

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

**Titre: Du diurétique à l'approche neurocomportementale :
l'usage du Bumétanide dans les troubles du spectre autistique**

Présenté par :

Boudjemai Fatma-Zohra

Promoteur :

Emmanuel Hermans

Année académique 2025-2026

Intitulé du master et de la finalité : master en Sciences pharmaceutique à finalité spécialisée.

Table des matières

Remerciement.....	4
Tableau des abréviations	5
Liste des figures.....	7
Liste des tableaux	7
I. Introduction.....	8
II. Comprendre les troubles du spectre autistique	9
1. Définition et classification	9
2. Manifestation clinique du trouble du spectre de l'autisme (TSA)	9
3. Étiopathogénies: fractures génétiques et environnementaux.....	10
4. Prise en charge de l'autisme	12
5. Bases neurophysiologiques du développement cérébral	14
5.1. Neurotransmission GABAergique et glutamatergique	14
5.2. L'hypothèse de l'inversion du gradient chlorure NKCC1/KCC2.....	14
III. Le bumétanide du diurétique à la modulation neurocomportementale. Présentation pharmacologique du Bumétanide	16
1. Le devenir du bumétanide	16
2. Mécanisme d'action général du bumétanide	17
3. Action périphérique: effet diurétique rénal NKCC2	19
4. Action Centrale : modulation du gradient de chlorure et neurotransmission GABAergique NKCC1	20
5. Modèles expérimentaux du déséquilibre GABAergique	21
□ Limites et transposabilité des études précliniques	22
6. Tolérance et limites du bumétanide	23
IV. Études et résultats des recherches cliniques sur l'usage du Bumétanide dans le TSA	24
1. Étude clinique de Lemonnier et al. (2017)	25
2. Étude clinique de L. Zhang et al. (2020).....	28
3. Étude clinique de Dai et al. (2021).....	31
4. Étude de Fuentes et al. (2023).....	35
5. Étude de Andel et al. (2024).....	38
Discussion générale critique.....	41
Conclusion générale	42

Méthodologie de recherche bibliographique	44
Références bibliographiques	45
Résumé / Abstract	48

Déclaration sur l'honneur

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été rédigé par moi-même, sans recourir à une aide extérieure interdite. Il ne constitue en aucun cas une reproduction d'un travail présenté dans une autre institution à des fins d'évaluation, et n'a jamais été publié, ni en totalité ni en partie.

Toutes les informations issues des sources primaires ou secondaires ont été correctement citées et référencées conformément aux normes universitaires en vigueur.

Je confirme avoir pris connaissance du code de déontologie concernant l'usage des sources et les citations, et je m'engage à le respecter, consciente que le plagiat constitue une faute grave.

Remerciement

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au **Professeur Emmanuel Hermans** pour la qualité de son encadrement, sa disponibilité et la rigueur de ses orientations scientifiques, qui ont contribué de manière déterminante à la réalisation de ce travail.*

Je souhaite également remercier ma famille, en particulier mes parents, pour leur soutien indéfectible et la confiance qu'ils m'ont toujours accordée au cours de mon parcours universitaire, ainsi que mes amis, dont la motivation et la présence ont constitué un encouragement précieux tout au long de ce cursus.

Tableau des abréviations

Abréviation	Signification
TSA	Trouble du Spectre de l'Autisme
CIM-11	Classification Internationale des Maladies – 11 ^e édition
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5 ^e édition
GABA	Acide Gamma-AminoButyrique
GABA-A	Récepteur GABA de type A (ionotrope)
GLX	Glutamate et Glutamine
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate (récepteur glutamatergique ionotrope)
KCC2	Cotransporteur Potassium-Chlorure (K^+/Cl^-)
NKCC 1/2	Cotransporteur Sodium-Potassium-Chlorure ($Na^+/K^+/Cl^-$)
E/I	Équilibre Excitation / Inhibition
Cl^-	Ion chlorure
Na^+	Sodium
K^+	Potassium
Ca^{2+}	Calcium
MIA	Maternal Immune Activation (modèle animal)
VPA	Valproate (modèle animal d'autisme)
MRS	Spectroscopie par Résonance Magnétique
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CARS-2	Version révisée de la CARS
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement
CGI-EI	Clinical Global Impression –Efficacy Index
SRS	Social Responsiveness Scale

ADI-R	Autism Diagnostic Interview – Revised
BAMBI	Brief Autism Mealtime Behavior Inventory
PASS	Parent Autism Satisfaction Scale
RCT	Randomized Controlled Trial (essai contrôlé randomisé)
IC	Intervalle de Confiance
P value	Valeur de signification statistique
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ABA	Applied Behavior Analysis
NDBI	Naturalistic Developmental Behavioral Interventions
TEACCH	Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children
OMS / WHO	Organisation Mondiale de la Santé
PubMed	Base de données biomédicales du NIH

Liste des figures

Figure 1 : Influence combinée des facteurs génétiques et environnementaux sur le risque de TSA. (Love et al. 2024)	11
Figure 2 : Modification du gradient de chlorure entraînant le passage du GABA d'une action excitatrice à une action inhibitrice durant la maturation neuronale.	15
Figure 3 : Le métabolisme du bumétanide	17
Figure 4 : Schéma illustrant l'inhibition des cotransporteurs NKCC2 au niveau rénal et NKCC1 au niveau central par le bumétanide, expliquant respectivement son effet diurétique et son potentiel effet neurocomportemental via la modulation de la neurotransmission GABAergique..	18
Figure 5 : Diagramme de randomisation et de suivi des participants dans l'étude.	26
Figure 6 : Diagramme de l'essai clinique et localisation des régions cérébrales analysées par MRS	29
Figure 7 : diminution du ratio GABA/GLX dans l'insula et le cortex visuel après traitement par bumétanide.	30
Figure 8 : Schéma de l'essai randomisé contrôlé évaluant le bumétanide chez les enfants atteints de trouble du spectre de l'autisme.	32
Figure 9 : Corrélation entre l'amélioration clinique (score CARS) et la variation du ratio GABA/NAA après traitement.	33

Liste des tableaux

Tableau 1 : proportion de répondeurs cliniques selon les seuils d'amélioration du score CARS et la dose de bumétanide.	27
Tableau 2 : Résultats du critère principal CARS2 à la semaine 26 dans l'essai SIGN-1	36
Tableau 3 : Résultats du critère principal CARS2 à la semaine 26 dans l'essai SIGN-2	37
Tableau 4 : Absence d'effet significatif du bumétanide à J91 dans les groupes bumétanide et placebo.	39
Tableau 5 : Effet du bumétanide sur les paramètres globaux et locaux des réseaux neurocognitifs après 91 jours de traitement.	40

I. Introduction

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) regroupent un ensemble d'affections neurodéveloppementales hétérogènes, dont l'expression clinique et l'évolution varient d'un individu à l'autre. Cette diversité reflète une étiopathologie complexe, reposant sur l'interaction entre des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux.

Malgré des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques impliqués, notamment ceux concernant l'organisation des réseaux neuronaux et l'équilibre entre excitation – inhibition, les options thérapeutiques ciblant les symptômes fondamentaux du TSA demeurent limitées. À ce jour, les interventions non pharmacologiques constituent la base de la prise en charge, tandis que les traitements médicamenteux disponibles ciblent principalement les comorbidités associées. (Lord et al. 2018)

Sur le plan épidémiologique, les estimations récentes de l'OMS situent la prévalence mondiale du TSA autour de 1 enfant sur 127, avec des variations influencées par les stratégies de dépistage et les ressources sanitaires régionales. L'expression du trouble apparaît généralement précocement dans le développement et son évolution dépend d'une interaction entre facteurs environnementaux, éducatifs et thérapeutiques. (Zeidan et al. 2022) ; (Charge mondiale des maladies (GBD))

Dans ce contexte, l'étude du Bumétanide dans les TSA s'inscrit dans une stratégie de repositionnement thérapeutique, consistant à explorer de nouvelles indications pour des molécules déjà disponibles et bien caractérisées. Ce choix présente plusieurs avantages, notamment un profil de sécurité établi et des délais de développement plus courts comparés aux nouvelles entités pharmacologiques. Dès lors, nous formulons l'hypothèse que le Bumétanide pourrait atténuer certains symptômes du TSA et constituer une option complémentaire aux interventions actuelles, ce qui justifie l'exploration de son intérêt clinique et scientifique. (Lemonnier et al. 2017)

II. Comprendre les troubles du spectre autistique

1. Définition et classification

L'Organisation mondiale de la santé définit le trouble du spectre de l'autisme comme un trouble du neurodéveloppement débutant précocement, caractérisé par des anomalies persistantes du fonctionnement neurocognitif ayant un impact sur la communication sociale, les comportements et les capacités d'adaptation à l'environnement. Cette définition met l'accent sur la dimension développementale du trouble ainsi que sur la diversité de ses expressions cliniques. (Principaux repères sur l'autisme)

Dans la classification internationale des maladies, onzième révision (CIM-11), les TSA sont regroupés sous le code 6A02. Ils sont décrits comme des troubles neurodéveloppementaux caractérisés par une altération durable des interactions sociales réciproques et de la communication, accompagnée de comportements ou d'intérêts restreints et répétitifs. Ces manifestations apparaissent dès la période du développement et interfèrent de manière significative avec le fonctionnement personnel, scolaire ou professionnel. (CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité)

La CMI-11 souligne également la notion de spectre, reflétant la grande variabilité des présentations cliniques, notamment sur les plans intellectuel, les compétences langagières et de l'autonomie fonctionnelle. Les TSA peuvent par ailleurs coexister avec d'autres troubles neurodéveloppementaux ou psychiatriques, ce qui contribue à la complexité du diagnostic. (CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité) ; (Lord et al. 2018)

2. Manifestation clinique du trouble du spectre de l'autisme (TSA)

Les manifestations cliniques du trouble du spectre de l'autisme (TSA) se caractérisent par une grande hétérogénéité interindividuelle. Elles se manifestent dès les Premières années de vie et entraînent des répercussions significatives sur le développement global et les capacités d'adaptation de l'individu.

- **Déficits de la communication et des interactions sociales** : les enfants présentant un TSA rencontrent des difficultés à initier et maintenir des échanges sociaux réciproques, à partager spontanément des émotions, des besoins ou des centres d'intérêt. L'interprétation et l'usage des signaux non verbaux tels que le regard, les expressions faciales ou les gestes sont souvent perturbés. Sur le plan du langage, le profil est variable : certains enfants demeurent non verbaux, tandis que d'autres emploient une parole répétitive, stéréotypée ou rigide, limitant l'efficacité des échanges sociaux. (Hodis, Mughal, et Saadabadi 2025)
- **Comportements restreints et répétitifs** : constituent une autre caractéristique majeure du TSA. Ils peuvent se manifester par des stéréotypies motrices, une adhésion rigide aux routines, des rituels verbaux ou comportementaux, ainsi que par des intérêts spécifiques et intensément investis. Ces comportements peuvent interférer avec la vie quotidienne et l'intégration sociale. Par ailleurs, des particularités sensorielles sont fréquemment observées, prenant la forme d'une hypersensibilité ou d'une hyposensibilité aux stimuli auditifs, visuels, tactiles, gustatifs ou olfactifs. (Hodis, Mughal, et Saadabadi 2025)
- **Des retards ou des altérations du développement** peuvent également être présents, notamment dans l'acquisition du langage, le développement du jeu symbolique et des compétences sociales. Certains enfants présentent aussi des difficultés motrices ou des troubles anxieux précoces, susceptibles de majorer les difficultés d'adaptation et de participation. (Hirota et King 2023) ; (Hodis, Mughal, et Saadabadi 2025)
- **Troubles associés** : le TSA s'accompagne souvent de troubles supplémentaires tels que l'insomnie, l'anxiété, les troubles de l'humeur, les troubles gastro-intestinaux ou les comportements autoagressifs. Ces manifestations associées contribuent à la complexité de la prise en charge et justifient une approche multidisciplinaire adaptée aux besoins. (Lord et al. 2018) ; (Hodis, Mughal, et Saadabadi 2025)

3. Étiopathogénies: fractures génétiques et environnementaux.

