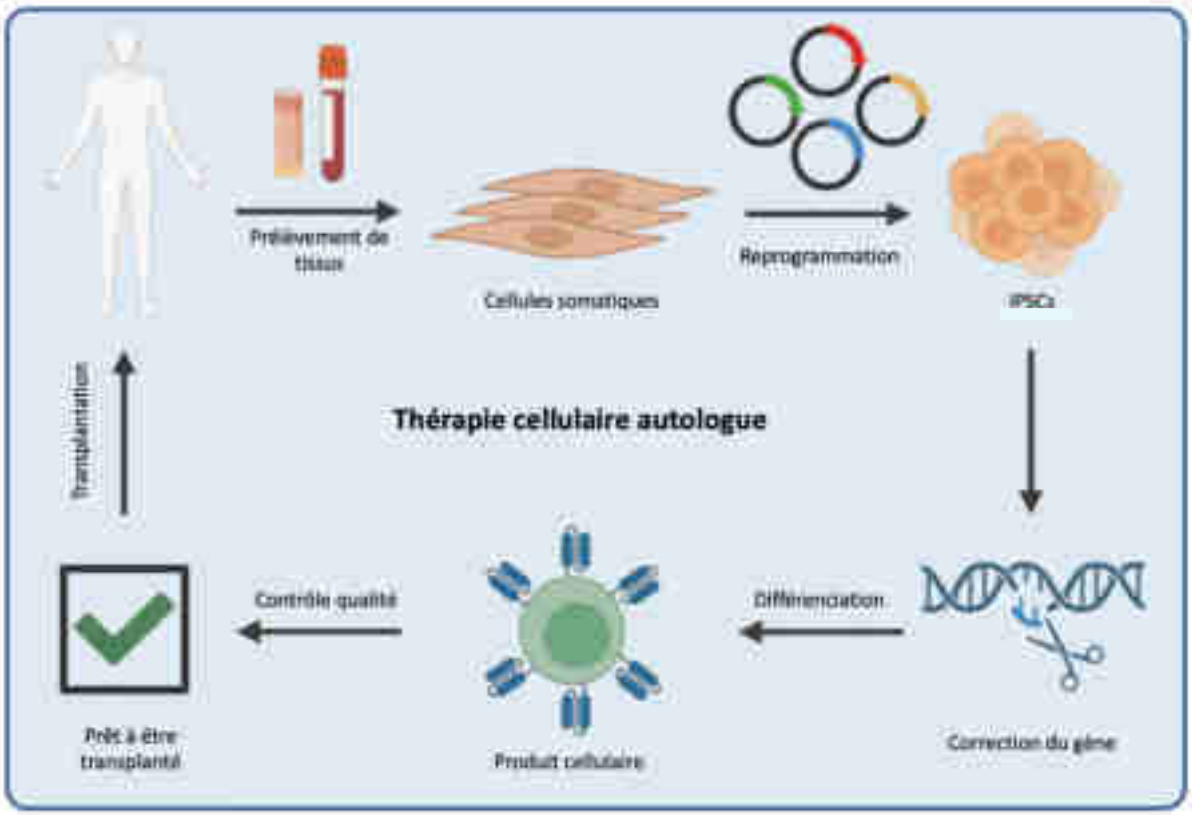

Figure 20 : Thérapie génique par la technique des iPSCs*. Illustration issue et adaptée de l'article de Cerneckis et al 2024 [160]. Des cellules somatiques sont collectées grâce à des prélèvements de tissus chez le patient puis reprogrammées pour donner des iPSCs. La correction du gène muté permet de donner un produit cellulaire sain qui pourra être transplanté chez le patient.*

Une des technologies les plus connues pour l'édition de gène est CRISPR-Cas9 (**Figure 21**). Cet outil est composé d'un fragment d'ARN guide (CRISPR), qui permet de reconnaitre une séquence cible sur l'ADN, lié à Cas9, une nucléase, capable de couper les deux brins d'ADN à un endroit précis [161]. Cette coupure peut ensuite être réparée par des mécanismes cellulaires naturels, soit par jonction d'extrémités non homologues soit par recombinaison homologue. Ce dernier mécanisme est particulièrement utile en thérapie puisque cela permet de corriger avec précision la mutation en introduisant, avec l'outil, un ADN modèle.

