



Jeunes talents - Espoirs de la recherche

29/11/2024 - 14:00-15:30

Modérateur.rices : Cyril RIVAT, Roland PEYRON

Modélisation de la sommation temporelle et du conditioned pain modulation chez des personnes avec et sans douleur chronique : une nouvelle étape vers une meilleure gestion de la douleur - Matthieu VINCENOT

Impact de l'adversité sur l'étiologie et la prise en charge de la douleur chronique par l'hypnose chez des patients suivis en structure douleur - Simon BAIRE

Chronicisation douloureuse post-opératoire après arthroplastie de genou : étude exploratoire de la cinétique de BDNF: Knee-BDNF - François JEDRYKA

La planaire comme modèle de remplacement pour étudier la nociception - Guillaume RÉHO

Traitement de la douleur neuropathique diabétique : Implication différentielle du récepteur 5-HT6 et de la voie mTOR en fonction du sexe - Nazarine MOKHTAR

Mécanismes corticaux des interactions entre sensibilisation douloureuse et trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) - Sarah BOU SADER NEHME

The effect of prenatal stress on development and functions of nociceptors - Nadine GHEZIEL



Modélisation de la sommation temporelle et du conditioned pain modulation chez des personnes avec et sans douleur chronique : une nouvelle étape vers une meilleure gestion de la douleur

M. Vincenot 1, S. Lévesque 2, L. Gendron 1, F. Camirand Lemyre 2, S. Marchand 1, G. Léonard 1

1 Faculté De Médecine Et Des Sciences De La Santé, Université De Sherbrooke - Sherbrooke (Canada), 2 Faculté Des Sciences, Université De Sherbrooke - Sherbrooke (Canada)

Introduction : La sommation temporelle (ST) et le conditioned pain modulation (CPM) sont des mécanismes qui respectivement tendent à accentuer [1,2] ou à inhiber [1,3] la perception de la douleur chez l'humain. À eux deux, ils forment un profil de modulation de la douleur, propre à chaque individu [4] qui apparaît déficitaire chez des populations avec douleurs persistantes [5]. L'identification de ce profil pourrait fournir des informations précieuses sur la manière de traiter plus efficacement ces patients [6,7]. Cependant, la mesure de ces mécanismes demeure longue et dispendieuse. L'objectif de cette étude était de développer et de valider un modèle permettant d'estimer la ST et les CPM à l'aide de mesures cliniques facilement accessibles.

Méthode : Une cohorte de volontaires sans douleur (n=347) et une de patients souffrant de douleurs chroniques (n=108) ont été soumis à des tests sensoriels quantitatifs dynamiques pour évaluer la sommation temporelle et les CPM. La ST a été induite par une douloureuse chaude en continue (2 min.) et d'une intensité modérée. Les CPM ont quant à eux été estimés à l'aide du seuil de la douleur à la pression (CPM-PPT) et d'une stimulation tonique chaude continue (CPM-HPS) comme stimuli test, et d'un bain d'eau froide comme stimulus conditionnant. Les variables indépendantes comprenaient des mesures démographiques (âge, sexe), psychologiques (catastrophisation face à la douleur, anxiété et dépression) et physiologiques (pression artérielle, poids, taille, indice de masse corporelle et taux sériques de catécholamines, d'endocannabinoïdes et d'hormones sexuelles). Une méthode de régression par pénalisation de type LASSO avec validation croisée a été utilisée pour identifier les variables indépendantes à inclure dans le modèle, et pour quantifier et expliquer la proportion de variance de la ST et des CPM.

Résultats : Les modèles de prédictions se sont avérés plus performants pour la cohorte de patients comparativement à la cohorte de volontaires sans douleur. Pour la ST, un modèle incluant comme facteurs principaux la pression diastolique et la concentration sérique de sérotonine et d'épinéphrine expliquait environ 40 % de la variance. Pour les CPM, le modèle CPM-HPS était le plus efficace et incluait la pression diastolique, le catastrophisation face à la douleur et le sexe comme variables principales, expliquant environ 35% de la variance. Le modèle CPM-PPT n'a pas démontré de performances suffisantes.

