

Mémoire de Maîtrise en médecine

# Paroxysmal Extreme Pain Disorder (PEPD): clinical and genetic investigation

## **Etudiant**

Maurice W. Stauffacher

## **Tuteur**

Dr. Christian Wider  
Service de Neurologie, CHUV

## **Experte**

Pr. Isabelle Decosterd  
Service d'Anesthésiologie, CHUV

Lausanne, 05.12.2012

# Abstract

## Objectifs

- 1) Caractériser une famille avec PEPD aux plans clinique, généalogique et génétique.
- 2) Identifier la cause génétique de la maladie dans cette famille, et en démontrer la pathogénicité.

## Introduction

Le "Paroxysmal Extreme Pain Disorder" (PEPD) est une maladie génétique de transmission autosomique dominante caractérisée par des douleurs paroxystiques rectales, oculaires, maxillaires ou dans les membres inférieurs, qui peuvent être accompagnées d'un érythème. Les épisodes sont déclenchés par le contact cutané, les traumatismes mineurs et l'exposition au chaud. Leur intensité est telle qu'elle en est invalidante.

PEPD est causé par des mutations du gène *SCN9A*, qui code pour la sous-unité alpha du canal sodique  $Na_v1.7$ . Ce canal est distribué dans des cellules nerveuses périphériques appelées "nocicepteurs" qui sont impliquées dans la transmission du signal lié à la douleur.

## Méthode et Résultats

### Résultats Cliniques

La partie clinique s'est déroulée à l'aide d'interviews structurées par visite directe, entretiens téléphoniques ou par correspondance. L'anamnèse, les données généalogiques et l'examen clinique ont été étudiés de façon extensive et tabulée.

### Résultats Génétiques

Suite à l'identification de la mutation, un génotypage a été effectué à l'aide de techniques standards, afin de démontrer la co-ségrégation de la mutation avec la maladie. En outre, un groupe contrôle de 92 sujets suisses sans maladie connue ont été génotypés pour exclure la possibilité d'un polymorphisme rare.

Grâce aux techniques de PCR et de séquençage, nous avons pu démontrer la présence d'une nouvelle mutation hétérozygote dans l'exon 27 du gène *SCN9A*, ce dernier étant impliqué dans plusieurs maladies dont PEPD. Cette mutation est codante, et conduit à un changement d'acide aminé dans le canal sodique  $Na_v1.7$  (mutation **p.L1612P**).

## Conclusions

L'étude démontre la présence d'une nouvelle mutation du gène *SCN9A* permettant d'expliquer les symptômes décrits dans la famille investiguée. En effet, le groupe contrôle et tous les individus non symptomatiques de la famille n'ont pas la mutation, ce qui soutient fortement sa pathogénicité. En outre, il s'agit d'une mutation codante non-synonyme, localisée à proximité d'autres mutations causales précédemment étudiées au plan électrophysiologique.

**Mots-clés :** PEPD, *SCN9A*,  $Na_v1.7$ , mutation génétique

## Table des matières

<b>1. Introduction</b> .....	4
<b>2. Méthode</b> .....	9
<b>3. Résultats</b> .....	11
3.1 Cliniques.....	11
3.2 Génétiques.....	14
<b>4. Discussion</b> .....	18
<b>5. Perspectives</b> .....	19
<b>6. Remerciements</b> .....	19
<b>7. Bibliographie</b> .....	19

# 1. Introduction

Le "Paroxysmal Extreme Pain Disorder " (PEPD) est une maladie génétique de transmission autosomique dominante caractérisée par des douleurs paroxystiques rectales, oculaires, maxillaires ou dans les membres inférieurs, qui peuvent être accompagnées d'un érythème. Les épisodes sont déclenchés par le contact cutané, les traumatismes mineurs et l'exposition au chaud. Leur intensité est telle qu'elle en est invalidante. D'autres symptômes peuvent accompagner les douleurs, tels qu'une tachycardie, une bradycardie, un bronchospasme, une lacrymation, une hypersalivation, des manifestations toniques non épileptiques et des phénomènes syncopaux [1]. Les symptômes de cette maladie peuvent apparaître dès la naissance et touchent aussi bien les personnes de sexe masculin que féminin. Jusqu'à ce jour aucun traitement ne s'est révélé efficace de façon uniforme, bien que la Carbamazépine apporte un bénéfice chez certains patients [1,2,3].