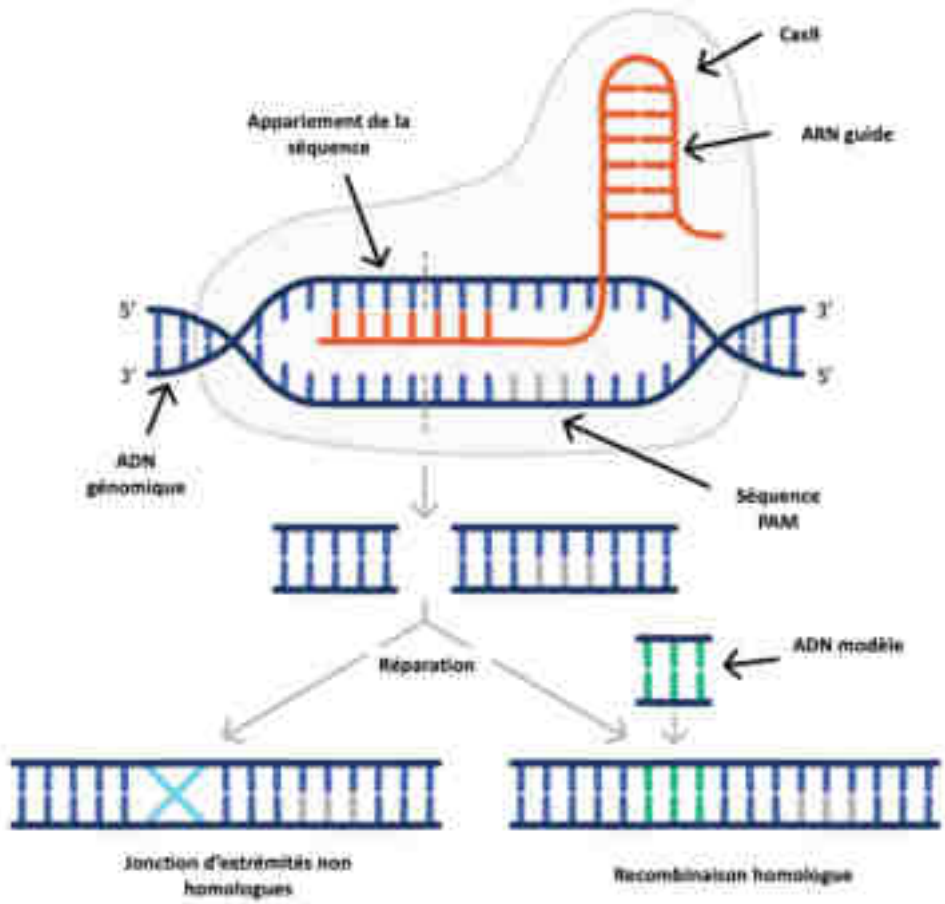

Figure 21 : Schéma de la technologie CRISPR-Cas9 et de la réparation de l'ADN*. Illustration issue et adaptée d'Iota science [162]. L'ARN guide reconnait une séquence cible sur le gène et la nucléase cas9 induit une coupure. En absence d'ADN modèle, la réparation se fera par jonction d'extrémités non homologues. En introduisant avec l'outil un ADN modèle, la réparation se fera par recombinaison homologue permettant d'introduire un changement de séquence spécifique.*

L'outil CRISPR-Cas9 peut être utilisé *ex vivo,* combiné avec la technique d'iPSC mais également *in vivo* en étant directement administré au patient. Il faudrait alors cibler les cellules neurales affectées par la CIP grâce à des vecteurs viraux pouvant être conçus pour délivrer directement CRISPR-Cas9 aux cellules ciblées [155]. Cependant, cette technique a également ses limites puisque la prise en compte du modèle ADN dans la recombinaison homologue n'est pas systématique et qu'elle peut entrainer des modifications non souhaitées de l'ADN [163].

Ces thérapies géniques, bien qu'innovantes, restent théoriques dans le cas des CIP et n'ont jamais été testées sur des patients atteints de la maladie. Les nouvelles thérapies à base de cellules souches ainsi que les techniques avancées de génétiques semblent cependant prometteuses pour une maladie génétique dont les traitements pharmacologiques sont inexistants.

4. Conclusion

L'insensibilité congénitale à la douleur est une pathologie rare et fascinante, caractérisée par une incapacité à ressentir la douleur pour les personnes atteintes. Cette maladie, présente dès la naissance et transmise de génération en génération, est causée par des mutations dans différents gènes. Ces mutations touchent des gènes codant des protéines impliquées, généralement, dans le développement ou le fonctionnement des nocicepteurs, qui sont des neurones indispensables à la détection et à la transmission du stimulus douloureux dans l'organisme. Il existe donc plusieurs CIP différentes en fonction du gène impliqué.

Les personnes porteuses de ces mutations sont indifférentes face aux situations normalement douloureuses pour l'Homme. Loin d'être une aubaine, le manque de perception de la douleur est en réalité très grave puisque chez les malades aucun signal d'alarme n'est déclenché lorsque l'intégrité de leur organisme est menacée. Il en résulte des blessures notamment osseuses et articulaires, qui en l'absence de diagnostic et de prise en charge rapide, évoluent vers un stade infectieux qui peut engendrer des séquelles permanentes. De plus, le phénotype des CIP ne s'arrête pas uniquement à une absence de douleur. Une multitude de signes cliniques sont rapportés touchant l'ensemble de l'organisme, entre autres la vue, l'odorat, la peau, le système nerveux, cognitif ou encore gastro-intestinal. Le diagnostic de cette pathologie repose sur la présence d'antécédents, l'existence de signes évocateurs, des tests à la douleur et des tests génétiques.

En ce qui concerne le traitement de la maladie, il n'existe pas de consensus ni de traitement pharmacologique, au sens propre du terme, pour guérir de la maladie. En effet, seuls des traitements symptomatologiques sont préconisés pour améliorer la qualité de vie des patients. De plus, une importante partie de la prise en charge repose sur la prévention et l'éviction des blessures avec l'éducation thérapeutique du patient. Ce dernier doit donc être attentif à tout ce qui l'entoure, aux situations à risques et aux signes avant-coureurs de blessures et d'infections. Quelques avancées dans la recherche ont tout de même permis de mettre en lumière des composés pharmacologiques, déjà connus et/ou déjà sur le marché, pouvant inverser l'analgésie et rétablir la perception de la douleur pour la CIP-SCN9A et la CIP-ELP1. Cependant, les études sont toujours en cours et il n'est pas encore possible de parler de réel médicament. Enfin, les progrès dans les thérapies géniques permettent également d'espérer des nouvelles stratégies thérapeutiques impliquant la modification des gènes mutés. Il est important d'accentuer les efforts dans la recherche de traitements des CIP pour permettre aux personnes malades d'améliorer leur qualité de vie et d'espérer en guérir.

Aujourd'hui, les conséquences sociales, économiques et sanitaires de la douleur sont de plus en plus importantes avec pour cause une population vieillissante, l'apparition de multi-pathologies et de maladies sans traitement. La sur-prescription et la surconsommation des opiacés, notamment aux Etats-

Unis, a engendré une crise sanitaire sans précédent, avec une augmentation de la dépendance et de l'addiction menant à d'inévitables décès. Il devient urgent de trouver de nouvelles classes d'antalgiques, dépourvus d'effets indésirables aussi graves que ceux associés aux opiacés, pour traiter les douleurs intenses et chroniques. La recherche dans ce domaine s'avère être compliquée puisque malgré une multitude de molécules, très peu passent les essais cliniques. En effet, les modèles animaux utilisés ne reflètent pas parfaitement la réalité et n'arrivent pas à mimer les douleurs neuropathiques et chroniques de l'Homme. De plus, il existe une multitude de mécanismes impliqués dans les voies de la douleur et tous ne sont pas encore découverts.