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux, intervenant principalement au cours des périodes précoces du développement cérébral. Les recherches récentes montrent qu'une

prédisposition génétique importante peut être modulée par des expositions prénatales ou périnatales, influençant ainsi la maturation des réseaux neuronaux et la trajectoire neurodéveloppementale de l'enfant. (Hodis, Mughal, et Saadabadi 2025)

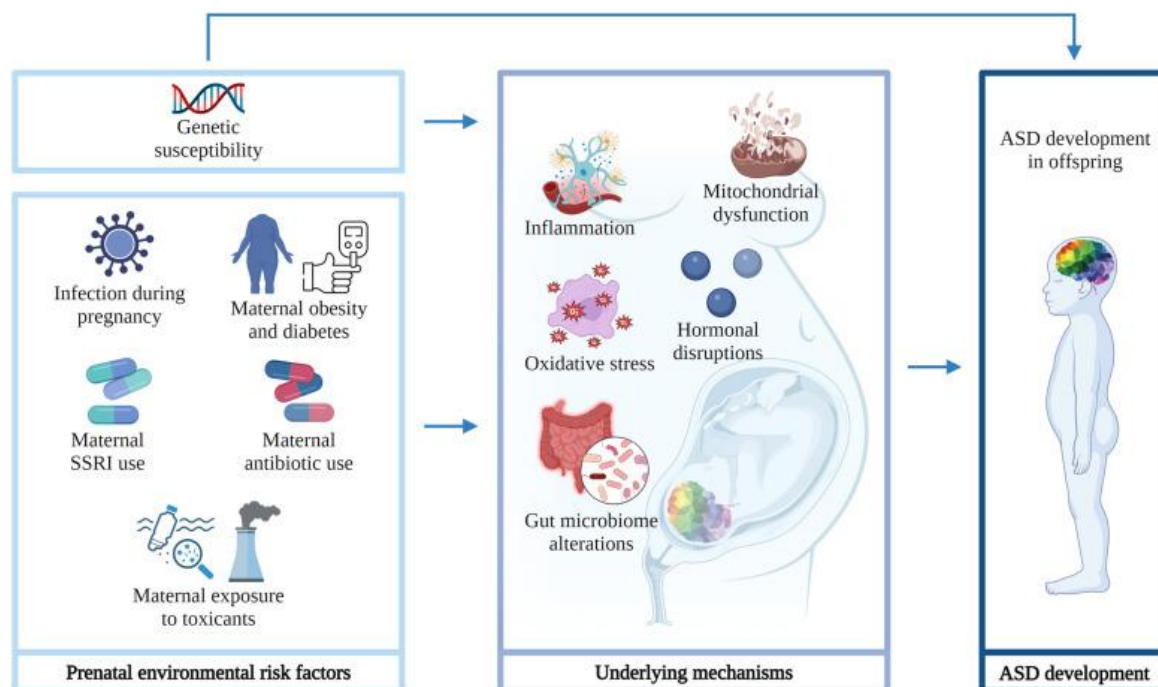


Figure 1 : Influence combinée des facteurs génétiques et environnementaux sur le risque de TSA. (Love et al. 2024)

Sur le plan génétique, le TSA présente une héritabilité élevée, suggérant l'implication de multiples variants génétiques plutôt qu'un mécanisme monogénique unique. Ces altérations concernent notamment des gènes impliqués dans la synaptogenèse, la plasticité synaptique, la migration neuronale et la régulation de l'excitabilité cérébrale. Toutefois, la présence de facteurs génétiques ne suffit pas à expliquer à elle seule la survenue du trouble, ce qui renforce l'hypothèse d'une interaction étroite avec des facteurs environnementaux. (Hodis, Mughal, et Saadabadi 2025)

Parmi les facteurs de risque environnementaux prénataux et périnataux identifiés figurent les infections maternelles, l'obésité, le diabète gestationnel, l'âge parental avancé, ainsi que l'exposition à certains médicaments, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). D'autres expositions, telles que le tabagisme, la consommation d'alcool ou de substances psychoactives, ainsi que l'exposition à des polluants environnementaux (métaux

lourds, pesticides), ont également été associées à une augmentation du risque de TSA. Ces facteurs peuvent agir à travers divers mécanismes biologiques, incluant la neuroinflammation, le stress oxydatif, les altérations mitochondriales et les perturbations du microbiote intestinal. (Love et al. 2024)

La nutrition maternelle joue également un rôle clé dans le développement cérébral fœtal. Une carence en certains micronutriments, en particulier la vitamine D, a été associée à des altérations morphologiques et fonctionnelles du cerveau, susceptibles de contribuer aux manifestations observées dans le TSA. Ces données suggèrent que l'environnement nutritionnel prénatal constitue un facteur modulable important dans le risque neurodéveloppemental. (Love et al. 2024)

Dans l'ensemble, les données actuelles soutiennent un modèle multifactoriel de l'étiopathogénie du TSA, dans lequel les facteurs environnementaux peuvent influencer l'expression phénotypique d'une vulnérabilité génétique préexistante. Cette conception intégrative permet de mieux comprendre l'hétérogénéité clinique du TSA et souligne l'importance de stratégies de prévention et de prise en charge tenant compte de dimensions biologiques, développementales et environnementales. (Love et al. 2024) ; (Hodis, Mughal, et Saadabadi 2025)

4. Prise en charge de l'autisme

Le trouble du spectre de l'autisme se manifeste précocement au cours du développement et peut être repéré dès les premières années de vie grâce à des signaux d'alerte comportementaux et développementaux, tels que l'absence de réponse au prénom, le déficit de pointage protodéclaratif ou l'absence de jeu symbolique. L'identification précoce de ces signes permet une orientation rapide vers des interventions intensives et individualisées, reconnues comme un facteur clé d'amélioration du pronostic développemental. (Hodis, Mughal, et Saadabadi 2025)

Les interventions non pharmacologiques constituent le pilier central de la prise en charge du TSA. Elles regroupent principalement des approches comportementales, développementales et éducatives visant à améliorer la communication, les interactions sociales, les compétences adaptatives et les apprentissages. Parmi les méthodes les plus utilisées figurent l'analyse appliquée du comportement (Applied Behavior Analysis, ABA) qui repose sur des principes de renforcement et d'apprentissage structuré, ainsi que les interventions développementales

naturalistes (Naturalistic Developmental Behavioral Interventions, NDBI) qui privilégient l'apprentissage dans des contextes naturels et interactifs. Le modèle ESDM (Early Start Denver Model), destiné aux jeunes enfants, combine ces approches dans un cadre développemental intensif et a montré des bénéfices sur le langage, le fonctionnement adaptatif et certaines compétences cognitives lorsqu'il est mis en œuvre précocement. (Lord et al. 2018)

La prise en charge repose également sur l'implication active des parents, à travers des programmes de guidance et de formation leur permettant d'intégrer les stratégies éducatives et comportementales dans la vie quotidienne. Cette participation parentale favorise la généralisation des acquis et constitue un élément important de l'efficacité des interventions à long terme. (Hodis, Mughal, et Saadabadi 2025)

D'autres approches complémentaires peuvent être intégrées selon les besoins de l'enfant, notamment les programmes éducatifs structurés tels que TEACCH, les interventions en ergothérapie et en intégration sensorielle, ainsi que les dispositifs de communication alternative et augmentée pour les enfants présentant des difficultés d'expression verbale. Ces interventions visent à renforcer l'autonomie, réduire l'anxiété et améliorer la participation sociale et scolaire. (Lord et al. 2018)

À ce jour, aucun traitement pharmacologique ne permet de traiter les symptômes centraux du trouble du spectre de l'autisme. Les médicaments sont utilisés en complément des interventions non pharmacologiques, pour cibler certaines comorbidités associées, telles que l'irritabilité, l'agressivité, l'anxiété, les troubles du sommeil ou les troubles de l'attention. Les antipsychotiques atypiques, notamment la rispéridone et l'aripiprazole, sont les seules molécules ayant montré une efficacité sur l'irritabilité associée au TSA, au prix d'effets indésirables potentiels nécessitant une surveillance étroite. Ainsi, le traitement pharmacologique s'inscrit dans une approche individualisée, visant à améliorer le fonctionnement global et la qualité de vie. (Hodis, Mughal, et Saadabadi 2025) ; (Lord et al. 2018)

5. Bases neurophysiologiques du développement cérébral

5.1. Neurotransmission GABAergique et glutamatergique

Le fonctionnement harmonieux du cerveau dépend d'un équilibre précis entre les mécanismes d'excitation, médiés par le glutamate, et ceux d'inhibition, assurés par le GABA, au sein des réseaux neuronaux. Ces deux systèmes, bien que de nature opposée, agissent de manière complémentaire pour maintenir la stabilité et la synchronisation de l'activité cérébrale.

Le glutamate agit via différents récepteurs ionotropes et métabotropes, dont les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), qui jouent un rôle central dans la plasticité synaptique, la maturation des circuits neuronaux et les processus d'apprentissage et de mémoire. L'activation des récepteurs NMDA permet une entrée contrôlée de Ca^{2+} , déclenchant des cascades de signalisation intracellulaire impliquées dans la structuration et la stabilisation des réseaux neuronaux. (X. Zhang et al. 2025)

La neurotransmission GABAergique constitue quant à elle le principal système inhibiteur du cerveau mature. Au cours du développement précoce, le GABA exerce initialement une action excitatrice, contribuant activement à la prolifération neuronale, à la migration cellulaire, à la synaptogenèse et à l'organisation des réseaux corticaux. La transition progressive du GABA d'un rôle excitateur à un rôle inhibiteur est un événement clé de la maturation cérébrale, indispensable à l'établissement d'un équilibre excitation – inhibition fonctionnel. Une perturbation de cet équilibre est aujourd'hui considérée comme un mécanisme central dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux, dont le trouble du spectre de l'autisme. (Ben-Ari et al. 2012)

5.2. L'hypothèse de l'inversion du gradient chlorure NKCC1/KCC2

L'action excitatrice ou inhibitrice du GABA dépend principalement du gradient électrochimique du chlorure (Cl^-) à travers la membrane neuronale. Ce gradient est déterminé par l'expression relative de deux cotransporteurs ioniques: NKCC1 ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$), qui favorise l'entrée du chlorure dans le neurone, et KCC2 ($\text{K}^+ - \text{Cl}^-$), qui assure son extrusion.

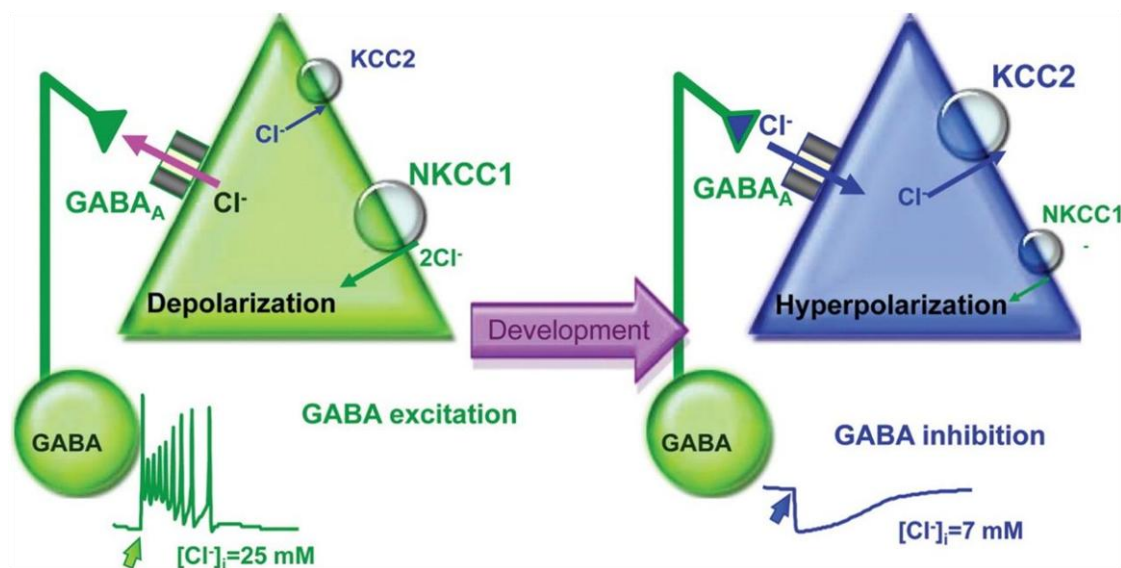


Figure 2 : Modification du gradient de chlorure entraînant le passage du GABA d'une action excitatrice à une action inhibitrice durant la maturation neuronale.