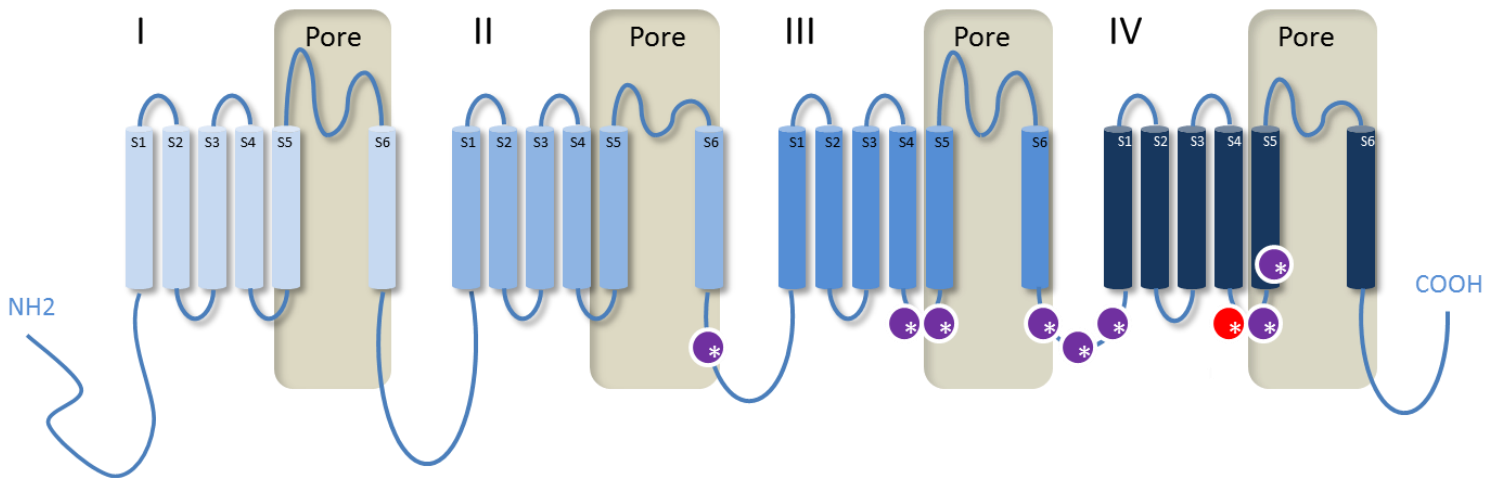
PEPD est causé par des mutations du gène "*sodium channel, voltage-gated, type IX, alpha-subunit*" (*SCN9A*), situé sur le chromosome 2 (2q24) qui code pour la sous-unité alpha du canal sodique  $Na_v1.7$ . Ce canal est distribué dans des cellules nerveuses périphériques appelées "nocicepteurs" (au niveau des ganglions de la racine dorsale et des ganglions sympathiques) qui sont impliquées dans la transmission du signal lié à la douleur [2,4] (Figure 1). L'inactivation inappropriée des canaux  $Na_v1.7$  observée dans le PEPD augmente le nombre de ces canaux disponibles normalement à un potentiel physiologique et le courant persistant généré va ainsi augmenter l'excitabilité des nocicepteurs [5]. L'érythème serait le résultat d'une hypoactivation de certains neurones du système sympathique, ce qui contribuerait à une vasodilatation [6].

Cette pathologie a plusieurs fois changé de terminologie. Appelée d'abord "Autosomal Dominant Paroxysmal Disorder of Pain and Autonomic Dysfunction", elle fut décrite pour la première fois dans la littérature par Hayden and Grossman (1959) [7]. Vinrent ensuite "Familial Rectal Pain" [8,9] et enfin "PEPD" [2].

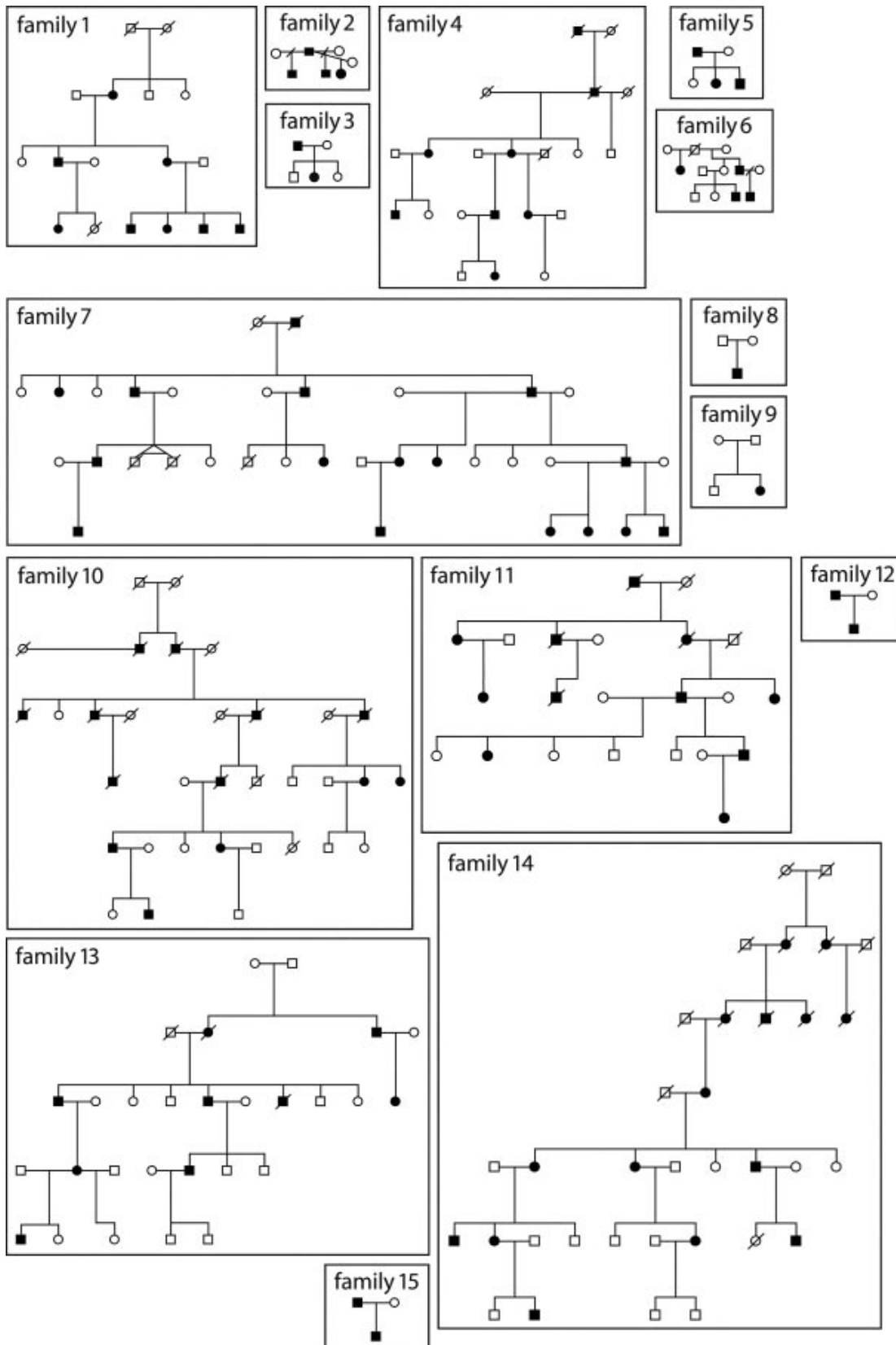
A ce jour l'on dénombre 15 familles (Figure 2) [2] et 2 cas isolés [1,10] atteints et rapportés dans le monde, mais il s'agit certainement d'une sous-estimation [3]. En effet, PEPD étant une maladie rare dont les symptômes sont peu spécifiques, le diagnostic peut être facilement manqué.