La recherche pourrait alors s'intéresser à l'étude des gènes et des protéines causant le phénotype de la CIP pour acquérir de nouvelles connaissances sur les voies de la douleur. D'autre part, ces découvertes pourraient constituer un point de départ pour le développement de nouvelles molécules analgésiques. En effet, bien que certains gènes cités précédemment jouent un rôle dans le développement prénatal des nocicepteurs, par la suite ils sont tous exprimés à différents niveaux du système nerveux et pourraient être la cible de molécules thérapeutiques. En effet, les protéines Nav1.7 ainsi que le NGF ont déjà conduit à la découverte d'analgésiques qui sont maintenant en phase avancée d'essais cliniques [69].

Bibliographie

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020, vol. 161, p. 1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
2. Muller A, Salvat E. Un nouveau regard médical sur la plainte douloureuse chronique. *Rev Sci Soc*. 2015, vol. 53, p. 18-26. doi:10.4000/revss.2725
3. Inserm. Douleur, un symptôme fréquent, parfois vécue comme une fatalité. Consulté le : 5 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/dossier/douleur/#:~:text=Le%20ressenti%20de%20la%20douleur,la%20perception%20de%20la%20douleur.https://www.inserm.fr/dossier/douleur/#:~:text=Le%20ressenti%20de%20la%20douleur,la%20perception%20de%20la%20douleur.
4. IAPS. Pain terms and definition. Consulté le : 12 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/
5. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008, vol. 70, p. 1630-1635. doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
6. Société Française d'étude et Traitement de la Douleur, Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques: diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la Société Française d'étude et de Traitement de la Douleur. *Douleur Analgésie*. 2010, vol. 23, p. 51-66. doi:10.1007/s11724-010-0180-1
7. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*. 2021, vol. 397, p. 2098-2110. doi:10.1016/S0140-6736(21)00392-5
8. Queneau P, Serrie A, Trèves R, Bontoux D. Les douleurs chroniques en France. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour une meilleure prise en charge des malades. *Bull Académie Natl Médecine*. 2018, vol 202, p. 1355-1370. doi:10.1016/S0001-4079(19)30201-8
9. Musoles A. Épidémiologie des douleurs chroniques chez la personne âgée de 75 ans et plus consultant au Centre d'Étude et de Traitement de la Douleur de l'hôpital Claude Huriez de Lille. Médecine. Université de Lille. 2024
10. Inserm pro. Femmes / hommes : sommes-nous égaux face au traitement de la douleur par la morphine. Consulté le : 23 juillet 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://pro.inserm.fr/femmes-hommes-sommes-nous-egaux-face-au-traitement-de-la-douleur-par-la-morphine#:~:text=En%20effet%2C%20la%20pr%C3%A9valence%20de,est%20sup%C3%A9rieure%20chez%20la%20femme
11. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009, vol. 139, p. 267-284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028
12. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001, vol. 413, p.203-210. doi:10.1038/35093019
13. Zhang M, Ma Y, Ye X, Zhang N, Pan L, Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023, vol 8, p.261. doi:10.1038/s41392-023-01464-x
14. Coste B. Les protéines Piezo forment une nouvelle famille de canaux ioniques activés mécaniquement. *médecine/sciences*. 2012, vol. 28, p. 1056-1057. doi:10.1051/medsci/20122812012
15. Rosenbaum T, Simon SA. "TRPV1 Receptors and Signal Transduction" in TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades. Liedtke WB, Heller S, 2006, chapitre 5.
16. Edition professionnelle du Manuel MSD. Douleur neuropathique . Consulté le 13 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/douleur/douleur-neuropathique
17. Raouf R, Quick K, Wood JN. Pain as a channelopathy. *J Clin Invest*. 2010, vol. 120, p. 3745-3752. doi:10.1172/JCI43158

18. Risch N, Pointeau F, Poquet N. Nociception. *Kinesither Rev.* 2017, vol. 17, p. 5-15. doi:10.1016/j.kine.2017.02.130
19. Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol*. 2014, vol. 14, p. 217-231. doi:10.1038/nri3621
20. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. *Rev Rhum*. 2006, vol. 73, p. 10-18. doi:10.1016/j.rhum.2004.11.012
21. Wall PD. A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Pain forum*. 1965, vol. 150, p. 3-11. doi: 10.1126/science.150.3699.9
22. Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic Modulation of Spinal Nociceptive Transmission From the Medullary Raphe Nuclei in the Rat. *J Neurophysiol*. 1997, vol. 78, p. 746-758. doi:10.1152/jn.1997.78.2.746
23. Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur. "Échelles douleur" Consulté le 20 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.sfetd-douleur.org/echelles-douleur/
24. Pédiadiol. Douleur de l'enfant - l'essentiel- 2ème édition. Consulté le 20 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://pediadol.org/douleur-de-lenfant-lessentiel-2/
25. Organisation Mondiale de la Santé. Traitement de la douleur cancéreuse. 1987.
26. Coudert P, Decrozant E. Les médicaments de la douleur. *Actual Pharm*. 2021 vol. 60, p. 31-35. doi:10.1016/j.actpha.2020.12.012
27. Graham GG, Scott KF. Mechanism of Action of Paracetamol: *Am J Ther*. 2005, vol. 12, p.46-55. doi:10.1097/00045391-200501000-00008
28. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev*. 2006, vol. 12, p. 250-275. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x
29. Mallet C, Desmeules J, Pegahi R, Eschalier A. An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact. *J Pain Res*. 2023, vol 16, p.1081-1094. doi:10.2147/JPR.S393809
30. Vidal. Substance active paracétamol. Consulté le : 21 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/paracetamol-2649.html
31. Observatoire Français des Médicaments Antalgiques. Le point sur le paracétamol. Consulté le : 7 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : http://www.ofma.fr/douleur-paracetamol-pharmacovigilance-pharmacologie/
32. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in StatPearls. Consulté le : 23 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/
33. Granstrom E. The arachidonic acid cascade: The prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes. *Inflammation*. 1984, vol. 8, p. 15-25. doi:10.1007/BF00915709
34. Vane JR. Inhibition of prostaglandin systhesis as a mechanism of action for aspirin-like drug. *Nat New Biol.* 1971, vol. 231, p. 232-235. doi: 10.1038/newbio231232a0
35. Rainsford KD. Gastrointestinal Damage from Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Toxicol Pathol*. 1988, vol. 16, p. 251-259. doi:10.1177/019262338801600218
36. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008, vol. 11, p. 133-153.
37. IUPHAR/BPS guide to pharmacology. Opioid receptors. Consulté le 14 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=50
38. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*. 2011, vol 115, p.1363-1381. doi:10.1097/ALN.0b013e318238bba6
39. Benyamin R. Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician*. 2008, vol. 11, p. 105-120. doi:10.36076/ppj.2008/11/S105
40. Listos J, Łupina M, Talarek S, Mazur A, Orzelska-Górka J, Kotlińska J. The Mechanisms Involved in Morphine Addiction: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2019, vol 20, p. 4302. doi:10.3390/ijms20174302
41. Marie N. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. *Réanimation*. 2009, vol. 18, p. 626-632. doi:10.1016/j.reaurg.2009.06.016

42. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs*. 2019, vol. 33, p. 943-955. doi:10.1007/s40263-019-00660-0
43. Peechakara BV, Tharp JG, Eriator II, Gupta M. Codeine in StatPearls. Consulté le : 23 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526029/
44. Vidal. Substance active codéine. Consulté le : 23 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/codeine-1039.html
45. Vidal. Substance active tramadol. Consulté le : 23 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html
46. Vidal. Substance active morphine. Consulté le : 23 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/morphine-5636.html#ind
47. Vidal. Substance active fentanyl. Consulté le : 23 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fentanyl-1476.html
48. Chou R, Hartung D, Turner J, et al. Opioid Treatments for Chronic Pain. Consulté le : 23 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556253/
49. Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Mol Psychiatry*. 2021, vol. 26, p. 218-233. doi:10.1038/s41380-020-0661-4
50. Libert F, Adam F, Eschalier A, Brasseur L. Les médicaments adjuvants (ou co-analgésiques). *Doul et Analg*. 2006, vol. 4, p. 91-97. doi: 10.1007/s11724-006-0026-z
51. Maizels M, Mccarberg B. Antidepressants and Antiepileptic Drugs for Chronic Non-Cancer Pain. *Am Fam Physician*. 2005, vol. 71, p. 483-490.
52. Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. In: Ma C, Huang Y, eds. *Translational Research in Pain and Itch*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer Netherlands; 2016, vol. 904, p. 117-129. doi:10.1007/978-94-017-7537-3_9
53. Johnson MI, Paley CA, Howe TE, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, vol. 2021. Consulté le : 6 février 2025. [En ligne] Disponible sur : https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006142.pub3/full doi:10.1002/14651858.CD006142.pub3
54. Urits I, Schwartz RH, Orhurhu V, et al. A Comprehensive Review of Alternative Therapies for the Management of Chronic Pain Patients: Acupuncture, Tai Chi, Osteopathic Manipulative Medicine, and Chiropractic Care. *Adv Ther*. 2021, vol. 38, p. 76-89. doi:10.1007/s12325-020-01554-0
55. Schon KR, ChB M, Parker APJ, Woods CG, ChB M. Congenital Insensitivity to Pain Overview. Consulté le 4 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481553/
56. Van Ness Dearborn G.A case of congenital pure analgesia. *J Nerv Ment Dis*. 1932, vol. 75, p.612-615. doi:10.1097/00005053-193206000-00002
57. Svec A, Feldinszka J, Kokavec M. Congenital insensitivity to pain in one family. *J Pediatr Orthop B*. 2018, vol. 27, p. 369-374. doi:10.1097/BPB.0000000000000418
58. Genet C. Les maladies rares. *Rev Santé Sc Univ*. 2016, vol. 7, p.9. doi:10.1016/j.revssu.2015.12.001
59. Drissi I, Woods WA, Woods CG. Understanding the genetic basis of congenital insensitivity to pain. *Br Med Bull*. 2020, vol. 133, p. 65-78. doi:10.1093/bmb/ldaa003
60. National Center for Biotechnology Information. NTRK1 neurotrophic receptor tyrosine kinase 1 [Homo sapiens (human)]. Consulté le : 7 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4914
61. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzutilo EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Ann Oncol*. 2019, vol. 30, p. 5-15. doi:10.1093/annonc/mdz383
62. Cunningham ME. A function-structure model for NGF-activated TRK. *EMBO J*. 1998, vol. 17, p. 7282-7293. doi:10.1093/emboj/17.24.7282
63. Skaper SD. The Biology of Neurotrophins, Signalling Pathways, and Functional Peptide Mimetics of Neurotrophins and their Receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008, vol. 7, p. 46-62. doi: 10.2174/187152708783885174
64. Shaikh SS, Chen Y, Halsall S, et al. A Comprehensive Functional Analysis of *NTRK1* Missense Mutations Causing Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type IV (HSAN IV). *Hum Mutat*.