(Ben-Ari et al. 2012)

Dans les neurones immatures, l'expression élevée de NKCC1 associée à une faible expression de KCC2 entraîne une concentration intracellulaire élevée de chlorure, estimée autour de 25mM. Dans ce contexte, l'ouverture des récepteurs GABA_A (canaux ioniques perméables au chlorure) provoque une sortie d'ions Cl⁻ vers l'extérieur de la cellule, conduisant à une dépolarisation membranaire et donc à une action excitatrice du GABA. (Ben-Ari et al. 2012)

Cette dépolarisation GABAergique précoce joue un rôle fondamental dans le développement cérébral. Elle favorise l'entrée de calcium par des canaux voltage-dépendants, activant des cascades de signalisation intracellulaire impliquées dans la croissance axonale, la migration neuronale, la formation synaptique et la maturation des circuits corticaux. Ainsi, l'action excitatrice du GABA constitue une étape physiologique essentielle du neurodéveloppement. (Ben-Ari et al. 2012)

Au cours de la maturation cérébrale, une reprogrammation transcriptionnelle modifie l'expression de ces cotransporteurs. Le gène SLC12A5, codant pour KCC2, est progressivement activé, tandis que l'expression de SLC12A2, codant pour NKCC1, diminue.

Cette transition est modulée par plusieurs facteurs neurobiologiques, notamment l'ocytocine maternelle libérée lors de l'accouchement, les facteurs neurotrophiques tels que le BDNF, les hormones thyroïdiennes (T3/T4), ainsi que l'activité synaptique dépendante du calcium. L'ensemble de ces mécanismes contribue à abaisser la concentration intracellulaire de chlorure, entraînant le passage du GABA vers une action inhibitrice durable, indispensable à la stabilisation des réseaux neuronaux. (Lam et al. 2023) ; (Ben-Ari et al. 2012).

Dans certaines conditions pathologiques, dont le trouble du spectre de l'autisme, il est suggéré que cette transition puisse être retardée ou incomplète, maintenant une concentration intracellulaire élevée de chlorure et une action partiellement excitatrice du GABA. Cette hypothèse constitue le fondement neurophysiologique des stratégies thérapeutiques visant à moduler le gradient de chlorure, notamment par l'inhibition de NKCC1. (Lam et al. 2023)

III. Le bumétanide du diurétique à la modulation neurocomportementale. Présentation pharmacologique du Bumétanide

1. Le devenir du bumétanide

Le devenir du bumétanide dépend de ses étapes pharmacocinétiques : absorption, distribution, métabolisme et élimination qui conditionnent son efficacité et sa durée d'action. (PubChem)

- **Absorption** : après administration orale, le bumétanide est rapidement et efficacement absorbé au niveau du segment proximal du tractus gastro-intestinal, reflétant une perméabilité membranaire élevée liée à sa lipophilie modérée. Sa biodisponibilité absolue, estimée entre 80 et 95 %, indique une faible métabolisation de premier passage hépatique.

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T max) varie de 0,5 à 2 heures, confirmant une cinétique d'absorption rapide et une mise en action précoce de l'effet diurétique, généralement observable dans l'heure suivant l'ingestion.

- **Distribution** : fortement lié à l'albumine plasmatique >95 %, il diffuse peu dans les tissus. Son faible volume de distribution (0,1–0,2 L/kg) indique une répartition limitée au

compartiment extracellulaire

- **Métabolisme** : le métabolisme est principalement hépatique et limité, impliquant une oxydation de la chaîne latérale N-butyle par les cytochromes P450. Environ 45 % de la dose administrée sont excrétés inchangés dans l'urine, tandis que les métabolites formés, pharmacologiquement inactifs, sont éliminés par les voies urinaires et biliaires.

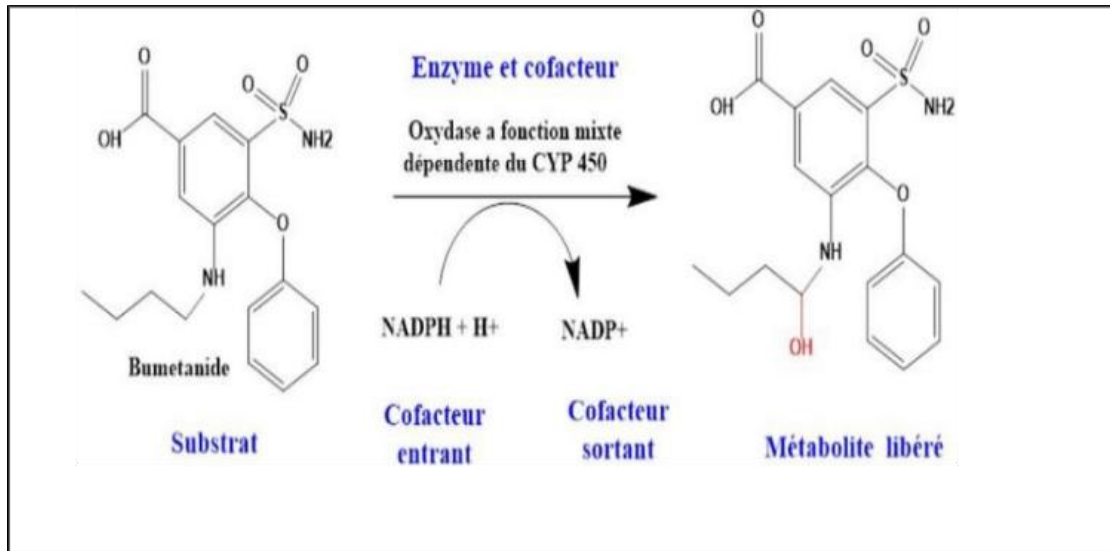


Figure 3 : Le métabolisme du bumétanide

- **Élimination** : le bumétanide est principalement excrété par les reins, via la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire. L'élimination biliaire représente une voie secondaire

2. Mécanisme d'action général du bumétanide

Le bumétanide, diurétique de l'anse appartenant à la classe des sulfamides, dont le mécanisme d'action repose sur l'inhibition des cotransporteurs ioniques $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC), responsables du transport simultané des ions sodium, potassium et chlorure à travers la membrane cellulaire et qui jouent un rôle clé dans la régulation des flux ioniques et hydriques.

Le bumétanide se lie au site de transport du chlorure, bloquant ainsi l'activité du cotransporteur et modifiant les gradients ioniques transmembranaires. (Russell 2000)

Deux principales isoformes de NKCC ont été identifiées : NKCC2, majoritairement exprimée au niveau rénal, et NKCC1, dont l'expression est ubiquitaire et inclut de nombreux tissus extrarénaux, notamment le système nerveux central. Les conséquences de ces inhibitions diffèrent toutefois selon la localisation tissulaire et le rôle physiologique du transporteur concerné. (Russell 2000)

Les données pharmacologiques montrent que le bumétanide présente une affinité plus élevée pour NKCC2 que pour NKCC1. Les valeurs de constantes d'inhibition (K_i) rapportées in situ ou après expression hétérologue dans des cellules HEK-293 montrent une affinité environ trois fois plus élevée du bumétanide pour NKCC2 ($\approx 0,08 \mu\text{M}$) que pour NKCC1 ($\approx 0,28 \mu\text{M}$). (Russell 2000)

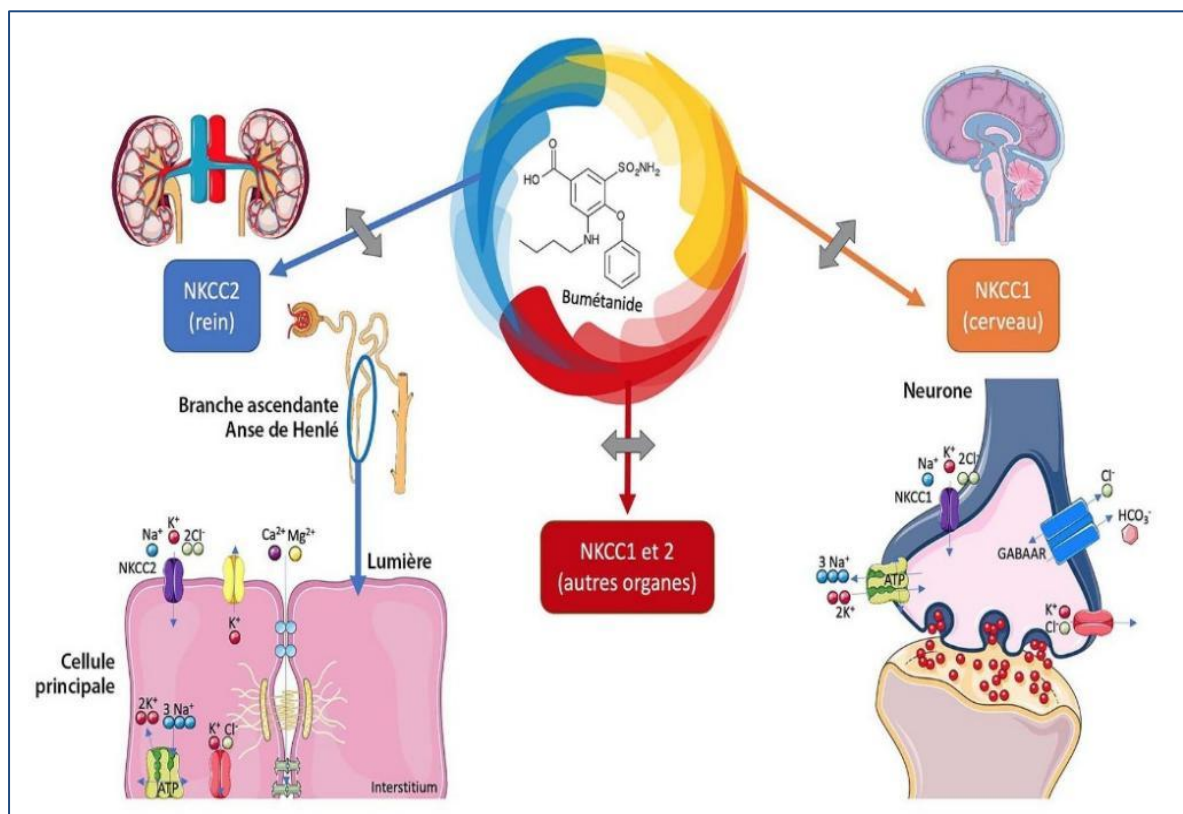


Figure 4 : Schéma illustrant l'inhibition des cotransporteurs NKCC2 au niveau rénal et NKCC1 au niveau central par le bumétanide, expliquant respectivement son effet diurétique et son potentiel effet neurocomportemental via la modulation de la neurotransmission GABAergique..

(Maisons et Joseph-Delaffon 2021)

Enfin, la question du site d'action du bumétanide sur le cotransporteur NKCC reste discutée. Des travaux reposant sur l'utilisation des analogues de haut poids moléculaire suggèrent que l'inhibition du transport implique un site accessible depuis la face extracellulaire de la protéine. Néanmoins, l'hypothèse d'une interaction avec un site de liaison interne ne peut être totalement exclue, notamment si le bumétanide agit en compétition avec le chlorure sur un site anionique interne. Dans ce contexte, les différences d'affinité observées entre NKCC1 et NKCC2 semblent dépendre à la fois de différences structurelles entre les isoformes et de l'influence de leur environnement cellulaire. (Russell 2000)

3. Action périphérique: effet diurétique rénal NKCC2

Au niveau rénal, le bumétanide exerce son effet diurétique en inhibant NKCC2, un cotransporteur localisé au niveau de la branche ascendante épaisse de l'anse de Henlé. Cette protéine joue un rôle fondamental dans la réabsorption tubulaire des ions sodium, potassium et chlorure, contribuant à la concentration de l'urine et au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique. Dans des conditions physiologiques normales, l'activité de NKCC2 permet la réabsorption d'environ 25 à 30% du sodium filtré par le glomérule à ce niveau du néphron. (Sidhu et Puckett 2023)

Sur le plan physiologique, le blocage de NKCC2 entraîne une augmentation de l'élimination urinaire des principaux électrolytes, incluant le sodium, le potassium et le chlorure, ainsi qu'une excrétion accrue du calcium et du magnésium. Cette perte hydro-électrolytique provoque une réduction des volumes plasmatique et extracellulaire, contribuant à la diminution de la précharge cardiaque et, de façon indirecte, à l'abaissement de la pression artérielle. Par ailleurs, l'inhibition de NKCC2 peut affecter le fonctionnement de l'appareil juxtaglomérulaire et ainsi moduler la libération de rénine. (Sidhu et Puckett 2023) ; (Résultat de la recherche bumétanide, CBIP)

Cet effet explique l'efficacité clinique du bumétanide dans la prise en charge des états œdémateux d'origine cardiaque, rénale ou hépatique. Notamment l'insuffisance cardiaque congestive, le syndrome néphrotique ou la cirrhose hépatique avec rétention hydrosodée.