Il est intéressant de noter que trois autres syndromes douloureux ont pour origine une mutation de ce même gène *SCN9A* (*variants alléliques*) : l'érythromélgie (EM), l'insensibilité congénitale à la douleur (ICD) ainsi qu'une forme de neuropathie des petites fibres (small fiber neuropathy, SFN) [11,12]. Pour le PEPD, l'EM et pour la SFN, le mécanisme physiopathologique fait intervenir un "gain de fonction", c'est-à-dire une augmentation de la fonction de la protéine. Dans le cas du PEPD, l'inactivation inappropriée des canaux  $Na_v1.7$  en est la conséquence. En comparaison, les mutations causant l'ICD provoquent une "perte de fonction" des canaux  $Na_v1.7$  (Figure 3).

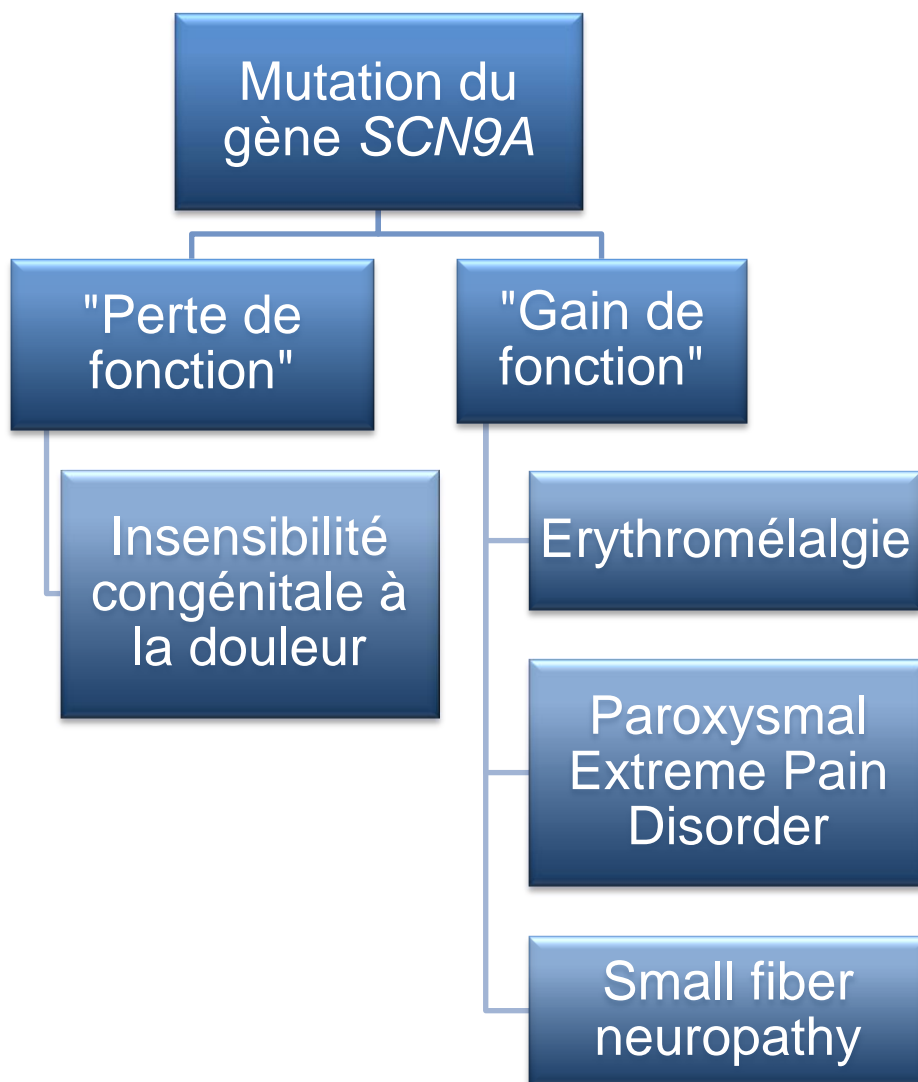
Les objectifs de ce travail ont été 1) de caractériser une famille avec PEPD résidant en partie en Suisse aux plans clinique, généalogique (Figure 4) et génétique, et 2) d'identifier la cause génétique de la maladie dans cette famille, et d'en démontrer la pathogénicité.