Conclusion : Cette étude démontre que la ST et les CPM peuvent être estimés - pour les populations souffrant de douleurs - à l'aide de mesures simples facilement disponibles dans un contexte clinique. Cependant, l'erreur de prédiction de ces modèles reste élevée, ce qui limite leur utilisation clinique pour le moment.



Bibliographie

- [1] Tousignant-Laflamme, Y., Pagé, S., Goffaux, P., Marchand, S. (2008). An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Research* 1230, 73–79.
- [2] Mendell, L.M. (2022). The Path to Discovery of Windup and Central Sensitization. *Frontiers in Pain Research* 3.
- [3] Sirucek, L., Ganley, R.P., Zeilhofer, H.U., Schweinhardt, P. (2023). Diffuse noxious inhibitory controls and conditioned pain modulation: a shared neurobiology within the descending pain inhibitory system? *PAIN* 164, 463.
- [4] Yarnitsky, D., Granot, M., Granovsky, Y. (2014). Pain modulation profile and pain therapy: Between pro- and antinociception. *Pain* 155, 663–665.
- [5] Yarnitsky, D. (2015). Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment: *PAIN* 156, S24–S31.
- [6] Bosma, R.L., Cheng, J.C., Rogachov, A., Kim, J.A., Hemington, K.S., Osborne, N.R., Venkat Raghavan, L., Bhatia, A., Davis, K.D. (2018). Brain Dynamics and Temporal Summation of Pain Predicts Neuropathic Pain Relief from Ketamine Infusion: *Anesthesiology* 129, 1015–1024.
- [7] Yarnitsky, D., Granot, M., Nahman-Averbuch, H., Khamaisi, M., Granovsky, Y. (2012). Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy: *Pain* 153, 1193–1198.



Impact de l'adversité sur l'étiologie et la prise en charge de la douleur chronique par l'hypnose chez des patients suivis en structure douleur

S. Baire 1

1 Lnca - Strasbourg (France)

Bien que les liens entre expériences adverses de l'enfance et anxiété et douleur chronique à l'âge adulte fassent déjà partie des préoccupations cliniques et qu'ils apparaissent régulièrement dans la littérature, une revue récente rappelle que bien qu'une personne ayant vécu de telles expériences présente un risque deux fois plus important de développer des douleurs chronique à l'âge adulte, ces liens restent peu clairs (1).

La douleur chronique touche à chaque instant un tiers des français. Parmi ces patients, 2 sur 3 ne sont pas soulagés par leurs traitements, et 1 sur 2 aura une qualité de vie significativement altérée (2).

Face à ces constats notre étude a pour buts:

-(Prévention) de mieux appréhender la trajectoire de vie des patients reçu en CETD, grâce à l'étude des données recueillies par un ensemble d'échelles et de questionnaires permettant d'interroger leur histoire de vie et antécédents, leur vécu de la douleur, leur état psychologique ainsi que leur performances cognitives.

-(Thérapeutique) de proposer à chaque patient 2 approches, une autour de la douleur, l'autre autour de l'adversité afin de comparer leurs efficacités respectives (sur le vécu de la douleur et la qualité de vie) et leur complémentarité selon l'ordre proposé. Les deux propositions respectent une organisation et un déroulement similaires.

Chaque proposition de soin inclut l'hypnose comme outil thérapeutique car son application existe déjà à la fois dans le domaine de la douleur (et de la DC) et dans la prise en charge des traumatismes, nous permettant une utilisation éclairée. De plus, elle a déjà pu être étudiée à la fois par le prisme de la psychologie clinique et par celui des neurosciences. Il sera donc intéressant à terme d'étudier si nous retrouvons les effets et limites évoqués dans la littérature, et si notre proposition permet de dégager de nouvelles pistes pour potentialiser son utilisation.

Dans cet exposé, nous présenterons brièvement notre parcours depuis l'étude préliminaire et le travail collaboratif ayant permis la construction de notre protocole. Nous présenterons ensuite les résultats déjà obtenus et l'état d'avancement de ces travaux pour terminer par le programme et les développements envisagés.