En raison de sa puissance diurétique élevée, il est réservé aux situations nécessitant une diurèse rapide et efficace. Ils sont également à l'origine de ses principaux effets indésirables, qui justifient une surveillance biologique attentive. (Résultat de la recherche bumétanide, CBIP)

4. Action Centrale : modulation du gradient de chlorure et neurotransmission GABAergique NKCC1

Dans le système nerveux central, le cotransporteur NKCC1 joue un rôle déterminant dans le contrôle de la concentration intracellulaire de chlorure, paramètre clé de la réponse neuronale au GABA. Une activité excessive de NKCC1 favorise l'accumulation intracellulaire de Cl^- et confère au GABA une action dépolarisante via les récepteurs GABAA, en particulier au cours du développement cérébral. Ce mécanisme est impliqué dans la physiopathologie de plusieurs troubles neurodéveloppementaux, notamment le trouble du spectre de l'autisme (TSA), caractérisé par une altération de l'équilibre excitation/inhibition. (Ben-Ari et al. 2012)

En inhibant NKCC1, le bumétanide limite l'entrée de chlorure dans les neurones et contribue à abaisser sa concentration intracellulaire. Cette action permet de restaurer progressivement le gradient électrochimique du chlorure, condition nécessaire à l'établissement d'une neurotransmission GABAergique fonctionnellement inhibitrice. La restauration de ce gradient constitue le fondement mécanistique de l'utilisation du bumétanide dans le TSA, où une inversion ou une immaturité persistante de la signalisation GABAergique a été décrite. (Ben-Ari et al. 2012) ; (Maisons et Joseph-Delaffon 2021)

Au-delà de son niveau d'expression, l'activité de NKCC1 est finement contrôlée par des mécanismes de régulation post-traductionnelle reposant principalement sur des cascades de phosphorylation dépendantes des kinases WVK et de leur effecteur SPAK/OSR1. Ces voies de signalisation sont rapidement mobilisées dans des contextes pathologiques tels que l'hypoxie, les traumatismes cérébraux ou les crises épileptiques précoces, conduisant à une augmentation fonctionnelle de NKCC1 et à une charge intracellulaire excessive en chlorure. L'inhibition pharmacologique de NKCC1 par le bumétanide agit directement sur l'activité de transport du cotransporteur, indépendamment de ces mécanismes régulateurs, permettant ainsi de limiter l'entrée de Cl^- . (Puskarjov et al. 2014)

Sur le plan pharmacologique, les propriétés physico-chimiques du bumétanide sont compatibles avec une diffusion membranaire. Sa lipophilie relativement élevée ($\log P \approx 3$) favorise son interaction avec les membranes biologiques, bien que son degré élevé d'ionisation à pH physiologique et sa forte liaison aux protéines plasmatiques limitent quantitativement sa distribution cérébrale. Plusieurs paramètres pharmacocinétiques, incluant un coefficient de distribution faible à pH 7,4 et une perméabilité membranaire réduite mesurée *in vitro*, indiquent une pénétration restreinte à travers la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, une surface polaire topologique élevée ($PSA \approx 127 \text{ \AA}^2$) n'exclut pas totalement l'accès au compartiment cérébral. Dans un contexte pathologique marqué par une dérégulation du transport du chlorure, de faibles concentrations centrales de bumétanide peuvent suffire à moduler l'activité de NKCC1 et à restaurer le gradient GABAergique, permettant ainsi l'expression d'un effet fonctionnel sur la neurotransmission, malgré une exposition cérébrale globale limitée. (Puskarjov et al. 2014) ; (PubChem)

5. Modèles expérimentaux du déséquilibre GABAergique

Les connaissances issues des études précliniques reposent sur plusieurs modèles animaux complémentaires développés afin d'explorer les mécanismes neurobiologiques susceptibles de contribuer au trouble du spectre de l'autisme. Ces modèles convergent vers l'hypothèse d'un déséquilibre entre excitation et inhibition neuronales, lié à une perturbation du gradient intracellulaire de chlorure et à une maturation incomplète de la neurotransmission GABAergique.

Modèle d'exposition prénatale au valproate de sodium (VPA).

L'exposition prénatale au valproate de sodium chez le rongeur constitue l'un des modèles expérimentaux les plus utilisés pour étudier les mécanismes du TSA. Administré à un stade critique du développement embryonnaire, le valproate induit chez la progéniture des anomalies comportementales persistantes, comprenant une réduction des interactions sociales, des comportements répétitifs et des altérations sensorielles. Sur le plan cellulaire, ce modèle est associé à une maturation incomplète du système GABAergique, caractérisée par le maintien d'une action dépolarisante du GABA. Cette anomalie est liée à une régulation déséquilibrée des transporteurs du chlorure, avec une expression accrue de NKCC1 et une expression réduite de KCC2, conduisant à une concentration intracellulaire élevée de chlorure au-delà des périodes développementales normales. (Yang et al. 2025)

Modèles génétiques associés au TSA.

Plusieurs modèles génétiques de TSA ont également permis de mettre en évidence des perturbations du gradient de chlorure neuronal. Dans le modèle *Fmr1*, représentatif du syndrome de l’X fragile, des altérations durables de la régulation des transporteurs NKCC1 et KCC2 ont été observées au cours de phases critiques de la maturation synaptique. Ces modifications concernent notamment des régions impliquées dans les fonctions cognitives et sociales, telles que l’hippocampe et le cortex préfrontal. Le maintien d’une excitabilité neuronale excessive qui en résulte perturbe la synchronisation des réseaux neuronaux et altère les mécanismes de plasticité synaptique. (Pizzarelli et Cherubini 2011)

Modèles d’activation immunitaire maternelle (MIA).

Les modèles d’activation immunitaire maternelle reposent sur l’induction d’une réponse inflammatoire prénatale chez la femelle gestante, notamment par l’administration de Poly(I : C), un analogue synthétique de l’ARN viral. Cette activation immune perturbe le développement cérébral du fœtus et entraîne, chez la descendance, des altérations comportementales évoquant des phénotypes autistiques. Ces changements sont associés à une dérégulation de l’homéostasie du chlorure neuronal, avec une expression augmentée de NKCC1 dans certaines régions corticales et hippocampiques, favorisant le maintien prolongé d’une action excitatrice du GABA. (Harbi et Mouihate 2025)

➤ Limites et transposabilité des études précliniques

Bien que les études précliniques aient permis d’identifier des mécanismes neurobiologiques plausibles impliquant le déséquilibre excitation – inhibition et la dérégulation du gradient intracellulaire de chlorure, leur transposition directe à la pathologie humaine demeure limitée. Les modèles animaux ne reproduisent qu’imparfaitement la complexité clinique et neurodéveloppementale du trouble du spectre de l’autisme, qui résulte d’interactions multiples entre facteurs génétiques, environnementaux et développementaux. (Klin et al. 2002)

Les effets du bumétanide observés dans les modèles animaux varient fortement selon le type de modèle utilisé, l’âge des animaux, la fenêtre développementale étudiée, ainsi que la posologie et la durée du traitement. De plus, la maturation du système GABAergique et la régulation des transporteurs NKCC1 et KCC2 diffèrent entre les espèces, ce qui complique l’extrapolation des résultats obtenus chez le rongeur à l’humain. (Harbi et Mouihate 2025)

Par ailleurs, la pénétration limitée du bumétanide à travers la barrière hémato-encéphalique constitue un obstacle majeur à la transposition clinique des effets centraux mis en évidence expérimentalement. Les concentrations efficaces dans les modèles animaux peuvent difficilement être atteintes chez l'homme sans exposer à des effets indésirables périphériques liés à l'action diurétique de la molécule. (Puskarjov et al. 2014)

Enfin, les études précliniques ne permettent pas d'identifier de manière fiable les profils de réponse individuels, alors que le TSA se caractérise par une hétérogénéité clinique marquée. Ainsi, si les données expérimentales fournissent un rationnel mécanistique solide justifiant l'exploration clinique du bumétanide, elles ne suffisent pas à prédire son efficacité thérapeutique globale chez l'humain et doivent être interprétées comme une étape exploratoire préalable aux essais cliniques contrôlés.

6. Tolérance et limites du bumétanide

Le bumétanide présente un profil de tolérance bien documenté, principalement déterminé par son mécanisme d'action diurétique de l'anse. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : (Résultat de la recherche bumétanide CBIP)

- **Troubles électrolytiques** : une diminution du potassium (hypokaliémie) peut apparaître, se manifestant par une faiblesse musculaire, des paresthésies ou des crampes, en particulier au niveau des membres inférieurs. Une hyponatrémie, un déficit en magnésium et une excrétion accrue de calcium sont également possibles.
- **Troubles métaboliques** : le traitement peut entraîner une élévation de l'acide urique, exposant à des crises de goutte chez certains patients. À des posologies plus élevées, une augmentation de la résistance à l'insuline peut survenir, parfois accompagnée d'hypoglycémie et d'une hypertriglycémie.
- **Réaction cutanée** : des éruptions cutanées ou dermatites peuvent survenir. Plus rarement, des réactions sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell ont été rapportées.
- **Autres effets rares** : troubles de l'érection, ototoxicité (particulièrement à fortes doses ou en association avec d'autres agents ototoxiques), ainsi que des cas isolés de photosensibilisation ou de purpura thrombocytopénique.

Chez l'enfant, ces effets nécessitent une surveillance clinique et biologique régulière, incluant le suivi du poids, de l'état d'hydratation et des paramètres électrolytiques plasmatiques. Le risque de déshydratation est particulièrement important chez les jeunes enfants en raison de leur moindre capacité à compenser les pertes hydriques.

Bien que les effets indésirables soient le plus souvent réversibles et de sévérité légère à modérée, leur survenue peut conduire à des ajustements posologiques, voire à une interruption du traitement en cas de déséquilibre électrolytique significatif. (Résultat de la recherche bumétanide s. d. ; CBIP)

Sur le plan pharmacologique, plusieurs limites peuvent restreindre l'impact central du bumétanide. La molécule traverse faiblement la barrière hémato-encéphalique et présente une affinité fonctionnelle élevée pour le cotransporteur rénal NKCC2 que pour NKCC1, exprimé dans le système nerveux central. Ces caractéristiques peuvent limiter la modulation effective du gradient intracellulaire de chlorure au niveau neuronal. (PubChem s. d.) ; (Maisons et Joseph-Delaffon 2021)

Ces contraintes suggèrent que l'effet du bumétanide sur les symptômes centraux du trouble du spectre de l'autisme pourrait être variable selon les individus et dépendre de mécanismes neurobiologiques spécifiques. Elles soulignent la nécessité d'évaluer son efficacité clinique réelle à travers des essais randomisés contrôlés, présentés dans le chapitre suivant.

IV. Études et résultats des recherches cliniques sur l'usage du Bumétanide dans le TSA

Afin d'évaluer la pertinence clinique du bumétanide dans le trouble du spectre de l'autisme, plusieurs essais cliniques randomisés ont été conduits au cours de la dernière décennie. Ces études diffèrent par leur population, leurs objectifs et leurs critères d'évaluation, permettant d'explorer des dimensions complémentaires telles que l'efficacité clinique, les mécanismes neurobiologiques, l'influence de l'âge, la tolérance et la robustesse des effets à grande échelle.

1. Étude clinique de Lemonnier et al. (2017)

Méthodes :

L'étude de Lemonnier et al. est un essai clinique multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, de phase 2B. Elle avait pour objectif principal d'évaluer l'impact du bumétanide sur la sévérité globale des symptômes du TSA.

Les participants étaient des enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, présentant un diagnostic de TA établi selon les critères diagnostiques internationaux (DMS-5). Les principaux critères d'exclusion comprenaient notamment une épilepsie non contrôlée, des troubles électrolytiques préexistants ou des traitements concomitants instables susceptibles d'interférer avec l'évaluation clinique.