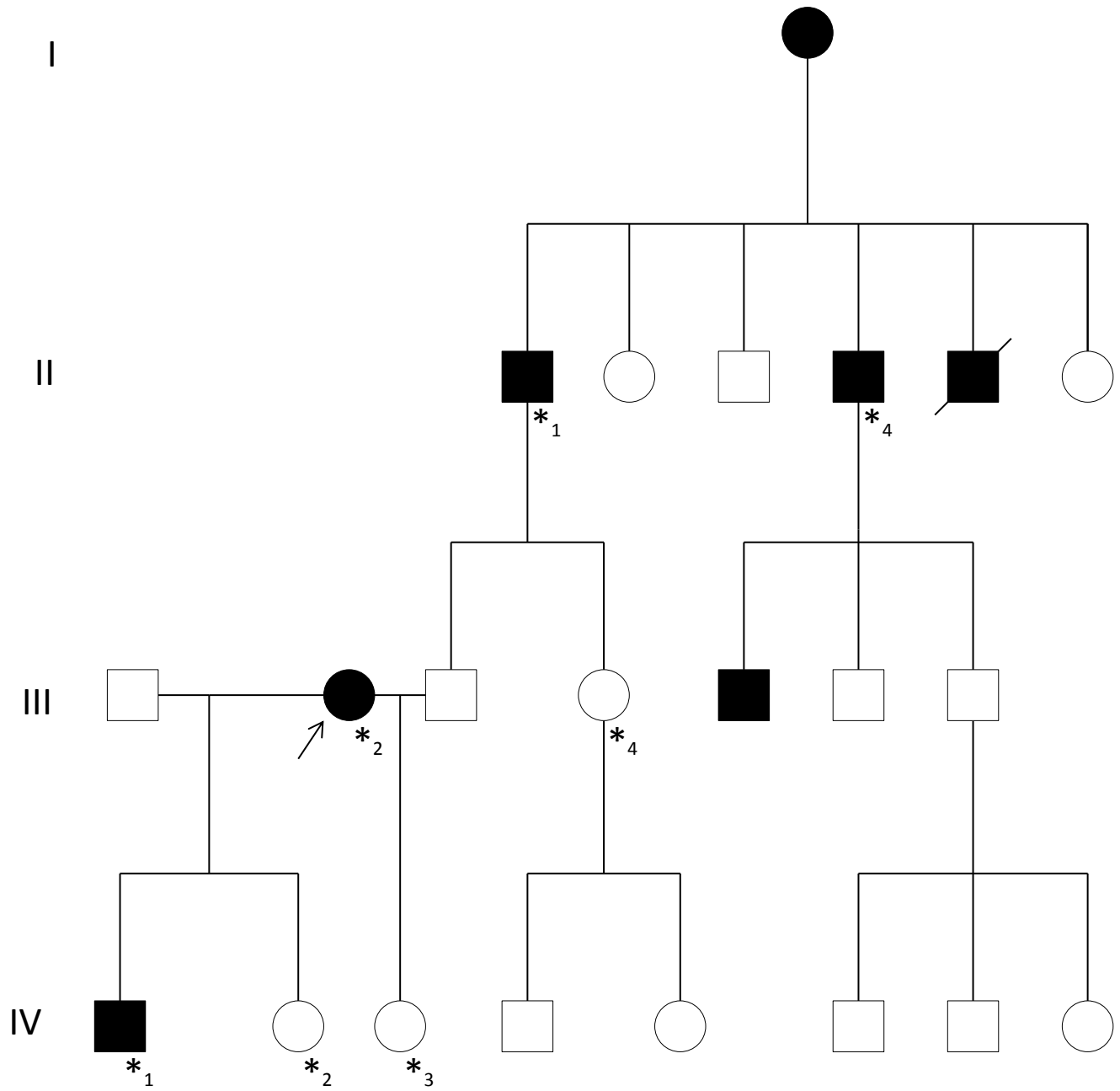
**Figure 1:** Schéma de la sous-unité  $\alpha$  du canal sodique Nav1.7 avec en violet, les emplacements de plusieurs mutations connues causant PEPD [13] ; et en rouge la nouvelle mutation décrite (adapté et modifié à partir d'un schéma du Dr.Suter).



**Figure 2:** Pédigrées des familles étudiées dans Fertleman et al. 2007 [2]



**Figure 3:** Schéma représentant les pathologies connues qui ont pour origine une mutation du gène *SCN9A*.



**Figure 4:** Arbre généalogique de la famille étudiée  
\* = individus dont l'ADN a été étudié ; flèche = cas index



## 2. Méthode

La partie clinique s'est déroulée à l'aide d'interviews structurées par visite directe, entretiens téléphoniques ou par correspondance. L'anamnèse, les données généalogiques et l'examen clinique ont été étudiés de façon extensive et tabulée. L'anamnèse a consisté en un recueil des informations concernant l'âge d'apparition des symptômes, la caractérisation des symptômes (localisation, qualité, irradiation, symptômes associés, facteurs aggravant/modifiants...) et des éventuelles comorbidités (somatiques et psychiatriques). L'examen neurologique complet a été pratiqué chez les individus **II.1**, **III.2**, **IV.1**, **IV.2**, et **IV.3** (Figure 4) avec un examen détaillé de la force musculaire, des réflexes et de la sensibilité. Le cas index (**III.2**) a aussi été examiné en électrophysiologie (ENMG).