2017, vol. 38, p. 55-63. doi:10.1002/humu.23123
65. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, et al. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet*. 1996, vol. 13, p. 485-488. doi:10.1038/ng0896-485 Y
66. Indo Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): Mutations and polymorphisms inTRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum Mutat*. 2001, vol. 18, p. 462-471. doi:10.1002/humu.1224
67. Geng X, Liu Y, Ren X, et al. Novel *NTRK1* mutations in Chinese patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Mol Pain*. 2018, vol. 14. doi:10.1177/1744806918781140
68. Watson FL, Porcionatto MA, Bhattacharyya A, Stiles CD, Segal RA. TrkA glycosylation regulates receptor localization and activity. *J Neurobiol*. 1999, vol. 39, p. 323-336. doi:10.1002/(SICI)1097-4695(199905)39:2<323::AID-NEU15>3.0.CO;2-4
69. Aloe L. Rita Levi-Montalcini: the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology. *Trends Cell Biol*. 2004, vol. 14, p. 395-399. doi:10.1016/j.tcb.2004.05.011
70. National Center for Biotechnology Information. NGF nerve growth factor [Homo sapiens (human)]. Consulté le: 11 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=4803
71. Ioannou M, Fahnestock M. ProNGF, but Not NGF, Switches from Neurotrophic to Apoptotic Activity in Response to Reductions in TrkA Receptor Levels. *Int J Mol Sci*. 2017, vol. 18, p. 599. doi:10.3390/ijms18030599
72. Crowley C, Spencer SD, Nishimura MC, et al. Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. *Cell*. 1994, vol. 76, p. 1001-1011. doi:10.1016/0092-8674(94)90378-6
73. Einarsdottir E. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet*. 2004, vol. 13, p. 799-805. doi:10.1093/hmg/ddh096
74. Carvalho OP, Thornton GK, Hertecant J, et al. A novel NGF mutation clarifies the molecular mechanism and extends the phenotypic spectrum of the HSAN5 neuropathy. *J Med Genet*. 2011, vol. 48, p. 131-135. doi:10.1136/jmg.2010.081455
75. Shaikh SS, Nahorski MS, Woods CG. A third HSAN5 mutation disrupts the nerve growth factor furin cleavage site. *Mol Pain*. 2018, vol. 14. doi:10.1177/1744806918809223
76. Hohenauer T, Moore AW. The Prdm family: expanding roles in stem cells and development. *Development*. 2012, vol. 139, p. 2267-2282. doi:10.1242/dev.070110
77. National Center for Biotechnology Information. PRDM12 PR:SET domain 12 [Homo sapiens (human)]. Consulté le : 21 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=59335
78. Kinameri E, Inoue T, Aruga J, et al. Prdm Proto-Oncogene Transcription Factor Family Expression and Interaction with the Notch-Hes Pathway in Mouse Neurogenesis. Consulté le : 24 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0003859
79. Chen YC, Auer-Grumbach M, Matsukawa S, et al. Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception. *Nat Genet*. 2015, vol. 47, p. 803-808. doi:10.1038/ng.3308
80. Nahorski MS, Chen YC, Woods CG. New Mendelian Disorders of Painlessness. *Trends Neurosci*. 2015, vol. 38, p. 712-724. doi:10.1016/j.tins.2015.08.010
81. National Center for Biotechnology Information. ELP1 elongator acetyltransferase complex subunit 1 [Homo sapiens (human)]. Consulté le : 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=8518
82. Gold-von Simson G, Axelrod FB, Slaugenhaupt SA. Dysautonomia: Familial in: *Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier, 2009, p. 737-740.
83. Axelrod FB, Hilz MJ. Inherited Autonomic Neuropathies. *Semin Neurol*. 2003, vol. 23, p. 381-390. doi: 10.1055/s-2004-817722
84. Slaugenhaupt SA, Blumenfeld A, Gill SP, et al. Tissue-Specific Expression of a Splicing Mutation in the IKBKAP Gene Causes Familial Dysautonomia. *Am J Hum Genet*. 2001, vol. 68, p. 598-605. doi: 10.1086/318810
85. Chen W, Mao H, Chen L, Li L. The pivotal role of FAM134B in selective ER-phagy and

diseases. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res*. 2022, vol. 1869. doi:10.1016/j.bbamcr.2022.119277
86. Stolz A, Ernst A, Dikic I. Cargo recognition and trafficking in selective autophagy. *Nat Cell Biol*. 2014, vol. 16, p. 495-501. doi:10.1038/ncb2979
87. National Center for Biotechnology Information. RETREG1 reticulophagy regulator 1 [Homo sapiens (human)]. Consulté le : 29 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=54463
88. Kurth I, Pamminger T, Hennings JC, et al. Mutations in FAM134B, encoding a newly identified Golgi protein, cause severe sensory and autonomic neuropathy. *Nat Genet*. 2009, vol. 41, p. 1179-1181. doi:10.1038/ng.464
89. Jiang X, Wang X, Ding X, et al. FAM 134B oligomerization drives endoplasmic reticulum membrane scission for ER -phagy. Consulté le : 1 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embj.2019102608
90. National Center for Biotechnology Information. CLTCL1 clathrin heavy chain like 1 [Homo sapiens (human)]. Consulté le : 6 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=8218
91. Brodsky FM. Diversity of Clathrin Function: New Tricks for an Old Protein. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2012, vol. 28, p. 309-336. doi:10.1146/annurev-cellbio-101011-155716
92. Esk C, Chen CY, Johannes L, Brodsky FM. The clathrin heavy chain isoform CHC22 functions in a novel endosomal sorting step. *J Cell Biol*. 2010, vol. 188, p. 131-144. doi:10.1083/jcb.200908057
93. Nahorski MS, Al-Gazali L, Hertecant J, et al. A novel disorder reveals clathrin heavy chain-22 is essential for human pain and touch development. *Brain*. 2015, vol. 138, p.2147-2160. doi:10.1093/brain/awv149
94. National Center for Biotechnology Information. SCN9A sodium voltage-gated channel alpha subunit 9 [Homo sapiens (human)]. Consulté le : 20 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6335
95. National Center for Biotechnology Information. SCN11A sodium voltage-gated channel alpha subunit 11 [Homo sapiens (human)]. Consulté le : 20 décembre 2024. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11280
96. Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. Voltage-Gated Sodium Channels: Therapeutic Targets for Pain. *Pain Med*. 2009, vol. 10, p. 1260-1269. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00719.x
97. Toledo-Aral JJ, Moss BL, He ZJ, et al. Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci*. 1997, vol. 94, p. 1527-1532. doi:10.1073/pnas.94.4.1527
98. Sangameswaran L, Fish LM, Koch BD, et al. A Novel Tetrodotoxin-sensitive, Voltage-gated Sodium Channel Expressed in Rat and Human Dorsal Root Ganglia. *J Biol Chem*. 1997, vol. 272, p. 14805-14809. doi:10.1074/jbc.272.23.14805
99. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006, vol. 444, p. 894-898. doi:10.1038/nature05413
100. Goldberg Y, MacFarlane J, MacDonald M, et al. Loss-of-function mutations in the Na_v 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet*. 2007, vol. 71, p. 311-319. doi:10.1111/j.1399-0004.2007.00790.x
101. McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, et al. Defining the Functional Role of NaV1.7 in Human Nociception. *Neuron*. 2019, vol. 101, p. 905-919.e8. doi:10.1016/j.neuron.2019.01.047
102. Woods CG, Babiker MOE, Horrocks I, Tolmie J, Kurth I. The phenotype of congenital insensitivity to pain due to the NaV1.9 variant p.L811P. *Eur J Hum Genet*. 2015, vol. 23, p. 561-563. doi:10.1038/ejhg.2014.166
103. Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, et al. A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat Genet*. 2013, vol. 45, p. 1399-1404. doi:10.1038/ng.2767
104. Zhang XY, Wen J, Yang W, et al. Gain-of-Function Mutations in SCN11A Cause Familial Episodic Pain. *Am J Hum Genet*. 2013, vol. 93, p.957-966. doi:10.1016/j.ajhg.2013.09.016
105. Huang J, Han C, Estacion M, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel NaV1.9 in painful neuropathy. *Brain*. 2014, vol. 137, p. 1627-1642. doi:10.1093/brain/awu079
106. National Center for Biotechnology Information. ZFHX2 zinc finger homeobox 2 [Homo

