

insensibilité congénitale à la douleur  
liée au gène *NTRK1* :  
une étude rétrospective nationale

Andoni Echaniz-Laguna  
CRMR « Neuropathie Rares »  
Département de Neurologie  
CHU de Bicêtre  
[andoni.echaniz-laguna@aphp.fr](mailto:andoni.echaniz-laguna@aphp.fr)



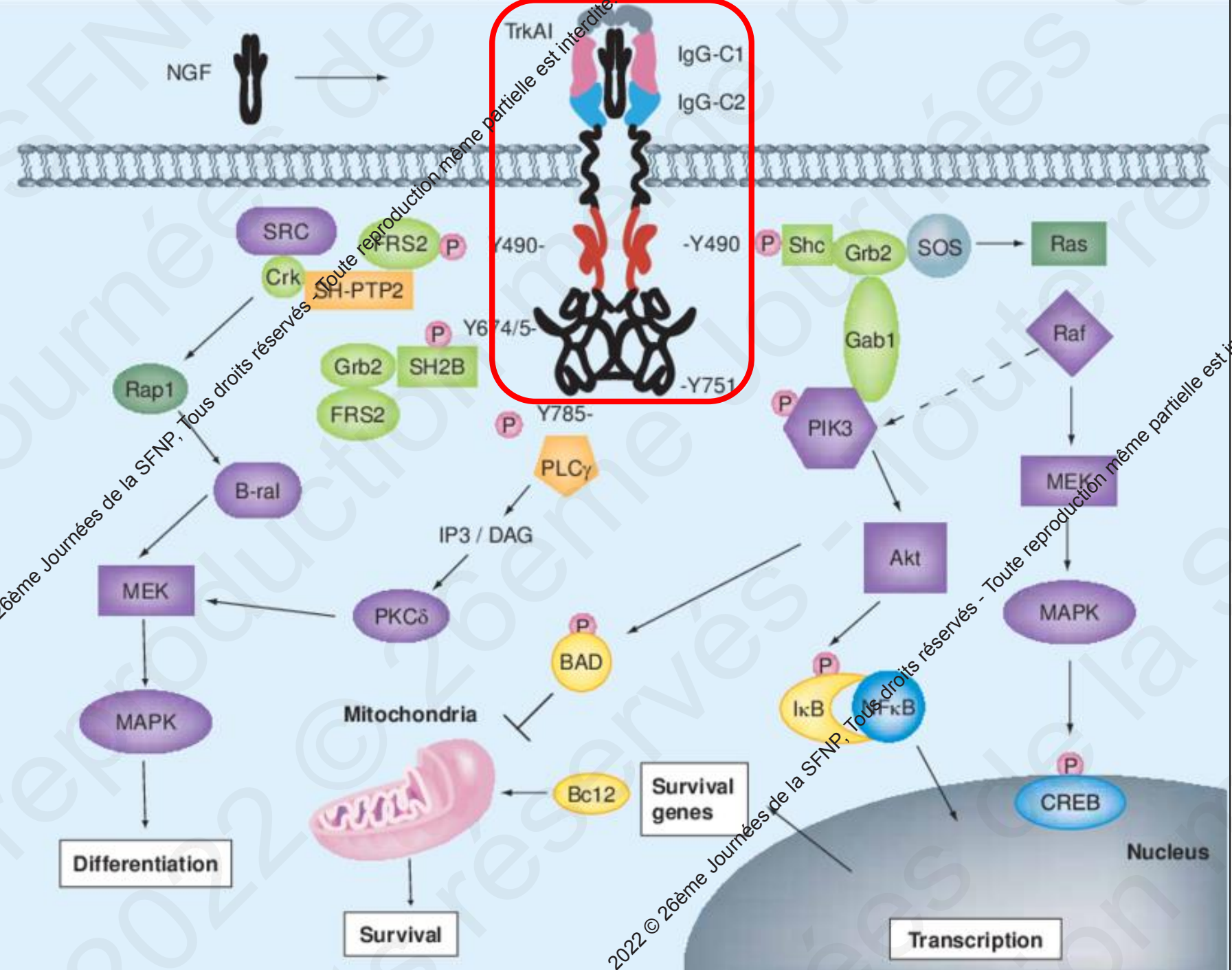
Centre de Référence  
Neuropathies Rares  
CHU Bicêtre