Bibliographie

(1) Dalechek, D. E., Caes, L., McIntosh, G., & Whittaker, A. C. (2024). Anxiety, history of childhood adversity, and experiencing chronic pain in adulthood: A systematic literature review and meta-analysis. *European Journal of Pain*, 28, 867–885. <https://doi.org/10.1002/ejp.2232>

(2) Livre blanc de la douleur - Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur - État des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen (SFETD, 2017). https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf



Chronicisation douloureuse post-opératoire après arthroplastie de genou : étude exploratoire de la cinétique de BDNF: Knee-BDNF

F. Jedryka 1

1 Chu Nîmes-Inm Montpellier - Nimes (France)

La douleur chronique post-opératoire (DCPO) survient chez environ 30 % des patients après une prothèse totale du genou (1). L'identification des profils à risque de DCPO pourrait permettre une prise en charge anesthésique et post-opératoire personnalisée, réduisant ainsi l'usage des opioïdes et favorisant une mobilisation précoce (2). Cette démarche représente un axe de recherche prioritaire en anesthésie, et l'identification d'un biomarqueur y serait utile (3).

Le mécanisme de la DCPO est reconnu comme une entité spécifique, ne se résumant pas seulement à une inflammation ou à des lésions nerveuses isolées, mais résultant d'une combinaison des deux (4). L'intensité de la douleur après une incision est influencée par deux facteurs principaux : l'influx nociceptif généré par l'incision et les mécanismes de sensibilisation nerveuse périphérique et centrale, qui modulent la perception de la douleur (5).

Au niveau clinique, la sensibilisation se manifeste par plusieurs phénomènes : amplification de la douleur en réponse à des stimuli répétitifs (wind-up), douleurs plus intenses s'étendant au-delà de la zone de lésion primaire (hyperalgésie secondaire et tertiaire), et apparition de douleurs provoquées par des stimuli non douloureux (allodynie) (6). Ces mécanismes ressemblent à ceux observés dans la potentialisation à long terme de l'hippocampe, supportés notamment par un rôle clé des neurotrophines, telles que le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) (7).

Le BDNF, impliqué dans l'homéostasie cérébrale, la survie neuronale, la plasticité et la fonction cognitive, joue un rôle crucial dans les processus de réparation du système nerveux (8). Des études ont montré que des altérations du BDNF sérique pouvaient être un biomarqueur d'intérêt de certaines affections du système nerveux central comme la dépression (9). L'étude du BDNF sanguin pourrait ainsi offrir un biomarqueur potentiel pour la DCPO (10).

L'étude Knee-BDNF vise à analyser la cinétique post-opératoire du BDNF et à déterminer si ses variations sont liées au développement de la DCPO ou à des facteurs de risque préexistants. Le critère de jugement principal est l'élévation significative du taux de BDNF sérique à 3 mois post-opératoire dans le groupe douleur chronique par rapport aux patients non douloureux. Des critères de jugement secondaires comme la douleur seront également évalués ainsi que des outils validés et spécifiques en algologie de chacune des dimensions de la douleur chronique (BPI, HAD, WOMAC, SF12 etc..).

L'étude comprend pour les 200 patients une visite d'inclusion (patient cible : première prothèse totale de genou) et trois visites de suivi (post-opératoire 48h, 3 mois et 6 mois) dans lesquelles seront réalisées les explorations cliniques et biologiques du protocole.



Bibliographie

- Fletcher D et al (Eur J Anaesthesiol 2015) Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study.
- Rosenberg et al (BJA education 2022). Chronic post-surgical pain an update on incidence, risk factors and preventive treatment options
- Glare et al (Lancet 2019). Postoperative pain management and opioids
- E.M. Pogatzki-Zahn et al (Pain reports 2017) Postoperative pain—from mechanisms to treatment
- Richebé et al (Anesthesiology 2018). Persistent postsurgical pain : Pathophysiology and preventative pharmacological considerations
- Latremoliere A, et al (JPain 2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity.
- Li et al (Molecular pain 2008) Brain derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to the pain hypersensitivity following surgical incision in the rats.
- Xiong et al (Biomolecules 2024) The Role of the Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Pain: Links to Central Sensitization and Neuroinflammation.
- Blugeot et al (J. Neurosci., 2011) Vulnerability to Depression: From Brain Neuroplasticity to Identification of Biomarkers.
- Thakkar et al (Brain Behav. 2023) BDNF as a biomarker for neuropathic pain: Consideration of mechanisms of action and associated measurement challenges.