Pour la partie génétique, des échantillons de sang des membres atteints et non atteints de la famille (recueillis par nos soins ou avec l'aide du médecin traitant) ont servi à l'extraction d'ADN. Certains échantillons ont dû être envoyés depuis les Canaries jusqu'en Suisse.

Le séquençage du gène *SCN9A* a été réalisé pour 4 individus atteints à l'aide de techniques standards (amplification des exons par PCR, puis séquençage) (Figure 5), incluant des paires d'amorçage spécifiques à chaque exon. A noter que les mutations connues pour causer PEPD [4,13] ont été préalablement exclues chez le cas index (**III.2**).

Suite à l'identification de la mutation, tous les membres de la famille qui ont accepté de participer à l'étude ont été génotypés à l'aide de techniques standards, afin de démontrer la co-ségrégation de la mutation avec la maladie. En outre, un groupe contrôle de 92 sujets suisses sans maladie connue ont été génotypés pour exclure la possibilité d'un polymorphisme rare.

**Exon 27 du gène SCN9A :**

GTATGTTTCTAGCTGATTTGATTGAAACGTATTTTGTGTCCCCTACCCTGTTCCGAGTGA  
 TCCGTCTTGCCAGGATTGGCCGAA**TCCTACGCTAGTCAAAGGA**GCAAAGGGGATCCGCA  
 CGCTGCTCTTTGCTTTGATGATGTCCCTTCCTGCGTTGTTAACATCGGCCTCCTGCTCT  
 TCCTGGTCATGTTTCAT**C**TACGCCATCTTTGGAATGTCCAACCTTTGCCTATGTTAAAAAGG  
 AAGATGGAATTAATGACATGTTCAATTTTGAGACCTTTGGCAACAGTATGATTTGCCTGT  
 TCCAAATTACAACCTCTGCTGGCTGGGATGGATTGCTAGCACCTATTCTTAACAGTAAGC

**Amorces :**

SCN9A-27F : CATTTCAGGTAGCATAACATCT

SCN9A-27R : GAATAGGTGCTAGCAATCCAT

**Conditions PCR :**

ADN (25 ng/microlitre) :	1.0 microlitre
SCN9A-27F:	1.0 microlitre (10 pmol/ microlitre)
SCN9A-27R:	1.0 microlitre (10 pmol/ microlitre)
Super Taq PCR buffer:	2.5 microlitre
1.25 mM dNTP :	4.0 micro liter (dilué 8 fois, Roche)
Super Taq Polymérase :	0.1 microlitre
Eau :	15.4 microlitre
Volume final: 25 microlitres	

Conditions PCR: TD 66-52 degré centigrade

**Figure 5:** Séquence de l'exon 27 du gène SCN9A, amorces, et conditions PCR. En surligné, la partie de la séquence présentée dans les [Figures 8a](#) et [8b](#) avec l'emplacement de la mutation en rouge.

## 3. Résultats

### 3.1 Cliniques

Dans la famille étudiée ([Tableau 1](#)), la présentation clinique la plus prévalente consiste en des douleurs dans la région ano-rectale. Ces douleurs sont bien décrites et avaient été à l'origine de l'un des noms précédents de la maladie ("Familial Rectal Pain") [8,9]. Elles sont déclenchées par des frottements qui peuvent être même légers, le fait d'aller à selle ou la constipation. Dans la période néonatale, le simple fait de changer le bébé peut aussi être un déclencheur. La douleur est à type de décharge électrique et de brûlure.

Le deuxième symptôme le plus prévalent est celui des douleurs aux membres inférieurs. En effet, tous les membres de la famille atteints par la maladie ont présenté des crises de PEPD qui se manifestaient par des douleurs (de type de décharge électrique et de brûlure) décrites comme abominables et consécutives le plus souvent à un choc, à des traumatismes mineurs (comme des piqûres). Elles sont à chaque fois suivies d'un « flushing » (érythème) et handicapent les patients pendant plusieurs jours ; une fatigue importante pouvant durer 1-2 jours et une faiblesse font suite aux douleurs. Elles peuvent mener jusqu'à la perte de connaissance.

Pour les membres masculins atteints, on remarque également la même symptomatologie présente dans l'entre-jambe et au niveau des testicules, elle aussi suivie de « flushing ».

Pour les deux symptômes décrits précédemment, on note que le chaud est aussi un déclencheur dans la famille étudiée.

Une manifestation peu décrite dans la littérature a été découverte dans cette famille. En effet, pour le sujet **IV.1** l'on note une symptomatologie typique (douleurs et flushing) non seulement aux membres inférieurs, mais également aux membres supérieurs.

Les patients relatent de plus une certaine évolution des symptômes avec l'âge. Ils décrivent que le nombre de crises va plutôt en diminuant. Ceci pourrait être imputé aux stratégies qu'ils développent pour éviter les crises.