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# introduction

- **HSAN4**, Congenital Insensitivity to Pain and Anhidrosis (**CIPA**), rare, récessif
- **gène *NTRK1*** -*Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor type 1*- chromosome 1q23
- **protéine *TrkA*** -*tropomyosin-related kinase A*- récepteur du NGF avec domaine tyrosine kinase intracellulaire
- mutations *NTRK1* bloquent le développement des neurones NGF-dépendants
  - fibres C amyéliniques
  - neurones sympathiques post-ganglionnaires
- 110 mutations décrites –Japon, Israël (bédouins), Chine, Corée du Sud



2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# diagnostic différentiel

- principal diagnostic différentiel: **maltraitance**

**Pain Insensitivity Syndrome Misinterpreted as Inflicted Burns.** van den Bosch GE, Pediatrics 2019



# M&M

- **objectif: décrire les cas CIPA français -clinique, électrophysiologie, génétique**
- observationnel, rétrospectif
- laboratoires contactés: Bicêtre, Lyon, Limoges, Marseille, Angers
- analyse génétique: panel CMT + confirmation Sanger

# résultats

- **7 patients issus de 6 familles**
- tous identifiés à Bicêtre – Bruno Francou
- 3 familles consanguines – Suriname (*Bushinengué*), Mali, Algérie
- 3 familles non-consanguines – France (x2), Kazakhstan
- 5 cas sporadiques, 2 cas familiaux
- **3 nouvelles mutations NTRK1**