La randomisation a été réalisée de manière centralisée et stratifiée par catégories d'âge, afin de garantir une répartition équilibrée des participants entre les groupes. Les participants ont été répartis en quatre groupes recevant soit un placebo, soit du bumétanide à des doses croissantes (0,5 mg, 1mg ou 2 mg, administrés deux fois par jour) pendant une durée de trois mois.

Le critère principal d'évaluation était la variation du score total de la Childhood Autism Rating Scale (CARS) entre l'inclusion et la fin de l'étude. Les critères secondaires comprenaient l'échelle Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) et la Social Responsiveness Scale (SRS). La tolérance était évaluée cliniquement et biologiquement, avec une surveillance régulière des électrolytes sanguins.

Les analyses statistiques ont porté sur la comparaison des variations des scores cliniques entre l'inclusion et la fin de l'étude entre les groupes traités et le groupe placebo. Les résultats sont rapportés avec les valeurs statistiques exactes telles que présentées par les auteurs. Une analyse exploratoire de la relation dose-réponse a également été réalisée.

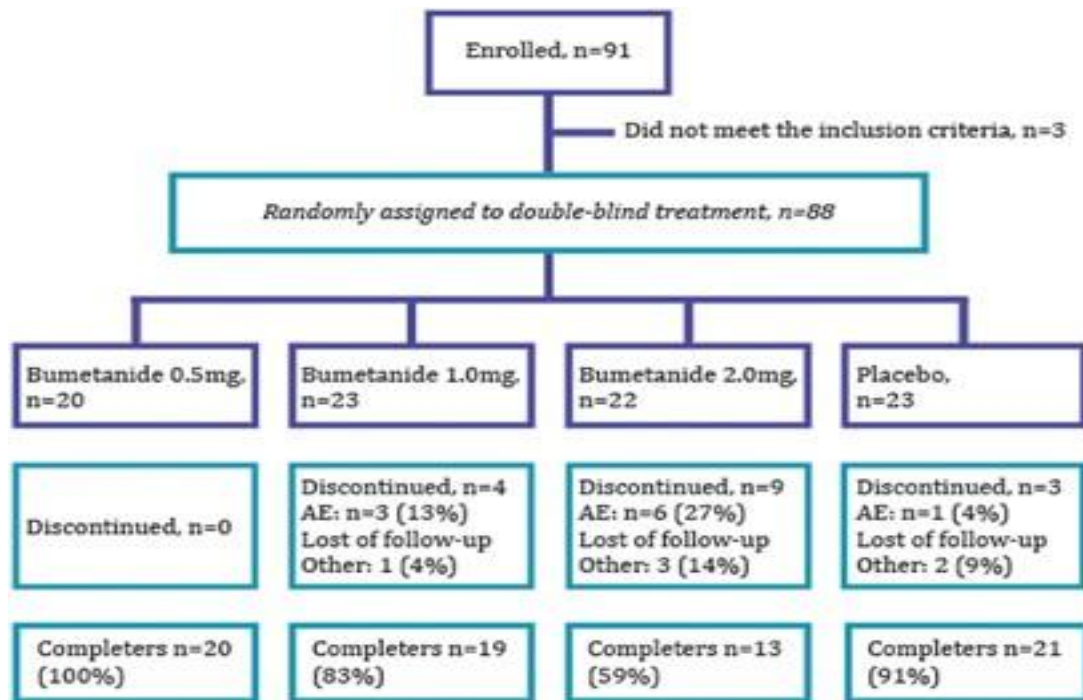


Figure 5 : Diagramme de randomisation et de suivi des participants dans l'étude.

Résultats :

Le score moyen de la Childhood Autism Rating Scale (CARS) s'est significativement amélioré chez les participants ayant terminé l'étude ($p=0,015$).

Par ailleurs, les auteurs ont défini une amélioration cliniquement pertinente comme une diminution de plus de six points du score CARS. Selon ce critère, 23 enfants traités par bumétanide ont été considérés comme répondeurs, contre un seul enfant dans le groupe placebo, soulignant l'existence d'une réponse clinique marquée chez un sous-groupe de patients.

L'analyse des résultats selon les différentes posologies (dose-réponse) suggère que certaines doses intermédiaires pourraient être associées à un équilibre favorable entre amélioration clinique et tolérance.

	<i>Bumétanide 0,5 mg offre (N = 20)</i>	<i>Bumétanide 1,0 mg offre (N = 23)</i>	<i>Bumétanide 2,0 mg offre (N = 22)</i>	<i>Placebo (N = 23)</i>	<i>Valeur p (chi-carré)</i>	<i>Valeur p (Test exact de Fisher)</i>
<i>Répondant</i>						
≥ 4	11 (55,0%)	10 (43,5%)	11 (50%)	4 (17,4%)	0,0076	0,0125
≥ 6	10 (50,0%)	5 (21,7%)	8 (36,4%)	1 (4,3%)	0,0041	0,0029
≥ 8	7 (35,0%)	2 (8,7%)	3 (13,6%)	1 (4,3%)	0,1011	0,1701

Tableau 1 : proportion de réponders cliniques selon les seuils d'amélioration du score CARS et la dose de bumétanide.

Concernant les critères secondaires, une amélioration globale évaluée par la CGI-I a été observée chez un nombre significativement plus élevé d'enfants traités par bumétanide par rapport au placebo ($p=0,0043$). Le score SRS, échelle quantitative évaluant les dimensions sociales du spectre de l'autisme, a également diminué dans le groupe bumétanide, avec une réduction moyenne d'environ 10 points, une variation considérée comme cliniquement pertinente dans cette étude, traduisant une amélioration modérée des dimensions sociales ($p=0,02$).

Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la polyurie et l'hypokaliémie, principalement aux doses les plus élevées. Ces effets étaient attendus compte tenu du mécanisme d'action du bumétanide et sont restés globalement contrôlables sous surveillance biologique. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.

Discussion :

Cette étude apporte une preuve clinique contrôlée initiale en faveur d'un effet bénéfique du bumétanide sur la sévérité globale du TSA. Le caractère multicentrique, la randomisation stratifiée par âge et le double aveugle renforcent la robustesse méthodologique et la validité externe des résultats.

Toutefois, la variabilité des réponses observées suggère une hétérogénéité interindividuelle importante, avec un bénéfice marqué chez un sous-groupe d'enfants. La durée relativement courte de l'étude ne permet pas d'évaluer la persistance des effets observés. Enfin, l'absence de mesures neurobiologiques associées limite l'interprétation mécaniste des résultats cliniques.

Conclusion :

L'étude de Lemonnier et al, met en évidence une amélioration significative du score CARS chez les participants ayant terminé l'étude, ainsi qu'une amélioration cliniquement marquée chez un sous-groupe d'enfants traités par bumétanide. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un effet thérapeutique potentiel du bumétanide dans le TSA, tout en soulignant la nécessité d'études complémentaires visant à mieux caractériser les profils de répondeurs et la durabilité des effets observés.

2. Étude clinique de L. Zhang et al. (2020)

Après la mise en évidence d'un effet du bumétanide sur la sévérité globale du trouble du spectre de l'autisme, l'étude de Zhang et al, vise à explorer le lien entre amélioration clinique et modifications neurochimiques cérébrales. Cette étude se distingue par l'intégration de la spectroscopie par résonance magnétique (MRS) afin d'évaluer l'évolution du ratio GABA/Glutamate, apportant un éclairage mécanistique complémentaire aux résultats cliniques.

Méthodes :

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, contrôlé par placebo, mené chez des enfants âgés de 3 à 6 ans présentant un TSA diagnostiqué selon les critères internationaux

Les participants ont été randomisés pour recevoir soit du bumétanide (0,5mg deux fois par jour), soit un groupe contrôle, pendant une durée de trois mois. Les évaluations cliniques ont été réalisées à l'inclusion et à la fin de la période de traitement par des évaluateurs aveugles du groupe de traitement.

Outre l'évaluation clinique, l'étude comprenait une analyse neurochimique par ¹H-MRS, permettant d'estimer les concentrations relatives de GABA, de glutamate et leur ratio dans des régions cérébrales impliquées dans le traitement sensoriel et l'intégration sociale, en particulier l'insula et le cortex visuel.

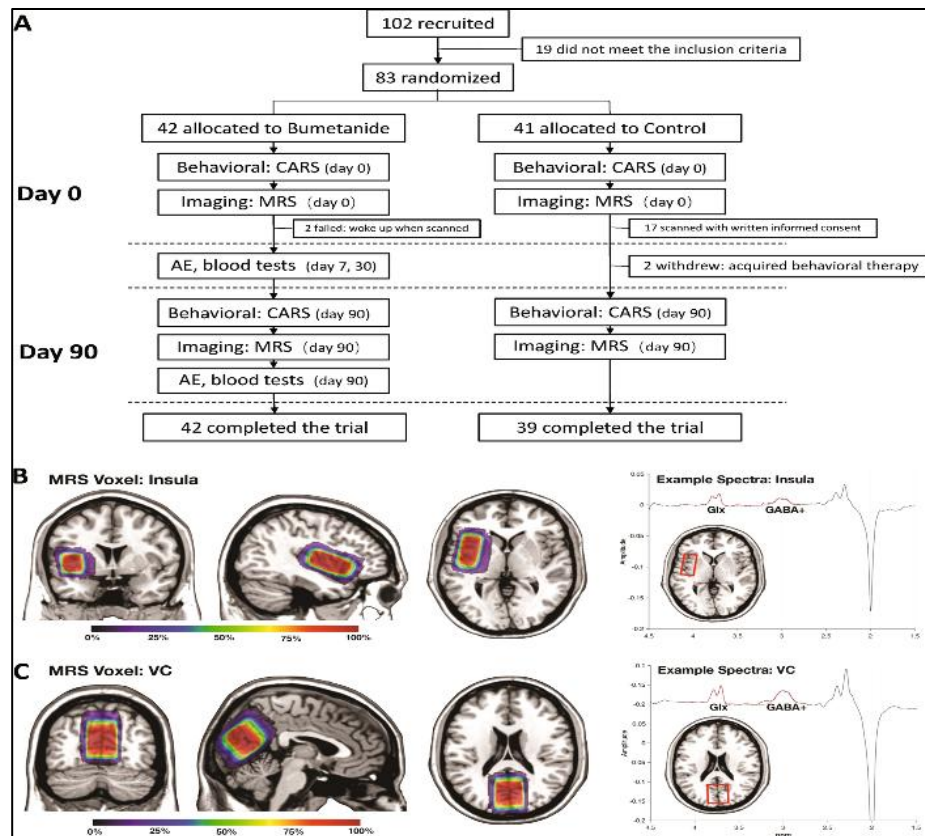


Figure 6 : Diagramme de l'essai clinique et localisation des régions cérébrales analysées par MRS

Résultats :

Après trois mois de traitement, les enfants traités par bumétanide ont présenté une diminution significative du score total CARS ($P=0,0012$; taille d'effet de Cohen $d=0,74$), traduisant une amélioration globale de la sévérité des symptômes autistiques par rapport au groupe placebo. Cette amélioration concernait plusieurs dimensions cliniques, notamment les interactions sociales, certains comportements stéréotypés et la réactivité sensorielle.

Ces résultats étaient confirmés par les échelles d'impression clinique, avec une amélioration significative sur la CGI (Clinical Global Impression – Improvement) ($P=3,56 \times 10^{-5}$) et sur la CGI-EI (Clinical Global Impression – Efficacy Index) ($P=5,62 \times 10^{-4}$).

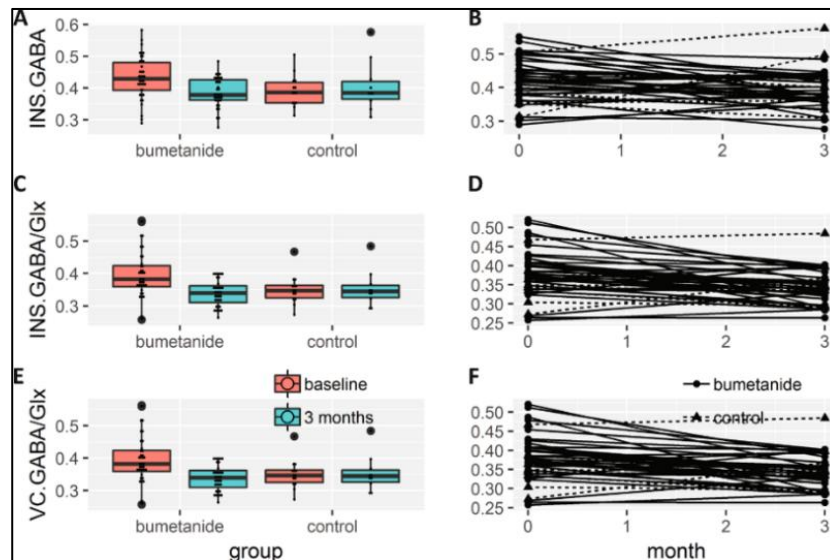


Figure 7 : diminution du ratio GABA/GLX dans l'insula et le cortex visuel après traitement par bumétanide.