En faisant une revue de la littérature, on constate que les symptômes de douleurs rectales et de douleurs aux membres inférieurs sont aussi décrits dans d'autres familles ([Tableau 2](#)), ([Figures 6 et 7](#)) [1,2,10].

Le cas index (III.2) est celui pour lequel l'on dispose des données les plus complètes. Les symptômes ont commencé à environ 1 an lorsqu'à la garderie, elle a perdu connaissance. Des investigations neurologiques et cardiologiques avaient été entreprises dans l'hypothèse de crises d'épilepsie ou de troubles du rythme. La patiente présentait plusieurs crises par semaine et cette fréquence a diminué avec l'âge. Il faut noter une certaine errance thérapeutique avant que le diagnostic ne soit posé. Ceci est certainement dû à la rareté de la maladie et à la méconnaissance des soignants la concernant. Cette patiente nous rapporte qu'elle a beaucoup souffert des préjugés des médecins qui prenaient ses symptômes pour des somatisations. Dans la symptomatologie, on note également qu'elle présente un syndrome des jambes sans repos qui pourrait être associé au syndrome PEPD.

Les principaux traitements essayés chez notre patiente (III.2) furent la Carbamazépine et la Prégabaline. Ils n'ont pas été efficaces pour traiter les symptômes décrits.

La famille étudiée a remarqué que les crises pouvaient être passablement atténuées ou avortées par l'immersion totale dans de l'eau froide. Cette technique a été efficace chez les individus atteints, à tel point que pour le plus jeune des membres (IV.1), des bassins d'eau froide avaient été installés à tous les étages de l'école qu'il fréquentait. Un autre exemple fut celui du chien de l'un des individus qui a été dressé pour aller ouvrir les robinets d'eau froide de la baignoire sur ordre de son maître.

D'un point de vue psychologique, on note ainsi que le poids des symptômes pour les individus atteints est énorme. Outre le fait que les douleurs soient difficilement supportables, on constate l'impact qu'elles peuvent avoir sur la vie sociale, familiale et sexuelle. Les individus, en effet, nous rapportent qu'ils limitent de beaucoup les sorties à l'extérieur, par crainte des crises. Ils doivent être très précautionneux dans leurs rapports sexuels. Les sports à leur disposition sont aussi très limités. Les lieux de vie des individus sont souvent agencés de manière à limiter par exemple le nombre de meubles afin d'éviter tout traumatisme mineur aux membres inférieurs.



**Figure 6:** Schéma et photographies de symptomatologies typiques [2]



**Figure 7:** Photographies de flushing (érythème) de type harlequin [1]

## 3.2 Génétiques

Grâce aux techniques de PCR et de séquençage décrites ([Figures 5, 8a et 8b](#)), nous avons pu démontrer la présence d'une nouvelle mutation hétérozygote dans l'exon 27 du gène *SCN9A*, ce dernier étant impliqué dans plusieurs maladies dont PEPD. Cette mutation est codante, et conduit à un changement d'acide aminé dans le canal sodique  $Na_v1.7$  (mutation **p.L1612P**) (cf. ci-dessous).

Les protéines sont élaborées à partir d'un assemblage d'acides aminés, dont l'ordre est déterminé par la séquence de l'ADN. Un exon est une partie codante de l'ADN, composée de codons comportant chacun 3 nucléotides. Chacune des combinaisons de 3 nucléotides codera pour un acide aminé spécifique. Dans notre étude, on peut voir sur les [Figures 8a et 8b](#) que l'un des codons de l'exon 27 codant normalement pour une leucine (L) va être muté (une base T devient une base C) et codera dorénavant pour une proline (P) dans la protéine, d'où la terminologie de la mutation **p.L1612P**.

Toutes les mutations décrites dans la littérature ont été répertoriées dans les exons 17, 22, 25 et 27. La mutation qui a été découverte dans la famille étudiée concerne l'exon 27.

Tous les membres de la famille étudiés et présentant la symptomatologie décrite possèdent cette mutation, c'est-à-dire que leur ADN est muté, ce qui conduira à une modification du canal sodique  $Na_v1.7$ . Tous les membres de la famille non atteints ainsi que les 92 membres du groupe contrôle ne sont pas porteurs de la mutation dans cet exon (co-ségrégation de la mutation et le l'atteinte clinique).

N° dans la Famille (Figure 4)	Sexe	Âge	Atteint(e)		Présence de la mutation SCN9A	Âge du début des symptômes	Localisation des symptômes	Traitements essayés	Efficacité du traitement
II.1	M	60	oui	+	J1	R/MI/F	aucun	NA	
II.4	M	*	oui	+	*	*	*	*	
III.2	F	36	oui	+	Enfance	R/MI/ F/O/SM	CBZ/ Prégabaline	Pas significative	
III.4	F	31	non	-	NA	NA	NA	NA	
IV.1	M	11	oui	+	J50	R/MI/F/ MS/O/ SM	CBZ	Modérée	
IV.2	F	15	non	-	NA	NA	NA	NA	
IV.3	F	10	non	-	NA	NA	NA	NA	

**Tableau 1:** Présentation de la famille étudiée

M= masculin, F= féminin; +=présent; -= absent; JX = jour n°; NA= non applicable  
 R= rectales; MI=membres inférieurs; F=Flushing; MS= Membres supérieurs; O=oculaires;  
 SM= sous-mandibulaires ; CBZ= Carbamazépine  
 \*Données non utilisables