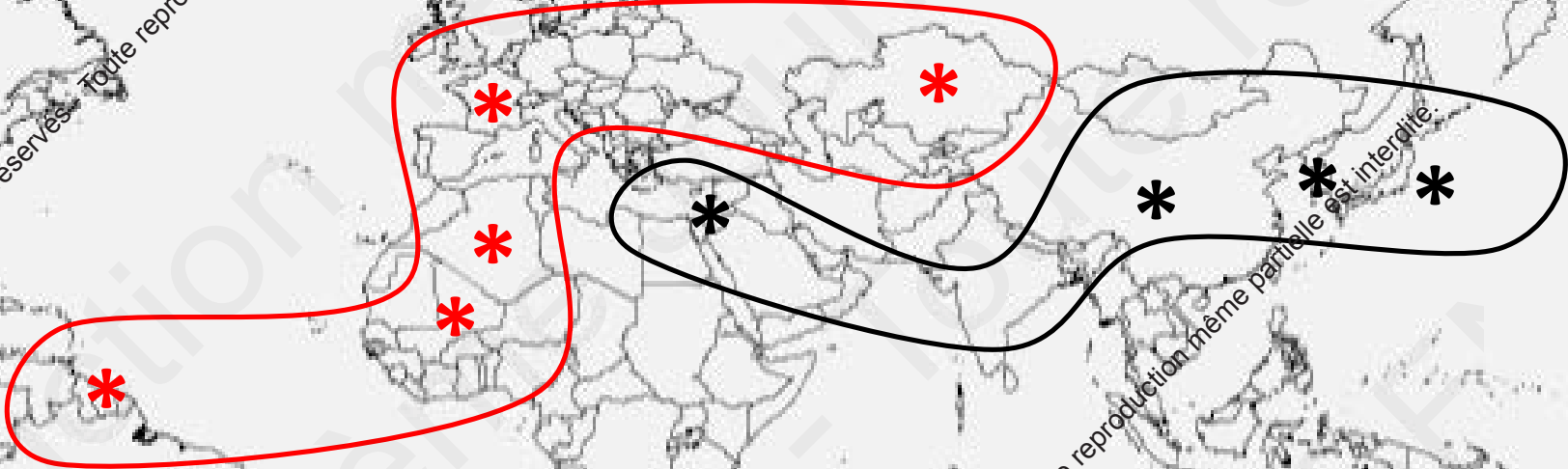
# résultats: épidémiologie

**Table 1** Families with *NTRK1* gene mutations identified in this study

Family (F)	Mutations	Amino acid change	Exon	Country of origin	Familial history	Consanguinity	Number affected
F1	c.1672C > T c.2150 T > G	p.(Gln558*) p.(Leu717Arg)	14 16	France	Autosomal recessive	-	1
F2	<b>c.1793_1798dup</b> <b>c.2170G &gt; A</b>	<b>p.(Arg599_Phe600insTyrArg)</b> <b>p.(Gly724Ser)</b>	14 16	France	Autosomal recessive	-	1
F3	<b>c.1552delG</b> <b>c.1552delG</b>	<b>p.Glu518Argfs*29</b> <b>p.Glu518Argfs*29</b>	13 13	Suriname	Autosomal recessive	+	2
F4	c.2140G > A c.2140G > A	p.Gly714Ser p.Gly714Ser	16 16	Mali	Autosomal recessive	+	1
F5	c.207_208delTG c.1804C > T	p.(Glu70Alafs*16) p.(Arg602*)	1 14	Kazakhstan	Autosomal recessive	-	1
F6	c.1860_1861insT c.1860_1861insT	p. Pro621Serfs*12 p. Pro621Serfs*12	15 15	Algeria	Autosomal recessive	+	1