L'analyse par MRS a mis en évidence une interaction temps $\times$ groupe significative pour le ratio GABA/GLX dans l'insula et le cortex visuel. Après trois mois de traitement, une diminution significative du ratio a été observée chez les enfants traités par bumétanide ($p=0,0418$), tandis qu'aucune modification significative n'était observée dans le groupe contrôle. Par ailleurs, la diminution du ratio (GABA/Glutamate et Glutamine) dans l'insula était corrélée à l'amélioration clinique, mesurée par la diminution du nombre d'items CARS ≥ 3 avec une p value = 0,0194.

Les comparaisons de groupe présentées dans la figure 7 (panneaux C et E) mettent en évidence ces différences globales entre groupes et temps de mesure, tandis que l'analyse des trajectoires individuelles (panneaux D et F) révèle une variabilité interindividuelle marquée des réponses neurochimiques, certains enfant présentant une diminution importante du ratio, tandis que d'autres montrent une évolution plus limitée.

Discussion :

Cette étude confirme l'efficacité clinique du bumétanide chez de jeunes enfants atteints du TSA et fournit la première démonstration chez l'enfant d'une association entre amélioration clinique et modification mesurable de l'équilibre excitation-inhibition cérébral. Les résultats

soutiennent l'hypothèse selon laquelle le bumétanide agit en modulant la neurotransmission GABAergique, possiblement via une normalisation du gradient chlorure.

Toutefois, la variabilité des réponses observée souligne que l'effet du bumétanide n'est pas uniforme et pourrait concerner un sous-groupe d'enfants, particulièrement à cette période développementale. La durée limitée du suivi ne permet pas d'évaluer la persistance des effets à long terme.

Conclusion :

L'étude de Zhang et al, montre que le traitement par bumétanide chez des enfants âgés de 3 à 6 ans est associé à une amélioration clinique significative, accompagnée de modifications neurochimiques cérébrales mesurables. En établissant un lien entre amélioration clinique et diminution du ratio GABA/GLX, cette étude renforce la plausibilité biologique du bumétanide dans le TSA et complète de manière pertinente les résultats des essais cliniques antérieurs.

3. Étude clinique de Dai et al. (2021)

Après avoir montré un effet clinique du bumétanide dans des essais antérieurs, Dai et al, 2021 ont conduit un essai randomisé contrôlé de grande ampleur afin d'en confirmer l'efficacité et la tolérance chez des enfants âgés de 3 à 6 ans atteints de trouble du spectre de l'autisme. L'objectif principal était d'évaluer l'évolution des symptômes autistiques à l'aide de la Childhood Autism Rating Scale CARS après un traitement à dose fixe. Une analyse par spectroscopie par résonance magnétique, ciblée sur le cortex insulaire, a été intégrée de manière exploratoire pour examiner l'association entre l'amélioration observée et d'éventuelles modifications neurochimiques cérébrales.

Méthodes :

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, mené dans un centre hospitalier universitaire. Un total de 120 enfants âgés de 3 à 6 ans ont été inclus et randomisés pour recevoir soit du bumétanide, soit un placebo. Un enfant a retiré son consentement avant toute prise de traitement, conduisant à une population d'analyse de 119 enfants, avec 59 enfants dans le groupe bumétanide et 60 dans le groupe placebo. Les deux groupes étaient comparables à l'inclusion en termes d'âge, de sexe et de sévérité clinique, notamment pour les scores CARS ≥ 30 .

Les principaux critères d'exclusion comprenaient des pathologies hépatiques ou rénales, une allergie aux sulfamides, des anomalies électrocardiographiques, des maladies neurologiques ou psychiatriques associées, des anomalies génétiques ou chromosomiques, une contre-indication à l'IRM ou une prise récente de mélatonine.

Les participants ont reçu soit du bumétanide à la dose fixe de 0,5 mg deux fois par jour, soit un placebo, pendant une durée de trois mois. Le critère principal d'évaluation était la variation du score total de CARS entre l'inclusion et le suivi à trois mois. Les critères secondaires incluaient la CGI-I, la SRS et l'ADOS. Une exploration mécanistique a été réalisée par MRS afin de mesurer les concentrations de GABA et de glutamate dans le cortex insulaire avant et après traitement.

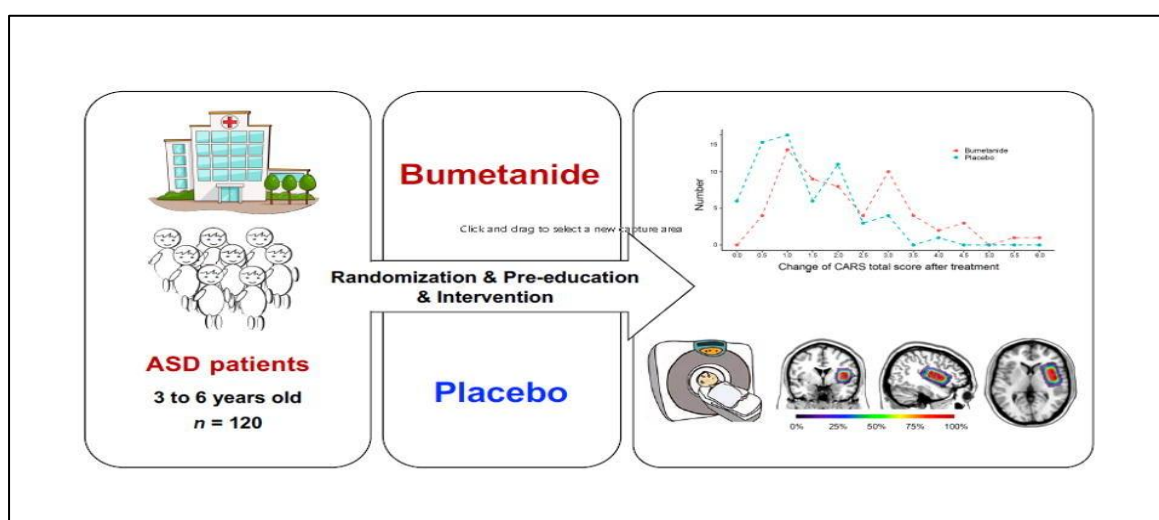


Figure 8 : Schéma de l'essai randomisé contrôlé évaluant le bumétanide chez les enfants atteints de trouble du spectre de l'autisme.

Résultats :

À l'inclusion, les deux groupes ne présentaient pas de différence significative sur les plans démographique et clinique. L'âge moyen des participants était de 4,12 ans et la majorité de la cohorte était composée de garçons (84%). Le score moyen à la CARS à l'inclusion s'élevait à 38,17 (écart-type 4,08), traduisant une population principalement atteinte de formes modérées à sévères de trouble du spectre de l'autisme.

Après trois mois de traitement, une diminution plus marquée du score CARS total a été observée dans le groupe recevant le bumétanide par rapport au groupe placebo. La baisse moyenne était de 2,3 points (écart-type=1,2) sous bumétanide, contre 1,28 point (écart-type=0,91) sous placebo. Bien que la différence absolue entre les groupes puisse apparaître quantitativement limitée, celle-ci était hautement significative sur le plan statistique ($p=8,20 \times 10^{-6}$) et s'accompagnait d'une taille d'effet modérée à élevée (d de Cohen=0,86), suggérant un bénéfice cliniquement pertinent à l'échelle de la population étudiée.

Par ailleurs, une proportion plus importante d'enfants traités par bumétanide a présenté une amélioration cliniquement notable du score CARS par rapport au groupe placebo. Ces résultats suggèrent que le bénéfice du traitement n'est pas homogène chez tous les patients, mais qu'il concerne principalement certains enfants répondant mieux au traitement (test de Kolmogorov-Smirnov, $p=0,0112$)

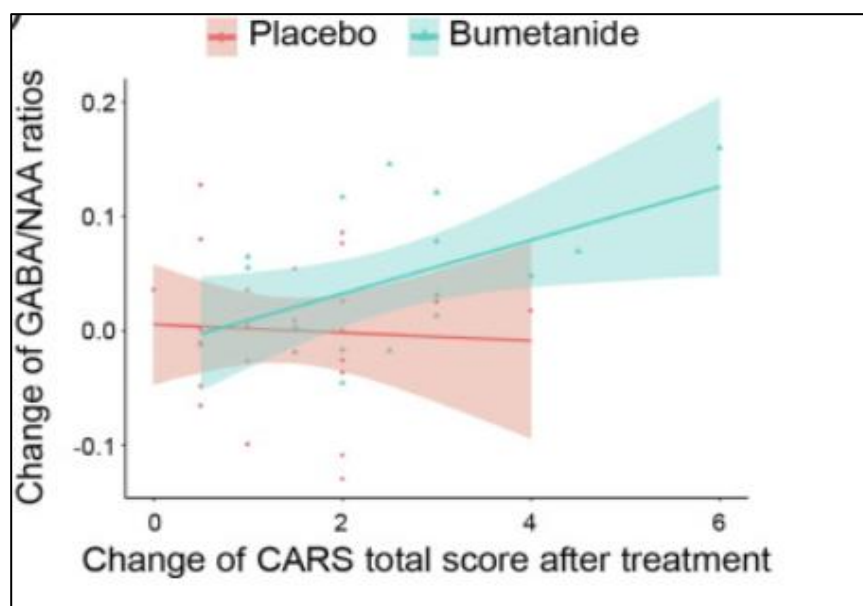


Figure 9 : Corrélation entre l'amélioration clinique (score CARS) et la variation du ratio GABA/NAA après traitement.

Sur le plan neurochimique, l'analyse par spectroscopie par résonance magnétique a montré une réduction significative du ratio GABA/N-acétylaspartate dans le cortex insulaire chez les enfants traités par bumétanide. Le NAA est considéré comme un métabolite neuronal de référence en spectroscopie par résonance magnétique permettant l'utilisation du ratio GABA/NAA comme indicateur neurochimique des variations relatives de la neurotransmission

inhibitrice. La variation moyenne de ce ratio était de 0,0435 dans le groupe traité, alors qu'elle était quasi nulle de 0,0002 dans le groupe placebo, cette différence étant significative ($p=0,034$). Aucune modification significative des concentrations de glutamate n'a été observée.

Par ailleurs, une corrélation positive a été mise en évidence entre la diminution du GABA insulaire et l'amélioration du score CARS total dans le groupe bumétanide ($p=0,035$), relation absente dans le groupe placebo.

Concernant la tolérance, le traitement a été globalement bien supporté. Aucun arrêt prématuré lié à des effets indésirables n'a été rapporté. Les événements les plus fréquemment observés étaient une augmentation de la diurèse, une hyperuricémie légère et transitoire, ainsi qu'une hypokaliémie modérée, toutes prises en charge par une surveillance clinique adaptée.

Discussion :

Les résultats de cette étude indiquent que l'administration de bumétanide à la dose de 0,5 mg deux fois par jour pendant trois mois est associée à une amélioration significative des symptômes centraux du trouble du spectre de l'autisme chez des enfants âgés de 3 à 6 ans, avec une tolérance globalement satisfaisante. Ces résultats confirment l'existence d'un bénéfice clinique dans un essai randomisé contrôlé de grande ampleur.

Par ailleurs, l'association observée entre l'amélioration clinique et la diminution du GABA mesurée dans le cortex insulaire suggère un lien entre l'effet thérapeutique et une modulation du système GABAergique.

Cependant, certaines limites doivent être prises en considération. La durée relativement courte du suivi ne permet pas d'apprécier la stabilité des bénéfices observés au-delà de la période de traitement.