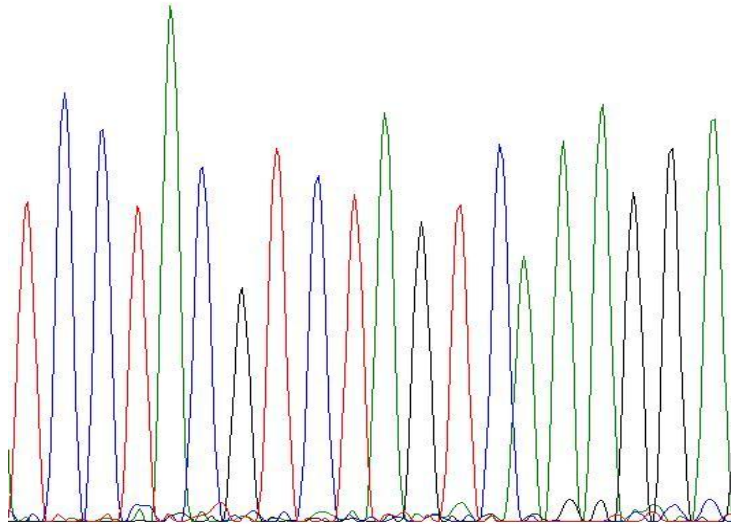
N° de Famille ou cas isolés	Confirmation génétique mutation <i>SCN9A</i>	Pays d'origine*	Douleurs rectales	Douleurs membres inférieur	Douleurs osculaires	Douleurs sous-mandibulaires	Flushing	Efficacité de la CBZ
1	+	R.-U (8)	+	+	+	+	+ (H)	+
2	-	USA (4)	+	-	+	+	+ (H)	+
3	-	R.-U (2)	+	-	+	+	+	+
4	+	R.-U (6)	+	+	+	+	+	+
5	-	Suède (3)	+	-	+	+	+ (H)	-
6	-	USA (4)	+	-	+	+	+ (H)	+
7	+	R.-U (15)	+	-	+	+	+ (H)	+
8	+	France (1)	+	+	+	+	+ (H)	+
9	+	R.-U (1)	+	-	+	+	+ (H)	+
10	-	Chine (5)	+	+	-	+	+	NT
11	+	R.-U (7)	+	-	+	-	+ (H)	+
12	+	France (2)	+	-	-	+	+ (H)	+
<b>13</b>	<b>+</b>	<b>Portugal (6)</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+ (H)</b>	<b>(+)</b>
14	PC	USA (9)	+	+	+	+	+	+
15	+	R.-U (2)	+	-	-	-	+	+
16	+	IM (1)	+	+	+	+	+ (H)	IM
17	+	USA (1)	+	+	+	+	+ (H)	-

**Tableau 2:** Présentation de 15 familles atteintes de PEPD adapté et modifié à partir de Fertleman et al. 2007 [2], et de 2 cas isolés [1,10]. En rouge la famille étudiée (Figure 4)

+ = présent; - = absent; PC = pas connue; (H) = Phénomène Harlequin; NT = non testé, IM = information manquante

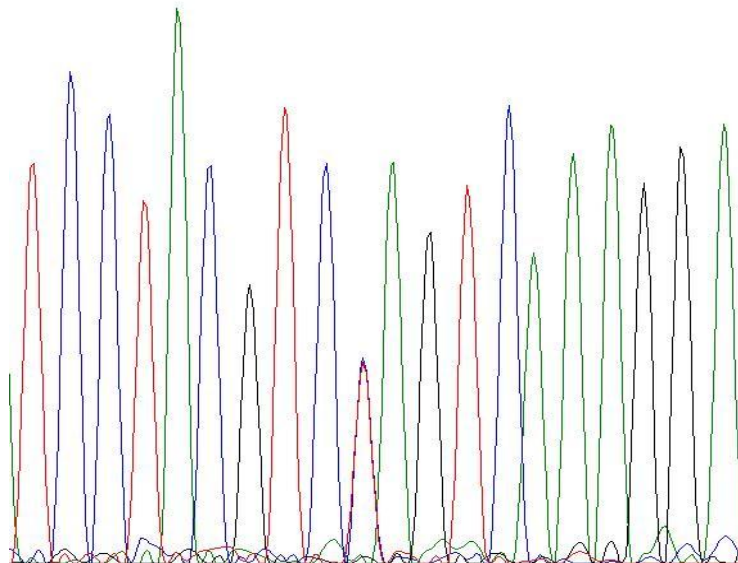
\* Entre parenthèse : nombre de personnes vivantes atteintes





TCCTACGTCTAGTCAAAGGA

**Figure 8a:** Chromatogramme de l'exon 27 chez un membre de la famille non atteint par la maladie (III.4). L'encadré jaune représente un codon qui code pour une leucine (CTA).



TCCTACGTCCAGTCAAAGGA

**Figure 8b:** Chromatogramme de l'exon 27 chez un membre de la famille atteint par la maladie (III.2). L'encadré jaune représente le codon qui codait pour une leucine (CTA) et qui code maintenant pour une proline (CCA). Le T (tymine) est devenu C (cytosine).

## 4. Discussion

L'étude démontre la présence d'une nouvelle mutation du gène *SCN9A* permettant d'expliquer les symptômes décrits dans la famille investiguée. En effet, le groupe contrôle et tous les individus non symptomatiques de la famille n'ont pas la mutation, ce qui soutient fortement sa pathogénicité. En outre, il s'agit d'une mutation codante non-synonyme, localisée à proximité d'autres mutations causales précédemment étudiées au plan électrophysiologique.