La planaire comme modèle de remplacement pour étudier la nociception

G. Reho 1

1 Cnrs Upr 3212 Institut Des Neurosciences Cellulaires Et Intégratives - Strasbourg (France)

Les planaires représentent une classe de petits vers plats aquatiques. Contrairement à leurs cousins plathelminthes (cestodes, trématodes et monogènes), elles ne sont pas parasites et vivent principalement en eau douce. Les planaires sont bien connues des biologistes du développement qui étudient leurs incroyables capacités de régénération, décrites depuis plusieurs siècles [1]. La régénération n'est cependant pas leur seul point fort. En effet, le système nerveux des planaires présente un set de caractéristiques physiologiques proche du système nerveux des vertébrés : des neurones multipolaires avec un axone unique, une majorité de synapses chimiques, des épines dendritiques développées, une grande part de neurotransmetteurs en commun, etc [1]. Ainsi, bien qu'elles soient phylogénétiquement plus éloignées des mammifères que d'autres modèles invertébrés, comme les nématodes ou les insectes, les planaires sont particulièrement intéressantes à étudier grâce à ces homologies. Elles ont notamment été, au cours du siècle dernier, progressivement utilisées pour des études pharmacologiques, (éco)toxicologiques et comportementales, ce qui nous donne accès à une grande quantité de données sur leurs réactions en présence d'agents chimiques [2]. Plus récemment, leurs réactions ont été davantage précisées : plutôt qu'un simple indice visuel, on sait aujourd'hui qu'elles sont hautement reproductibles et bien caractérisées. Grâce à ces deux derniers éléments, la planaire a rapidement su trouver sa place dans l'étude de la nociception. En effet, il a depuis été démontré que l'expression de certains nocicepteurs tels que les canaux ioniques TRP chez les planaires était nécessaire à la production de réactions nociceptives, typiquement présentes lors d'un stimulus nociceptif (chaleur, irritants, acidité de l'eau, substrat abrasif, etc). De plus, de multiples agents anti-nociceptifs sont capables de moduler ces réactions, comme des opioïdes (morphine, DAMGO), ou des anti-inflammatoires (meloxicam, acetaminophen)[1,3]. Ainsi, dans le contexte des 3R, les planaires sont un modèle prometteur pour l'étude fondamentale de la nociception et pourraient constituer un modèle de remplacement dans les premières étapes de screening de nouvelles molécules antalgiques. En plus d'être un potentiel modèle de remplacement efficace, l'utilisation des planaires jouit de la grande flexibilité que représente l'étude des invertébrés : une reproduction rapide et en grande quantité, une manipulation facile et un coût d'entretien faible.

Bibliographie

- [1] G. Reho, V. Lelièvre, H. Cadiou, Planarian nociception: Lessons from a scrunching flatworm, *Front. Mol. Neurosci.* 15 (2022). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.935918>.
- [2] O.R. Pagán, Planaria: An animal model that integrates development, regeneration and pharmacology, *Int. J. Dev. Biol.* 61 (2017) 519–529. <https://doi.org/10.1387/ijdb.160328op>.
- [3] G. Reho, Y. Menger, Y. Goumon, V. Lelièvre, H. Cadiou, Behavioral and pharmacological characterization of planarian nociception, *Front. Mol. Neurosci.* 17 (2024). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1368009>.



Traitement de la douleur neuropathique diabétique : Implication différentielle du récepteur 5-HT6 et de la voie mTOR en fonction du sexe.

N. Mokhtar 1, E. Chapuy 1, L. Prival 1, P. Marin 2, S. Doly 1, C. Courteix 1

1 Université Clermont-Auvergne, Neurodol, Inserm - Clermont-Ferrand (France), 2 Institut De Génomique Fonctionnelle, Université De Montpellier, Cnrs, Inserm - Montpellier (France)