sapiens (human)]. Consulté le : 6 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=85446
107. Komine Y, Takao K, Miyakawa T, Yamamori T. Behavioral Abnormalities Observed in Zfhx2-Deficient Mice. Consulté le : 6 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053114
108. Komine Y, Nakamura K, Katsuki M, Yamamori T. Novel transcription factor zfh-5 is negatively regulated by its own antisense RNA in mouse brain. *Mol Cell Neurosci*. 2006, vol. 31, p. 273-283. doi:10.1016/j.mcn.2005.09.017
109. Habib AM, Matsuyama A, Okorokov AL, et al. A novel human pain insensitivity disorder caused by a point mutation in ZFHX2. *Brain*. 2018, vol. 141, p. 365-376. doi:10.1093/brain/awx326
110. Zafeiriou DI, Vargiami E, Economou M, Gombakis N. Self-mutilation and mental retardation: clues to congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *J Pediatr*. 2004, vol. 144, p. 284. doi:10.1016/S0022-3476(03)00385-8
111. Indo Y. NGF-dependent neurons and neurobiology of emotions and feelings: Lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018, vol. 87, p. 1-16. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.01.013
112. Pathak P, Adil M, Amin S, Zahra F. Painless self-mutilation − A case of hereditary sensory autonomic neuropathy type 4. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2022, vol. 23, p. 67-70. doi:10.4103/ijpd.ijpd_176_20
113. Indo Y. NTRK1 Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. Consulté le : 13 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1769/
114. Rafel E, Alberca R, Bautista J, Navarrete M, Lazo J. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Muscle Nerve*. 1980, vol. 3, p. 216-220. doi:10.1002/mus.880030305
115. Loewenthal N, Levy J, Schreiber R, et al. Nerve Growth Factor-Tyrosine Kinase A Pathway Is Involved in Thermoregulation and Adaptation to Stress: Studies on Patients with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type IV. *Pediatr Res*. 2005, vol. 57, p. 587-590. doi:10.1203/01.PDR.0000155941.37155.41
116. Bonkowsky JL, Johnson J, Carey JC, Smith AG, Swoboda KJ. An Infant With Primary Tooth Loss and Palmar Hyperkeratosis: A Novel Mutation in the *NTRK1* Gene Causing Congenital Insensitivity to Pain With Anhidrosis. *Pediatrics*. 2003, vol. 112, p. 237-241. doi:10.1542/peds.112.3.e237
117. Hashemzadeh, K. , Zafari, N. , Velayati, M. and Jokar, M. Charcot arthropathy and acro-osteolysis in a 5-year-old girl with hereditary sensory and autonomic neuropathy type II: A case report. *Rheumatology Research*. 2024, vol. *9*, p. 57-61. doi: 10.32592/RR.2024.9.1.57
118. Yagev R, Levy J, Shorer Z, Lifshitz T. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: ocular and systemic manifestations. *Am J Ophthalmol*. 1999, vol. 127, p. 322-326. doi:10.1016/S0002-9394(98)00370-5
119. Elsana B, Gradstein L, Imtirat A, et al. Ocular manifestations of congenital insensitivity to pain: a long-term follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2022, vol. 106, p. 1217-1221. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317464
120. Liu Z, Liu J, Liu G, et al. Phenotypic heterogeneity of intellectual disability in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: A case report and literature review. *J Int Med Res*. 2018, vol. 46, p. 2445-2457. doi:10.1177/0300060517747164
121. Sarasola E, Rodríguez JA, Garrote E, Arístegui J, García-Barcina MJ. A short in-frame deletion in NTRK1 tyrosine kinase domain caused by a novel splice site mutation in a patient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *BMC Med Genet*. Consulté le : 15 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://bmcmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-12-86
122. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev*. 2015, vol. 28, p. 603-661. doi:10.1128/CMR.00134-14
123. Hepburn L, Prajsnar TK, Klapholz C, et al. A Spaetzle-like role for nerve growth factor β in vertebrate immunity to *Staphylococcus aureus*. *Science*. 2014, vol. 346, p. 641-646. doi:10.1126/science.1258705
124. Weiss J, Pyrski M, Jacobi E, et al. Loss-of-function mutations in sodium channel Nav1.7 cause