A noter que nous n'avons pas pu effectuer une étude de liaison car le nombre d'échantillons d'individus atteints et non atteints n'était pas suffisant pour une étude statistique définitive.

Tel que démontré *in vitro* dans d'autres mutations causant le PEPD, le mécanisme impliqué dans cette nouvelle mutation reflète probablement un "gain de fonction" qui augmente l'excitabilité des nocicepteurs (cf. [Introduction](#)).

Il est intéressant de souligner que cette famille est d'origine Portugaise, avec des branches ayant émigré en Suisse, en Australie et aux Canaries. C'est la seule famille décrite dans la littérature ayant cette origine.

Dans la famille que nous avons étudiée, le traitement constitué de Carbamazépine n'a pas été efficace pour les symptômes principaux. Cependant, une manifestation pas décrite jusqu' alors qui consiste en une sensibilité accrue au froid (dans la mâchoire) serait atténuée par ce traitement. Il est cependant difficile de savoir si cette manifestation a un lien direct avec la mutation.

On relèvera comme technique non décrite actuellement dans les autres familles publiées dans la littérature, l'effet bénéfique de l'exposition au froid qui atténue les crises.

En étudiant cette famille, on ne peut que constater l'ampleur du handicap qui accompagne ces crises. Chaque famille décrite, au cours des années, développe des techniques d'évitement qui les préservent ou préviennent l'apparition de symptômes. Ceci montre aussi l'implication très astreignante que la maladie a pour les personnes atteintes tant sur les plans somatiques, psychiques que sociaux.

## 5. Perspectives

Cette étude ouvre aussi de nouvelles perspectives plus générales que celle d'avancer dans la compréhension du PEPD, qui sont celles de mieux comprendre le fonctionnement de la douleur grâce aux efforts conjoints de la génétique et de la physiologie. A ce titre, un groupe de recherche en collaboration avec le service d'antalgie du CHUV (avec le Prof. Decosterd et le Dr. Suter), travaille actuellement sur une expérimentation *in vitro* en vue d'une démonstration électrophysiologique (compréhension des mécanismes, études de molécules) des conséquences de cette mutation.

## 6. Remerciements

Je tiens à remercier le Dr. Wider qui m'a épaulé dans tous les aspects de ce travail et durant les difficultés qui on trait aux aspects de la recherche clinique, ainsi que Le Dr. Zahurul Alam Bhuiyan, responsable du laboratoire d'analyse génétique et son équipe de Lausanne. Une pensée pour les membres de la famille qui ont accepté de participer à l'étude et plus particulièrement le cas index qui a été une personne de référence indispensable.

## 7. Bibliographie

1. Choi J-S, Boralevi F, Brissaud O, Sanchez-Martin J, te Morsche R H M et al. Paroxysmal extreme pain disorder: a molecular lesion of peripheral neurons. Nat. Rev. Neurol. 2010 Nov 16 ; 7,51-55 (2011)
2. Fertleman CR, ferrie CD, Aicardi J, Bednarek NA, Eeg-Olofsson O, Elmslie FV, et al. Paroxysmal extreme pain disorder (previously familial rectal pain syndrome) Neurology. 2007 Aug 7 ; 69(6) :586-95
3. Elmslie FV, Wilson J, Rossiter MA. Familial rectal pain : is it under-diagnosed ?. J R Soc Med.1996 Feb 28;89:290P-291P
4. Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, Moffat S, Elmslie FV, Abrahamsen B, et al. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underline distinct channel defects and phenotypes. Neuron. 2006 Dec 7 ; 52(5) :767-74
5. Crill W. Persistent sodium current in mammalian central neurons. Annu. Rev. Physiol.1996, 58, 349-362
6. Rush A M et al. A single sodium channel mutation produces hyper-or hypoexcitability in different types of neurons. Proc.Natl Acad.Sci. USA 2006 ; 103, 8245-8250

7. Hayden R, Grossman M. A Rectal, ocular, and submaxillary pain ; a familial autonomic disorder related to proctalgia fugax : report of a family. *AMA.J.Dis.Child.*1959 Apr ; 97(4) :479-482
8. Dugan RE. Familial rectal pain. *Lancet* 1972 ; 1 :854.Letter
9. Mann TP, Cree JE. Familial rectal pain. *Lancet* 1972; 1:1016-1017. Letter
10. Estacion M, Dib-Hajj, Benke P J, te Morsche R H M, Eatman E M and al. Nav 1.7 Gain-of-Function Mutations as a Continuum: A1632E displays physiological changes associated with Erythromelalgia and Paroxysmal Extreme Pain Disorder mutations and produces symptoms of both disorder. *The Journal of Neurosciences.* 2008 Oct 22 ; 28(43) :11079-11088
11. Estacion M, Chongyang H, Choi J-C, Hoeijmakers J GJ, Lauria G and al. Intra- and interfamilial phenotypic diversity in pain syndromes associated with a gain-of-function variant of Nav1.7. *Molecular Pain* 2011 ; 7 :92
12. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006 vol. 444, n° 7121, p. 894–8
13. Lampert A, O'Reilly AO, Reeh P, Leffler A. Sodium channelopathies and pain. *Pflugers Arch.* 2010 Jan 26