Conclusion :

Cette étude confirme l'existence d'un bénéfice clinique du bumétanide chez des enfants d'âge préscolaire atteints de trouble du spectre de l'autisme, avec une tolérance satisfaisante. Les analyses neurochimiques, menées à titre exploratoire, suggèrent une association entre l'amélioration clinique et des modifications du système GABAergique, tandis que la durée limitée du suivi justifie la poursuite des recherches.

4. Étude de Fuentes et al. (2023)

Après des essais cliniques suggérant un bénéfice du bumétanide dans le trouble du spectre de l'autisme, l'étude de Fuentes et al, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique du bumétanide à grande échelle, dans des essais de phases III multicentriques. L'objectif principal était de déterminer si les effets observés dans des études antérieures pouvaient être reproduits de manière homogène et cliniquement pertinente chez des enfants et des adolescents atteints de TSA, dans des conditions proches de la pratique clinique. L'étude visait également à apprécier la tolérance et la sécurité du traitement dans une population large.

Méthodes :

Deux essais randomisés en double aveugle de phases III distincts mais reposant sur une méthodologie identique, ont été conduits. L'essai SIGN-1 incluait des enfants et des adolescents âgés de 7 à 17 ans. Tandis que l'essai SIGN-2 concernait des enfants plus jeunes, âgés de 2 à 6 ans. Chaque essai a inclus 211 participants qui ont été recrutés et randomisés selon un ratio égal entre le groupe recevant le bumétanide (n=107) et le groupe placebo (n=104). La population était composée majoritairement de garçons et présentait un trouble du spectre de l'autisme de sévérité modérée à sévère, avec des scores moyens à l'échelle CARS2 situés entre 40 et 41 points à l'inclusion.

Les critères d'exclusion comprenaient notamment toute contre-indication à l'utilisation du bumétanide, la présence d'une pathologie somatique sévère non contrôlée, ainsi qu'une hypokaliémie cliniquement pertinente lors de l'évaluation initiale.

Le traitement par bumétanide était administré par voie orale pendant une durée de six mois. La posologie était ajustée en fonction du poids corporel :

- Les enfants pesant moins de 25kg recevaient 0,02mg /kg deux fois par jour.
- Les enfants pesant 25 kg ou plus recevaient une dose fixe de 0,5mg deux fois par jour.

Le critère principal de jugement correspondait à la variation du score total brut de la CARS2 entre l'inclusion et la 26^e semaine de suivi.

Résultats :

Dans les deux essais, une diminution du score CARS2 a été observée au cours du suivi aussi bien dans le groupe bumétanide que dans le groupe placebo, sans différence statistiquement significative entre les groupes.

Dans l'essai SIGN-1, la variation moyenne du score CARS2 était de $-3,48 \pm 4,31$ dans le groupe bumétanide et de $-2,96 \pm 4,22$ dans le groupe placebo. La différence ajustée entre les groupes était de -0,45, avec un intervalle de confiance à 95% compris entre -1,64 et 0,74 et une p value = 0,455.

		Bumétanide (n = 107)	Placebo (n = 104)
Analyse descriptive			
Semaine 26	n	89	94
	Moyenne (écart-type)	37,69 (6,48)	37,00 (6,40)
	Min ; Max	21,0 ; 55,5	22,0 ; 54,0
Semaine 26 — ligne de base	n	89	94
	Moyenne (écart-type)	-3,66 (4,52)	-3,88 (5,06)
	Min ; Max	-18,5 ; 10,0	-17,0 ; 7,0
Analyse statistique			
Analyse statistique primaire	Différence ajustée estimée (SE)	0,35 (0,71)	
	IC à 95 %	-1,04 ; 1,75	
	valeur p	0,617	

Tableau 2 : Résultats du critère principal CARS2 à la semaine 26 dans l'essai SIGN-1

Dans l'essai SIGN-2, la variation moyenne était de $-3,66 \pm 4,52$ sous bumétanide et de $-3,88 \pm 5,06$ sous placebo. La différence ajustée entre les groupes était de 0,35, avec un intervalle de confiance à 95% compris entre -1,04 et 1,75 et une p value = 0,617.

		Bumétanide (n = 107)	Placebo (n = 104)
Analyse descriptive			
Semaine 26	n	89	94
	Moyenne (écart-type)	37,69 (6,48)	37,00 (6,40)
	Min ; Max	21,0 ; 55,5	22,0 ; 54,0
Semaine 26 — ligne de base	n	89	94
	Moyenne (écart-type)	-3,66 (4,52)	-3,88 (5,06)
	Min ; Max	-18,5 ; 10,0	-17,0 ; 7,0
Analyse statistique			
Analyse statistique primaire	Différence ajustée estimée (SE)	0,35 (0,71)	
	IC à 95 %	-1,04 ; 1,75	
	valeur p	0,617	

Tableau 3 : Résultats du critère principal CARS2 à la semaine 26 dans l'essai SIGN-2

Les analyses des critères secondaires n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes pour les échelles SARS-2, CGI-I et Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS-II) dans les deux essais.

Concernant la tolérance, les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe bumétanide, mais restaient globalement attendus et majoritairement légers à modérés. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la soif, la polyurie et l'hypokaliémie. Aucun signal de sécurité inattendu n'a été identifié.

Discussion :

Les deux essais de phase III n'ont pas mis en évidence de supériorité du bumétanide par rapport au placebo sur les symptômes centraux du trouble du spectre de l'autisme.

Bien que la méthodologie ait reposé sur des critères d'inclusion rigoureux et des évaluations réalisées en aveugle, la forte hétérogénéité clinique de la population et la sensibilité limitée des outils d'évaluation employés peuvent avoir réduit la capacité à mettre en évidence une différence significative entre les groupes. Ces résultats suggèrent que l'effet potentiel du bumétanide ne s'exprime pas de manière uniforme et demeure insuffisamment robuste pour être détecté dans des essais de grande ampleur utilisant les critères actuels.

Conclusion :

Les essais SIGN-1 et SIGN-2 montrent que le bumétanide ne présente pas de bénéfice clinique significatif par rapport au placebo dans le traitement du trouble du spectre de l'autisme chez les enfants et les adolescents, malgré une tolérance acceptable. Ces résultats suggèrent que le bumétanide ne constitue pas une approche thérapeutique universelle et soulignent la nécessité d'identifier des sous-groupes de patients ou des biomarqueurs prédictifs susceptibles de permettre une sélection plus ciblée des candidats au traitement.

5. Étude de Andel et al. (2024)

Cette étude avait pour objectif d'évaluer si le traitement par bumétanide entraînait une amélioration mesurable des fonctions neurocognitives chez des enfants atteints de trouble du spectre de l'autisme. Tandis que les essais précédents se concentraient sur les symptômes cliniques globaux, cette analyse se focalisait sur des mesures cognitives standardisées, afin de déterminer si les effets neurobiologiques supposés du bumétanide se traduisaient par un bénéfice fonctionnel cognitif.

Méthodes :

Il s'agit d'une analyse secondaire de l'essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo BAMBI. L'étude incluait des enfants âgés de 7 à 15 ans, présentant un diagnostic confirmé de TSA. Pour l'analyse neurocognitive, seuls les enfants avec un $QI \geq 70$ ont été retenus, afin de garantir la validité des tests cognitifs.

Au total, 92 enfants ont été randomisés, et 83 participants ont été inclus dans les analyses neurocognitive finales. Le traitement consistait en une administration de bumétanide pendant 3 mois, à une dose maximale de 1 mg deux fois par jour, comparée à un placebo.

Une batterie neurocognitive étendue a été utilisée, couvrant la vitesse de traitement de l'information, l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives. Les analyses reposaient sur des modèles statistiques multivariés, une analyse en composantes principales PCA et une analyse en réseau des fonctions cognitives.

Résultats :

À l'inclusion, les enfants présentaient des profils neurocognitifs hétérogènes, avec des déficits fréquents en inhibition de réponse et en mémoire verbale.

Après trois mois de traitement, aucune amélioration significative n'a été observée sous bumétanide par rapport au placebo sur les domaines neurocognitifs globaux, quels que soient les tests ou les composantes issues de la PCA. Toutes les comparaisons : p value $> 0,05$.

	Placebo group		Bumetanide group		Treatment effect	p-value
	Baseline	D91	Baseline	D91		
n	41	41	42	42		
Domain 1: Information Processing and Control						
Mean	.03 (.94)	-.13 (1.09)	.13 (1.01)	-.03 (.85)	-.062 (-.325 to 0.201)	.646
Domain 2: Memory Imprinting						
Mean	-.01 (1.04)	.22 (.87)	-.26 (.91)	.06 (1.03)	.030 (-0.302 to 0.361)	.861
Domain 3: Visual Memory						
Mean	.00 (1.02)	.05 (1.34)	.11 (.84)	.16 (.97)	.248 (-.229 to 0.725)	.308
Domain 4: Verbal Memory						
Mean	-.01 (.88)	-.08 (.97)	.02 (1.0)	.07 (1.03)	-.168 (-0.586 to 0.249)	.429
Domain 5: Visual Working Memory						
Mean	.01 (1.27)	.02 (.85)	-.06 (.85)	.03 (.64)	-.025 (-0.324 to 0.274)	.868
Domain 6: Verbal Working Memory						
Mean	.05 (1.07)	.21 (.85)	-.24 (1.12)	-.02 (.80)	.190 (-0.151 to 0.530)	.275
Domain 7: Attentional Flexibility						
Mean	-.37 (1.22)	.09 (.90)	.03 (.85)	.24 (1.01)	.010 (-0.350 to 0.369)	.957
Domain 8: Motor Inhibition						
Mean	-.15 (1.03)	.31 (.63)	-.31 (1.20)	.15 (.83)	.103 (-0.161 to 0.367)	.444

Tableau 4 : Absence d'effet significatif du bumétanide à J91 dans les groupes bumétanide et placebo.

L'analyse en réseau a toutefois mis en évidence des modifications subtiles de l'organisation des réseaux neurocognitifs, avec une augmentation de la modularité globale $p=0,034$ et une modification de l'importance relative de l'inhibition de réponse $p=0,042$. Ces changements n'étaient pas corrélés à une amélioration clinique ou comportementale.

	Placebo group		Bumetanide group		Treatment effect	p-value
	Baseline	D91	Baseline	D91		
Global network parameters						
n	41	41	42	42		
Characteristic path length						
Mean	.75 (.02)	.75 (.02)	.75 (.02)	.75 (.02)	.002 (-.006 to .009)	.660
Assortativity						
Mean	.04 (.04)	.04 (.05)	.04 (.04)	.03 (.05)	.008 (-.011 to .027)	.398
Strength						
Mean	24.88 (9.16)	22.60 (9.73)	24.17 (8.1)	21.65 (8.74)	.678 (-3.111 to 4.466)	.726
Transitivity						
Mean	.35 (.01)	.35 (.01)	.35 (.01)	.35 (.01)	-.002 (-.007 to .003)	.376
Modularity						
Mean	1.56 (.40)	1.43 (.30)	1.56 (.39)	1.59 (.43)	-.165 (-.317 to -.013)	.034*
Smallworldness						
Mean	.54 (.02)	.54 (.04)	.53 (.02)	.54 (.02)	-.002 (-.015 to .011)	.752
Local network parameters						
n	41	41	42	42		
SSV 1 RT						
Mean	.41 (.10)	.42 (.08)	.42 (.11)	.44 (.09)	-.019 (-.056 to .017)	.299
BS RT						
Mean	.43 (.06)	.41 (.09)	.41 (.09)	.39 (.11)	.016 (-.026 to .059)	.452
BS SD						
Mean	.42 (.06)	.39 (.09)	.39 (.11)	.37 (.11)	.024 (-.017 to .066)	.246
SSA 1 RT						
Mean	.39 (.10)	.39 (.10)	.40 (.10)	.38 (.10)	.000 (-.041 to .041)	.998
RVDLT imprinting						
Mean	.42 (.09)	.38 (.11)	.39 (.11)	.37 (.13)	-.005 (-.051 to .042)	.844
GNG biased RT						
Mean	.37 (.09)	.36 (.10)	.39 (.08)	.40 (.06)	-.037 (-.073 to -.001)	.042*

Tableau 5 : Effet du bumétanide sur les paramètres globaux et locaux des réseaux neurocognitifs après 91 jours de traitement.

Discussion:

Cette étude montre que, malgré un rationnel neurobiologique solide, le bumétanide n'améliore pas les performances neurocognitives globales chez les enfants avec TSA. Les effets observés sur l'organisation des réseaux cognitifs restent exploratoires et ne se traduisent pas par un bénéfice fonctionnel mesurable.