anosmia. *Nature*. 2011, vol. 472, p. 186-190. doi:10.1038/nature09975
125. Copel C, Clerc N, Osorio N, Delmas P, Mazet B. The Nav1.9 channel regulates colonic motility in mice. *Front Neurosci*. 2013, vol. 7, p.1-8. doi:10.3389/fnins.2013.00058
126. Osorio N, Korogod S, Delmas P. Specialized Functions of Nav1.5 and Nav1.9 Channels in Electrogenesis of Myenteric Neurons in Intact Mouse Ganglia. *J Neurosci*. 2014, vol. 34, p. 5233-5244. doi:10.1523/JNEUROSCI.0057-14.2014
127. Larousse. Définitions : empathie. Consulté le : 16 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/empathie/28880
128. Osaka N, Osaka M, Morishita M, Kondo H, Fukuyama H. A word expressing affective pain activates the anterior cingulate cortex in the human brain: an fMRI study. *Behav Brain Res*. 2004, vol. 153, p. 123-127. doi:10.1016/j.bbr.2003.11.013
129. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain. *Science*. 2004, vol. 303, p. 1157-1162. doi:10.1126/science.1093535
130. Prkachin KM, Solomon P, Hwang T, Mercer SR. Does Experience Influence Judgements of Pain Behaviour? Evidence from Relatives of Pain Patients and Therapists. *Pain Res Manag*. 2001, vol. 6, p. 105-112. doi:10.1155/2001/108098
131. Danziger N. Is pain the price of empathy? The perception of others' pain in patients with congenital insensitivity to pain. *Brain*. 2006, vol. 129, p. 2494-2507. doi:10.1093/brain/awl155
132. Danziger N, Faillenot I, Peyron R. Can We Share a Pain We Never Felt? Neural Correlates of Empathy in Patients with Congenital Insensitivity to Pain. *Neuron*. 2009, vol. 61, p. 203-212. doi:10.1016/j.neuron.2008.11.023
133. Zhang S, Malik Sharif S, Chen YC, et al. Clinical features for diagnosis and management of patients with PRDM12 congenital insensitivity to pain. *J Med Genet*. 2016, vol. 53, p. 533-535. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103646
134. Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet Med*. 2015, vol. 17, p. 444-451. doi:10.1038/gim.2014.122
135. Wallace SE, Bean LJ. Educational Materials — Genetic Testing: Current Approaches. Consulté le : 20 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279899/
136. Gulani A, Weiler T. Genetics, Autosomal Recessive in StatPearls. Consulté le : 10 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546620/
137. Lewis RG, Simpson B. Genetics, Autosomal Dominant in StatPearls. Consulté le : 10 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557512/
138. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Mutation *de novo*.Consulté le : 12 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=mutation%20de%20novo#:~:text=mutation%20de%20novo%20n.f.&text=Changement%20d'un%20caractère%20héréditaire,des%20premières%20divisions%20du%20zygote.
139. Neves BG, Roza RT, Castro GF. Traumatic lesions from congenital insensitivity to pain with anhidrosis in a pediatric patient: dental management. *Dent Traumatol*. 2009, vol. 25, p. 545-549. doi:10.1111/j.1600-9657.2009.00810.x
140. Vaidya R, Anderson B, Elbanna A, Colen R, Hoard D, Sethi A. CT scanogram for limb length discrepancy in comminuted femoral shaft fractures following IM nailing. *Injury*. 2012, vol. 43, p. 1176-1181. doi:10.1016/j.injury.2012.03.022
141. Scott RT, DeCarbo WT, Hyer CF. Osteotomies for the Management of Charcot Neuroarthropathy of the Foot and Ankle. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015, vol. 32, p. 405-418. doi:10.1016/j.cpm.2015.03.004
142. Édition professionnelle du Manuel MSD. Ulcère cornéen - Troubles oculaires. Consulté le : 10 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-oculaires/troubles-cornéens/ulcère-cornéen
143. Vidal. Substance active moxifloxacine. Consulté le : 10 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/moxifloxacine-21802.html
144. Vidal. Substance active gatifloxacine. Consulté le : 10 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/gatifloxacine-23058.html