La douleur neuropathique chronique est une complication majeure du diabète avec, en France, pas moins de 20,3% des patients diabétiques (diabète de type 1 et de type 2) souffrant de douleur neuropathique chronique. Compte-tenu de l'augmentation du nombre de patients diabétiques dans le monde (783 millions estimés en 2045), de l'impact de la douleur sur la qualité de vie et de la faible efficacité des traitements de référence, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont attendues. Le récepteur 5-HT6 est récemment apparu comme une cible prometteuse pour traiter les douleurs neuropathiques et les déficits cognitifs associés. Les données précédemment obtenues chez des rats mâles diabétiques ont montré que le blocage de l'activité constitutive du récepteur 5-HT6 (à l'aide d'agonistes inverses), l'inhibition de la voie de signalisation mTOR (par la rapamycine) et la perturbation de l'interaction entre le récepteur 5-HT6 et mTOR (par un peptide mimétique, le Tat-VEPE) améliorent le comportement douloureux et les performances cognitives. Afin d'accroître la pertinence de cette découverte et d'explorer les différences pharmacodynamiques entre les mâles et les femelles, nous avons évalué l'effet d'agonistes inverses du récepteur 5-HT6, de la rapamycine et d'un peptide mimétique (Tat-VEPE) sur l'hyperalgésie mécanique et les déficits cognitifs comorbides chez des rates rendues diabétiques par la streptozotocine (STZ). Les agonistes inverses complets (PZ-1388, PZ-1386, SB258585) et partiels (PZ-1179), injectés par voie intrapéritonéale, réduisent l'hyperalgésie mécanique chez les femelles, tout comme la rapamycine et le Tat-VEPE injectés par voie intrathécale. Chez les femelles, l'amplitude et la durée de l'effet antalgique des composés (à l'exception du Tat-VEPE) sont plus faibles que chez les mâles alors que le PZ-1386, le SB258585, la rapamycine et le Tat-VEPE ont la même efficacité sur les troubles cognitifs que précédemment observé chez les mâles. Ces résultats suggèrent que les voies de signalisation du récepteur 5-HT6 impliquées dans la douleur sont différemment sensibles aux agents pharmacologiques en fonction du sexe, et incitent à poursuivre les travaux visant à comparer les effecteurs en aval du récepteur 5-HT6 et les propriétés pharmacocinétiques des composés dans les deux sexes afin de mieux comprendre les effets différentiels sur la douleur neuropathique diabétique.



Mécanismes corticaux des interactions entre sensibilisation douloureuse et trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

S. Bou Sader Nehme 1, S. Sanchez-Sarasua 1, W. Hleihel 2, M. Landry 1

1 Univ. Bordeaux, Cnrs, Imn, Umr 5293 F-33000, Bordeaux France - Bordeaux (France), 2
Department Of Biology, Faculty Of Arts And Sciences, Holy Spirit University Of Kaslik, P.o. Box 446,
Jounieh, Lebanon - Jounieh (Lebanon)

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental commun touchant 8% d'enfants et 6% d'adolescents au niveau mondial [1]. Caractérisé par des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité, il est généralement associé à des déficits cognitifs, émotionnels et comportementaux. Des études cliniques suggèrent qu'une sensibilisation à la douleur se développe chez les sujets atteints de TDAH [2,3,4,5]. Cependant, les mécanismes et les circuits neuronaux impliqués dans ces interactions restent inconnus. Notre équipe a précédemment validé un modèle murin de TDAH obtenu par injection de 6-hydroxydopamine dans l'un des ventricules latéraux, cinq jours après la naissance [6]. Ce modèle développe une sensibilisation marquée aux stimuli thermiques et mécaniques, suggérant que les conditions du TDAH augmentent la nociception [7]. En combinant différentes approches, nous avons également démontré une hyperactivité des neurones du cortex cingulaire antérieur (CCA) qui modifie le circuit « CCA - insula postérieure (IP) » ainsi que les réseaux spinaux qui sous-tendent la sensibilisation à la douleur [7]. Nous émettons l'hypothèse que des mécanismes neuroinflammatoires seraient à l'origine des altérations fonctionnelles du CCA et de la comorbidité entre le TDAH et la douleur. Nous avons démontré par immunofluorescence des changements dans la morphologie de la microglie et des astrocytes, indiquant leur activation. Nous avons identifié par qRT-PCR des changements dans l'expression de marqueurs inflammatoires dans les cortex cingulaire et insulaire. De plus, le recours à la spectrométrie de masse et à des approches de phosphoprotéomique à haut débit nous a permis de détecter une dérégulation dans l'activité des kinases et des voies de signalisation en condition TDAH. L'ensemble de nos résultats confirment la mise en jeu de mécanismes neuroinflammatoires dans des régions cérébrales qui traitent à la fois les processus attentionnels et la perception douloureuse. L'identification de mécanismes communs à ces deux troubles neuropsychiatriques, impliquant des circuits neuronaux et des voies de signalisation inflammatoires, est essentielle afin d'améliorer les traitements.