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

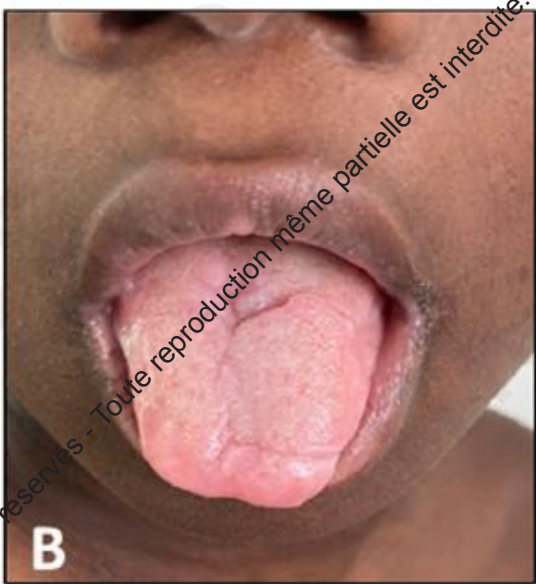


2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

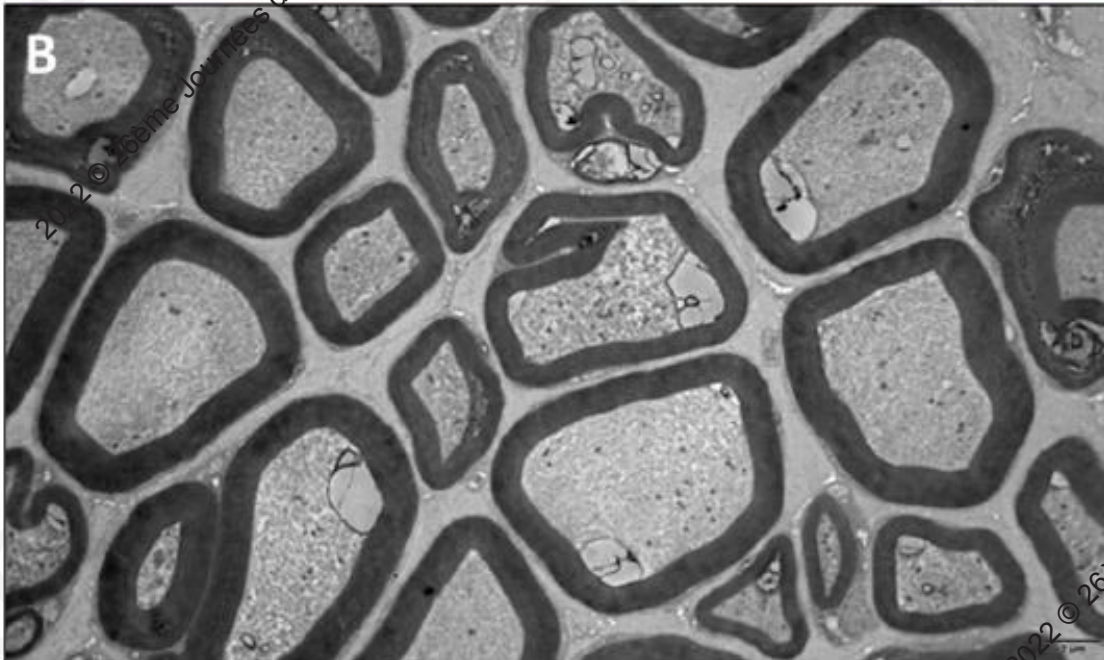
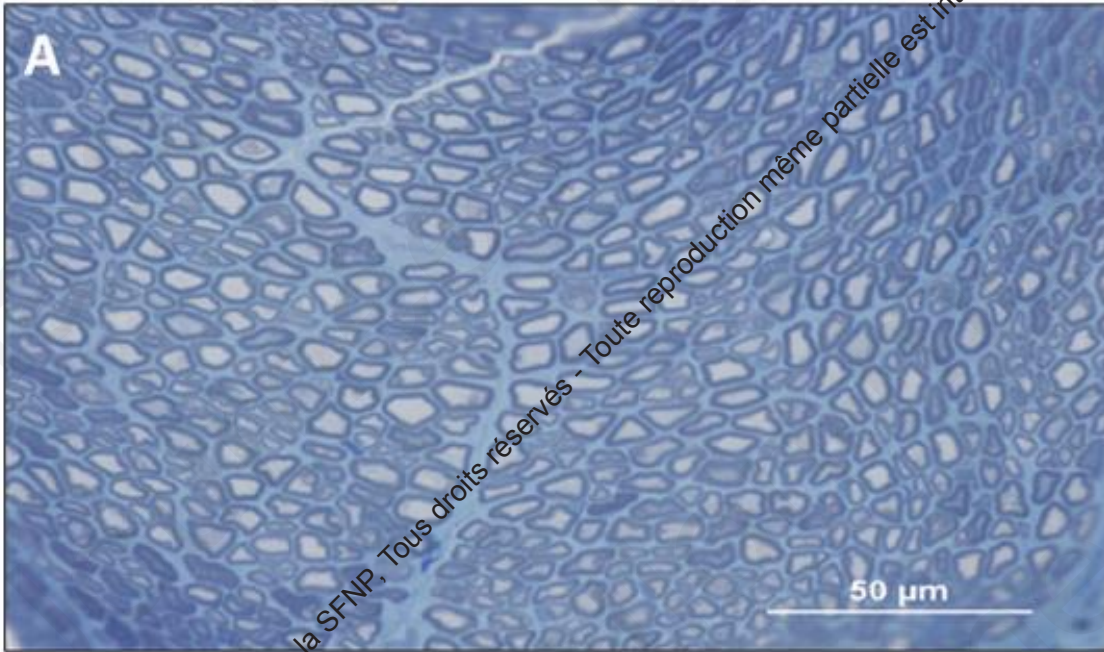


# résultats: clinique & paraclinique

- **7 patients, âge moyen: 10 ans (4-20), 4 filles**
- **CIPA typique 7/7** -déficit sensibilité thermo-algique, dysautonomie, retard psychomoteur, mutilations, épisodes hyperthermie, anhidrose
- **hyperactivité 6/7, fractures osseuses 5/7, déformations ostéoarticulaires 5/7**, anomalies peau & phanères 4/7
- 2 patients décédés à 9 et 12 ans: infection