145. Edition professionnelle du Manuel MSD. Principes du traitement local en dermatologie. Consulté le : 10 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/principes-du-traitement-local-en-dermatologie/principes-du-traitement-local-en-dermatologie#:~:text=Les%20kératolytiques%20ramollissent%20la%20couche,l'acné%20et%20les%20verrues.
146. Edition professionnelle du Manuel MSD. Infections staphylococciques. Consulté le : 10 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/cocci-gram-positifs/infections-staphylococciques#Traitement_v1005330_fr
147. Society for Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis- Tomorrow. Guidelines for the Comprehensive Treatment and Care of Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (2nd Edition). Consulté le : 12 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.shimada-ryoiku.or.jp/director/wp-content/uploads/2022/09/CIPA-Treatment-Care-Guidelines-version-2.pdf&ved=2ahUKEwiwpZ7gtNKLAxWUfKQEHYD9KRsQFnoECBYQAQ&usg=AOvVaw2SWMP3p4tvQ4v0XMSQUfd4
148. Minett MS, Pereira V, Sikandar S, et al. Endogenous opioids contribute to insensitivity to pain in humans and mice lacking sodium channel Nav1.7. *Nat Commun*. 2015, vol. 6, p. 8967. doi:10.1038/ncomms9967
149. National Center for Biotechnology Information. PENK proenkephalin [Homo sapiens (human)]. Consulté le : 11 février 2024. [En ligne]. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=5179
150. Vidal. Substance active naloxone. Consulté le : 11 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/medicaments/substances/naloxone-8896.html
151. MacDonald DI, Sikandar S, Weiss J, et al. A central mechanism of analgesia in mice and humans lacking the sodium channel NaV1.7. *Neuron*. 2021, vol. 109, p. 1497-1512.e6. doi:10.1016/j.neuron.2021.03.012
152. Ramirez JD, Habib AM, Cox JJ, et al. Null mutation in SCN9A in which noxious stimuli can be detected in the absence of pain. *Neurology*. 2014, vol. 83, p. 1577-1580. doi:10.1212/WNL.0000000000000913
153. Barciszewski J, Massino F, Clark BFC. Kinetin—A multiactive molecule. *Int J Biol Macromol*. 2007, vol. 40, p. 182-192. doi:10.1016/j.ijbiomac.2006.06.024
154. Slaugenhaupt SA. Rescue of a human mRNA splicing defect by the plant cytokinin kinetin. *Hum Mol Genet*. 2003, vol. 13, p. 429-436. doi:10.1093/hmg/ddh046
155. Axelrod FB, Liebes L, Gold-von Simson G, et al. Kinetin Improves IKBKAP mRNA Splicing in Patients With Familial Dysautonomia. *Pediatr Res*. 2011, vol. 70, p. 480-483. doi:10.1203/PDR.0b013e31822e1825
156. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Fuente-Mora C, Percival L, Mendoza-Santiesteban C, Kaufmann H. Current treatments in familial dysautonomia. *Expert Opin Pharmacother*. 2014, vol. 15, p. 2653-2671. doi:10.1517/14656566.2014.970530
157. Yannai S, Zonszain J, Donyo M, Ast G. Combinatorial treatment increases IKAP levels in human cells generated from Familial Dysautonomia patients. Consulté le : 12 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0211602
158. Ikrama M, Usama M, Haider MH, Israr S, Humayon M. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a literature review and the advocacy for stem cell therapeutic interventions. *Ther Adv Rare Dis*. 2024, vol. 5, p. 1-13. doi:10.1177/26330040241292378
159. Inserm. Cellules souches pluripotentes induites (IPS). Consulté le : 12 février 2025. [En ligne]; Disponible sur : https://www.inserm.fr/dossier/cellules-souches-pluripotentes-induites-ips/
160. Cerneckis J, Cai H, Shi Y. Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications. *Signal Transduct Target Ther*. 2024, vol. 9, p. 112. doi:10.1038/s41392-024-01809-0
161. Savić N, Schwank G. Advances in therapeutic CRISPR/Cas9 genome editing. *Transl Res*. 2016, vol. 168, p. 15-21. doi:10.1016/j.trsl.2015.09.008

162. Iota Science. CRISPR-Cas9 Gene Editing Automation. Consulté le 12 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://iotasciences.com/applications/crispr-cas9/
163. Inserm. CRISPR-Cas9 : vers un outil plus sûr pour éditer les génomes. Consulté le : 12 février 2025. [En ligne]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/actualite/crispr-cas9-vers-outil-plus-sur-pour-editer-genomes/

Titre : L'insensibilité congénitale à la douleur : physiopathologie et prise en charge

Résumé en français : La douleur est un système d'alerte de protection physiologique. Les composantes sensorielles, émotionnelles, cognitives et comportementales permettent de la caractériser et font d'elle une expérience subjective. Le processus permettant de détecter la douleur et d'acheminer l'information à travers l'organisme est appelé nociception. Il permet à l'organisme de réagir face aux stimulations douloureuses. Lorsque la douleur perdure, elle peut se transformer en pathologie dont souffre une grande partie de la population. Les antalgiques actuels peuvent être efficaces pour certaines douleurs mais présentent tout de même des limites notamment pour ceux de palier 3. A l'inverse, l'insensibilité congénitale à la douleur est une pathologie qui engendre une incapacité à ressentir la douleur dès la naissance. C'est une maladie génétique héréditaire rare touchant le système nerveux. Plusieurs mutations dans différents gènes engendrent soit l'absence de développement des nocicepteurs soit leur dysfonctionnement et perturbent ainsi le fonctionnement normal de la perception de la douleur. Cette pathologie est également à l'origine d'une multitude de signes cliniques. En ce qui concerne la prise en charge de cette maladie, seuls des traitements symptomatologiques et des mesures d'évictions des risques sont préconisés pour améliorer la qualité de vie des patients. Des recherches sur des composés pharmacologiques ou des thérapies géniques permettant de rétablir la perception de la douleur sont en cours. L'étude de cette pathologie peu commune permettrait de faire des avancées dans la compréhension des mécanismes de la douleur et être le point de départ pour le développement de nouvelles molécules analgésiques.

Mots-clés :

- Douleur
- Maladie rare
- Génétique

Title: Congenital insensitivity to pain: physiopathology and care

Abstract: Pain is a physiological protective alarm system. It is characterized by sensory, emotional, cognitive and behavioral components, which makes it a subjective experience. Pain is detected and convey throughout the body by a phenomenon called nociception. It enables the body to react to painful stimuli. Persistent pain is a pathology from which a large part of the population suffers. Today's analgesics can be effective for certain types of pain, but they have limitations, particularly those of level 3. Conversely, congenital insensitivity to pain is a pathology that results in an inability from birth to feel any type of pain. It is a rare inherited genetic disorder affecting the nervous system. A number of mutations in different genes either prevent the development of nociceptors or cause them to malfunction, thus disrupting the normal functioning of pain perception. This pathology also gives rise to a multitude of clinical signs. Regarding the treatment of this pathology, only symptomatic treatments and risk avoidance measures are recommended to improve patients' quality of life. Research about pharmacological compounds or gene therapies to restore pain perception is currently underway. The study of this rare pathology could lead to advances in understanding of pain mechanisms and provide the starting point for the development of new analgesic molecules.

Key words:

- Pain
- Rare disease
- Genetic