Bibliographie

- [1] Salari, N., Ghasemi, H., Abdoli, N., Rahmani, A., Shiri, M. H., Hashemian, A. H., Akbari, H., & Mohammadi, M. (2023). The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Italian journal of pediatrics*, 49(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01456-1>
- [2] Fuermaier, A. B. M., Hüpen, P., De Vries, S. M., Müller, M., Kok, F. M., Koerts, J., Heutink, J., Tucha, L., Gerlach, M., & Tucha, O. (2018). Perception in attention deficit hyperactivity disorder. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 10(1), 21–47. <https://doi.org/10.1007/s12402-017-0230-0>
- [3] Treister, R., Eisenberg, E., Demeter, N., & Pud, D. (2015). Alterations in pain response are partially reversed by methylphenidate (Ritalin) in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 15(1), 4–11. <https://doi.org/10.1111/papr.12129>
- [4] Stickley, A., Koyanagi, A., Takahashi, H., & Kamio, Y. (2016). ADHD symptoms and pain among adults in England. *Psychiatry research*, 246, 326–331. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.004>



- [5] Stray, L. L., Kristensen, Ø., Lomeland, M., Skorstad, M., Stray, T., & Tønnessen, F. E. (2013). Motor regulation problems and pain in adults diagnosed with ADHD. *Behavioral and brain functions* : BBF, 9, 18. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-9-18>
- [6] Bouchatta, O., Manouze, H., Bouali-Benazzouz, R., Kerekes, N., Ba-M'hamed, S., Fossat, P., Landry, M., & Bennis, M. (2018). Neonatal 6-OHDA lesion model in mouse induces Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD)-like behaviour. *Scientific reports*, 8(1), 15349. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33778-0>
- [7] Bouchatta, O., Aby, F., Sifeddine, W., Bouali-Benazzouz, R., Brochoire, L., Manouze, H., Fossat, P., Ba M'Hamed, S., Bennis, M., & Landry, M. (2022). Pain hypersensitivity in a pharmacological mouse model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(30), e2114094119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2114094119>



The effect of prenatal stress on development and functions of nociceptors

N. Gheziel 1, N. Serhan 2, E. Labit 2, A. Loste 2, L. Basso 2, N. Cenac 3

1 Infinity/irsd, Inserm - Toulouse (France), 2 Infinity, Inserm - Toulouse (France), 3 Irsd, Inserm - Toulouse (France)

Nociceptors are specialized neurons located in the dorsal root ganglia (DRG), responsible for transmitting pain signals from organs to the central nervous system. They are classified into subtypes: Non-Peptidergic nociceptors (NP), Peptidergic nociceptors (PEP), and non-nociceptive neurons called c-low-threshold mechanoreceptors (cLTMRs). These subtypes develop from precursors between embryonic days (E) 11 and E13, achieving transcriptomic maturity by E13 to post-birth. As we previously demonstrated that prenatal stress (PS) induces mechanical hypersensitivity, we hypothesized that PS disrupts the transcriptomic development of nociceptors, contributing to mechanical hypersensitivity observed in offspring.

PS was induced in pregnant mice using restraint stress under bright light from E13 to E18. Mechanical sensitivity in 8-week-old mice was assessed using Von Frey tests. DRGs were isolated from control (CT) and PS mice for bulk RNA sequencing. Immunohistochemistry staining identified major nociceptor populations in 8-week-old DRGs. Single-cell RNA sequencing (scRNAseq) on sorted nociceptors from CT and PS offspring provided further insights on transcriptomic impacts.

PS offspring showed pronounced mechanical hypersensitivity compared to CT offspring. RNA sequencing revealed 300 differentially expressed genes, including *Trpv1* (PEP), *Th* (cLTMR), and *Mrgprd* (NP). A dysregulation of the main populations of nociceptors in PS offspring has been confirmed by immunohistochemistry. scRNAseq indicated cLTMRs as the primary affected population.

Our results show that PS impacts cLTMRs development at the transcriptomic, proteic, and single-cell levels. This impairment is associated with a mechanical hypersensitivity and behavioral disorders.