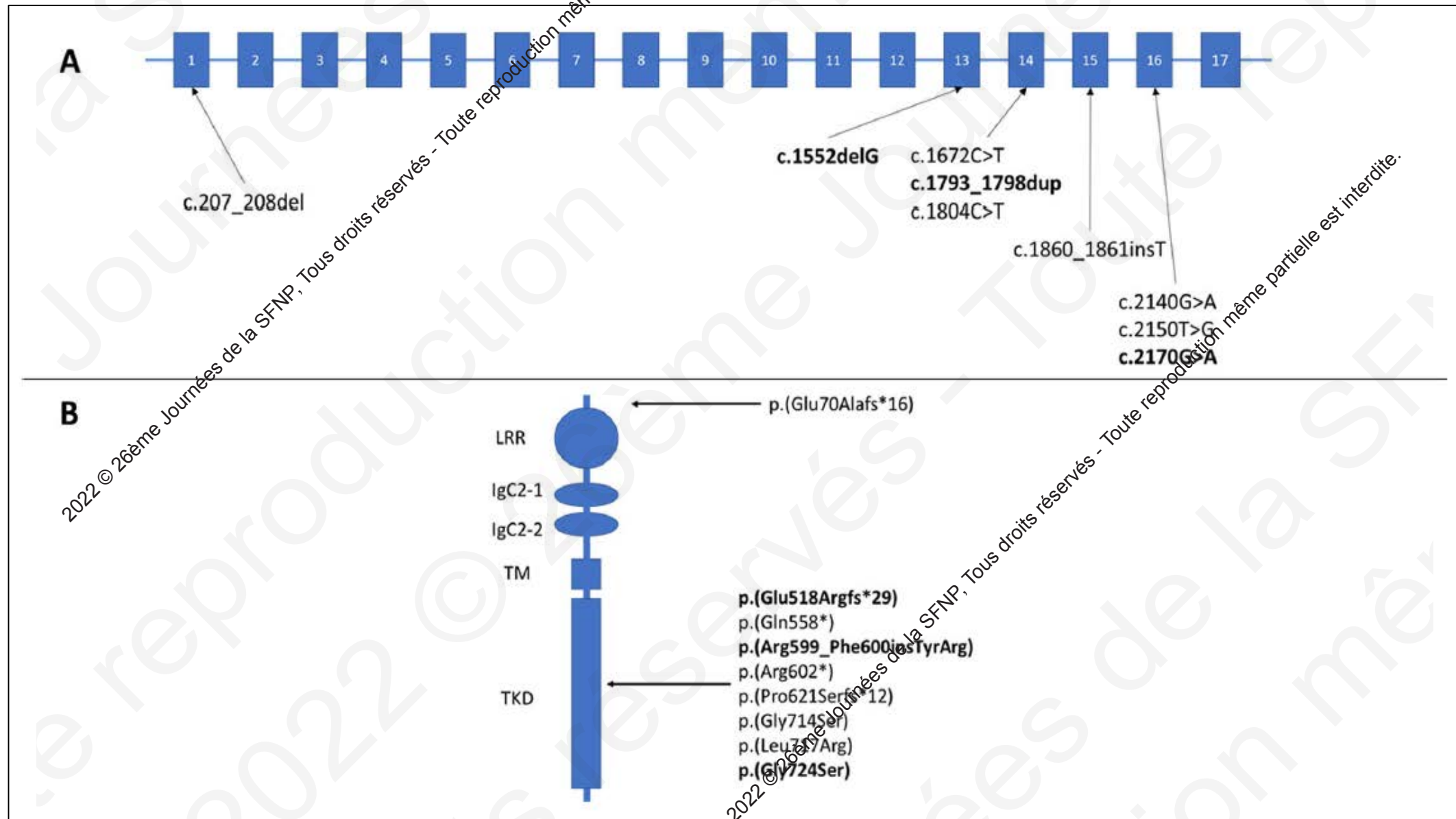


2022 26eme Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



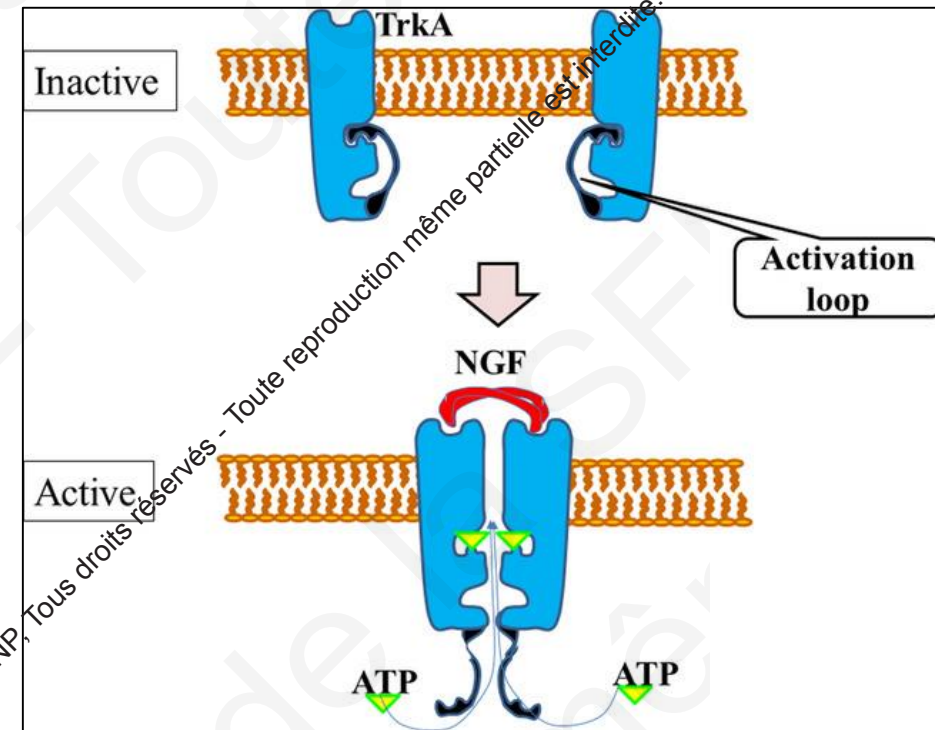
- EMG: aucune réponse sensitive chez 3 patients – mais conditions difficiles!
- **biopsie nerveuse: absence totales de fibres amyéliniques**

# généétique: 9 mutations - dont 3 nouvelles



# discussion

- **CIPA rarissime** -7 cas en 20 ans en France
- **spectre phénotypique restreint**, voire stéréotypé
- **mortalité importante**: survie > âge 7 ans rare
- 3 nouvelles mutations –toutes dans le domaine tyrosine kinase intracellulaire
- **TrkA: cible thérapeutique pour antalgiques?**



# ***NTRK1* gene-related congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a nationwide multicenter retrospective study**

Andoni Echaniz-Laguna<sup>1,2,3</sup>  · Cecilia Altuzarra<sup>4</sup> · Alain Verloes<sup>5</sup> · Marta Gomez Garcia De La Banda<sup>6</sup> · Susana Quijano-Roy<sup>6</sup> · Raluca Anca Tudorache<sup>6,7</sup> · Altynshash Jaxybayeva<sup>8</sup> · Bakhytkul Myrzaliyeva<sup>9,10</sup> · Meriem Tazir<sup>11</sup> · Jean-Michel Vallat<sup>12</sup> · Bruno Francou<sup>13</sup> · Jon Andoni Urtizberea<sup>14</sup>

***Neurogenetics 2021***