

■■■ **L'hétérogénéité génétique du syndrome de Bartter néonatal.** Le groupe de l'Université de Yale (New Haven, CN, USA) a trouvé des mutations dans le gène codant pour le cotransporteur Na-K-2Cl⁻ (locus *NKCC2*) dans certaines familles atteintes de syndrome de Bartter néonatal (*m/s n° 10, vol. 12, p. 1168*). Le même groupe [1] vient de rapporter l'étude de neuf autres familles atteintes du même syndrome, dont quatre originaires d'Arabie Saoudite, une du Yémen, une du Pakistan, une d'Italie et une d'Espagne. L'étude de liaison et la recherche de mutations dans les 26 exons du gène *NKCC2* a exclu la responsabilité de ce gène. En revanche, diverses mutations ont été mises en évidence dans le gène codant pour un canal K⁺ sensible à l'ATP, ROMK, localisé sur le chromosome 11. Plusieurs isoformes de ce canal sont produites par épissage alternatif et sont localisées à la mem-

brane apicale des cellules du segment large ascendant de l'anse de Henle et du tube rénal distal. La coségrégation du syndrome et des mutations de *ROMK* établit la responsabilité de ce gène dans quatre familles. Les mutations homozygotes observées touchent, notamment, le site de phosphorylation d'une protéine kinase A, essentielle à l'activité de ROMK, comme l'ont montré des expériences faites sur des ovocytes de xénope; elles touchent la partie centrale du peptide, commune à toutes les isoformes. La transmission se fait selon le mode autosomique récessif; dans cinq familles sur neuf une consanguinité était présente; dans sept cas sur neuf, une néphrocalcinose a été démontrée. Le canal ROMK (locus *KCNJ1*) entraîne le recyclage du K⁺, du secteur intracellulaire vers la lumière de l'anse. La concentration du K⁺ dans la lumière tubulaire est bien plus basse que celle de Na⁺ et de Cl⁻; le K⁺ est donc

critique pour l'activité du cotransporteur. La perte de la fonction de ROMK chez ces malades conduit à une concentration insuffisante de K⁺ dans la lumière tubulaire, à une activité réduite du cotransporteur et finalement à une fuite du NaCl. Il en résulte la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'alcalose hypokaliémique par fuite urinaire de protons et l'hypercalcémie; cette dernière reflète la diminution de la réabsorption intercellulaire de calcium, elle-même due à la baisse de la différence du potentiel transépithélial entraînée par la diminution de la réabsorption intercellulaire ou paracellulaire du NaCl dans la branche ascendante de l'anse de Henle. On observe le même phénomène avec l'administration de furosémide ou de bumétanide.

[1. Simon DB. *Nature Genet* 1996; 14 : 152-6.]