Ces résultats suggèrent que les améliorations rapportées dans d'autres essais ne s'accompagnent pas d'une amélioration des fonctions cognitives évaluées par des tests standardisés. La forte hétérogénéité des profils cognitifs et la durée relativement courte du traitement constituent des limites importantes pour la détection d'effets cognitifs.

Conclusion:

Cette étude ne montre pas d'amélioration significative des fonctions neurocognitives sous bumétanide chez les enfants atteints de TSA. Elle met en évidence les limites de cette approche et suggère que les effets du traitement, s'ils existent, ne sont ni globaux ni universels, mais potentiellement restreints à certains profils de patients.

Discussion générale critique

Les cinq essais cliniques randomisés analysés dans ce travail offrent une vision progressive et nuancée de l'utilisation du bumétanide dans le traitement du trouble du spectre de l'autisme (TSA). Les premières études (Lemonnier, Zhang, Dai) suggèrent l'existence d'un signal clinique associé au traitement, avec une amélioration modérée mais significative des symptômes centraux évalués par des échelles cliniques standardisées. Ces résultats ont été renforcés par des données mécanistiques montrant une association entre l'amélioration clinique et des modifications de la neurotransmission GABAergique, notamment au niveau de l'insula, soutenant ainsi la plausibilité biologique du repositionnement du bumétanide comme approche neurocomportementale.

Cependant, l'intégration d'essais de plus grande ampleur et plus exigeants sur le plan méthodologique nuance fortement ces observations. Les essais de phase III n'ont pas mis en évidence de bénéfice clinique significatif du bumétanide par rapport au placebo à grande échelle, malgré une tolérance globalement acceptable. Ces résultats suggèrent que l'effet observé dans des études de plus petite taille n'est ni homogène ni systématiquement reproductible, soulignant l'importance de l'effet placebo et de l'hétérogénéité clinique intrinsèque du TSA.

L'étude de van Andel apporte un éclairage complémentaire en montrant que, même en l'absence d'un bénéfice cognitif global mesurable, le bumétanide peut induire des modifications subtiles de l'organisation des réseaux neurocognitifs. Toutefois, ces changements ne se traduisent pas par une amélioration fonctionnelle des performances cognitives, mettant en évidence une dissociation entre mécanismes neurobiologiques, amélioration clinique perçue et bénéfice cognitif objectif.

Pris dans leur ensemble, ces résultats indiquent que le bumétanide ne peut être considéré comme un traitement universel du TSA. Ils suggèrent plutôt l'existence d'un effet ciblé, potentiellement limité à certains domaines symptomatiques, à certaines périodes développementales ou à des sous-groupes spécifiques de patients. L'hétérogénéité interindividuelle des réponses, l'absence de biomarqueurs prédictifs validés et la difficulté à identifier les profils de patients répondeurs constituent des limites majeures à son utilisation clinique généralisée à l'heure actuelle.

Conclusion générale

Ce travail avait pour objectif d'évaluer le repositionnement du bumétanide, initialement utilisé comme diurétique, comme une approche neurocomportementale innovante dans le traitement du trouble du spectre de l'autisme. L'intérêt de cette molécule repose sur une hypothèse physiopathologique cohérente, fondée sur la modulation de l'homéostasie chlorure et de la neurotransmission GABAergique, mécanisme susceptible d'influencer certains symptômes centraux du TSA.

L'analyse critique des essais cliniques randomisés disponibles montre que, si le bumétanide peut être associé à une amélioration clinique modérée dans certaines études de petite et moyenne taille, ces résultats ne sont pas confirmés de manière robuste dans les essais de plus grande ampleur. L'absence de bénéfice significatif à large échelle suggère que l'effet thérapeutique du bumétanide n'est ni universel ni homogène, et qu'il pourrait être masqué par l'importante hétérogénéité clinique et neurobiologique caractérisant le TSA.

Dans ce contexte, l'enjeu principal ne semble pas résider dans l'abandon de cette approche, mais plutôt dans une meilleure stratification des patients, afin d'identifier des sous-populations susceptibles de répondre favorablement au traitement. L'identification de profils cliniques, développementaux ou neurobiologiques spécifiques, éventuellement appuyée par des biomarqueurs exploratoires issus de l'imagerie cérébrale ou de mesures neurophysiologiques, apparaît comme une condition essentielle à l'obtention de bénéfices cliniques reproductibles et validés.

Par ailleurs, plusieurs pistes thérapeutiques restent à explorer. Le bumétanide pourrait être envisagé dans le cadre de stratégies combinées, associant une modulation pharmacologique de la neurotransmission inhibitrice à des interventions non médicamenteuses, telles que les prises en charge comportementales ou éducatives. La question de schémas posologiques alternatifs, incluant des doses plus élevées mais potentiellement plus risquées sur le plan rénal et électrolytique, mérite également d'être discutée avec prudence.

Enfin, les limites pharmacocinétiques du bumétanide, notamment son faible passage à travers la barrière hémato-encéphalique et ses effets périphériques, soulignent l'intérêt du développement de nouveaux inhibiteurs du cotransporteur NKCC1, mieux ciblés vers le système nerveux central et présentant un profil de tolérance amélioré. Dans cette perspective,

le repositionnement ou la réévaluation de molécules anciennement développées comme diurétiques, mais abandonnées pour une efficacité périphérique insuffisante, pourrait constituer une voie de recherche pertinente.

En conclusion, le bumétanide apparaît moins comme une solution thérapeutique généralisable au trouble du spectre de l'autisme que comme une preuve de concept ouvrant des perspectives nouvelles sur la modulation pharmacologique des circuits neurodéveloppementaux. Son intérêt futur dépendra de la capacité à identifier précisément les patients susceptibles d'en bénéficier et à intégrer cette approche dans une stratégie thérapeutique plus ciblée et personnalisée.

Méthodologie de recherche bibliographique

Ce travail s'inscrit dans la continuité d'un intérêt scientifique développé lors d'un travail antérieur réalisé dans le cadre du baccalauréat complémentaire, portant sur les diurétiques de l'anse et leurs mécanismes d'action. La découverte d'applications potentielles du bumétanide au-delà de son usage rénal, notamment dans le domaine des troubles neurodéveloppementaux, a motivé l'approfondissement de cette thématique dans le présent mémoire.

La méthodologie repose sur une revue narrative critique de la littérature scientifique consacrée à l'utilisation du bumétanide dans le trouble du spectre de l'autisme. La recherche bibliographique a été menée principalement à partir de la base de données PubMed, complétée par des sources institutionnelles (Organisation mondiale de la santé, Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique) ainsi que par la base PubChem, utilisée pour documenter les caractéristiques physico-chimiques, pharmacologiques et structurales du bumétanide.

Les stratégies de recherche ont combiné des mots-clés libres et des termes MeSH, incluant notamment : **Bumetanide, Autism Spectrum Disorder, GABA, NKCC1, Chloride Transporters, Chloride Gradient et Randomized Controlled Trial**. Des filtres ont été appliqués afin de cibler une population pédiatrique (enfants et adolescents de moins de 18 ans), des types d'études interventionnelles, en particulier les essais cliniques randomisés contrôlés, ainsi que des publications rédigées en anglais ou en français.

La sélection des articles s'est concentrée sur les études publiées principalement au cours des quinze dernières années, afin de privilégier des données récentes et méthodologiquement robustes. Cinq essais cliniques randomisés ont été retenus sur la base de leur pertinence clinique, de leur qualité méthodologique et de leur complémentarité, couvrant différentes tranches d'âge, des critères d'évaluation distincts et des approches mécanistiques variées. Les études précliniques ont été intégrées afin d'étayer le rationnel physiopathologique, sans constituer l'objet principal de l'analyse clinique.

Références bibliographiques

- van Andel, Dorinde M., Jan J. Sprengers, Marsh Königs, Maretha V. de Jonge, et Hilgo Bruining. 2024. « Effects of Bumetanide on Neurocognitive Functioning in Children with Autism Spectrum Disorder: Secondary Analysis of a Randomized Placebo-Controlled Trial ». *Journal of Autism and Developmental Disorders* 54(3): 894-904. doi:10.1007/s10803-022-05841-3.
- Ben-Ari, Yehezkel, Ilgam Khalilov, Kristopher T. Kahle, et Enrico Cherubini. 2012. « The GABA Excitatory/Inhibitory Shift in Brain Maturation and Neurological Disorders ». *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 18(5): 467-86. doi:10.1177/1073858412438697.
- « Charge Mondiale Des Maladies (GBD) ». <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd> (28 décembre 2025).
- « CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité ». <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/fr#334423054> (28 décembre 2025).
- Dai, Yuan, Lingli Zhang, Juehua Yu, Xin Zhou, Hua He, Yiting Ji, Kai Wang, et al. 2021. « Improved Symptoms Following Bumetanide Treatment in Children Aged 3-6 Years with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Science Bulletin* 66(15): 1591-98. doi:10.1016/j.scib.2021.01.008.
- Fuentes, Joaquin, Mara Parellada, Christina Georgoula, Guiomar Oliveira, Stéphane Marret, Véronique Crutel, Cristina Albarran, et al. 2023. « Bumetanide Oral Solution for the Treatment of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Results from Two Randomized Phase III Studies ». *Autism Research* 16(10): 2021-34. doi:10.1002/aur.3005.
- Harbi, Retaj Al, et Abdeslam Mouihate. 2025. « Maternal immune activation alters the GABAergic system in the prefrontal cortex of female rat offspring: Role of interleukin-6 ». *Neuroscience* 568: 399-407. doi:10.1016/j.neuroscience.2025.01.055.
- Hirota, Tomoya, et Bryan H. King. 2023. « Autism Spectrum Disorder: A Review ». *JAMA* 329(2): 157-68. doi:10.1001/jama.2022.23661.
- Hodis, Brendan, Saba Mughal, et Abdolreza Saadabadi. 2025. « Autism Spectrum Disorder ». In *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525976/> (28 décembre 2025).
- Klin, Ami, Warren Jones, Robert Schultz, Fred Volkmar, et Donald Cohen. 2002. « Defining and Quantifying the Social Phenotype in Autism ». *The American Journal of Psychiatry* 159(6): 895-908. doi:10.1176/appi.ajp.159.6.895.
- Lam, Patricia, Julia Newland, Richard L. M. Faull, et Andrea Kwakowsky. 2023. « Cation-Chloride Cotransporters KCC2 and NKCC1 as Therapeutic Targets in Neurological and Neuropsychiatric Disorders ». *Molecules* 28(3): 1344. doi:10.3390/molecules28031344.
- Lemonnier, E., N. Villeneuve, S. Sonie, S. Serret, A. Rosier, M. Roue, P. Brosset, et al. 2017.

- « Effects of Bumetanide on Neurobehavioral Function in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders ». *Translational Psychiatry* 7(3): e1056-e1056. doi:10.1038/tp.2017.10.
- Lord, Catherine, Mayada Elsabbagh, Gillian Baird, et Jeremy Veenstra-Vanderweele. 2018. « Autism Spectrum Disorder ». *Lancet (London, England)* 392(10146): 508-20. doi:10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
- Love, Chloe, Luba Sominsky, Martin O'Hely, Michael Berk, Peter Vuillermin, et Samantha L. Dawson. 2024. « Prenatal Environmental Risk Factors for Autism Spectrum Disorder and Their Potential Mechanisms ». *BMC Medicine* 22(1): 393. doi:10.1186/s12916-024-03617-3.
- Maisons, Valentin, et Kristen Joseph-Delaffon. 2021. « Le bumétanide, un diurétique de l'ombre ». *Actualités Pharmaceutiques* 60(609): 45-47. doi:10.1016/j.actpha.2021.06.035.
- Pizzarelli, Rocco, et Enrico Cherubini. 2011. « Alterations of GABAergic Signaling in Autism Spectrum Disorders ». *Neural Plasticity* 2011(1): 297153. doi:10.1155/2011/297153.
- « Principaux repères sur l'autisme, ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders> (28 décembre 2025).
- PubChem. « Bumetanide ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2471> (29 décembre 2025).
- Puskarjov, Martin, Kristopher T. Kahle, Eva Ruusuvuori, et Kai Kaila. 2014. « Pharmacotherapeutic Targeting of Cation-Chloride Cotransporters in Neonatal Seizures ». *Epilepsia* 55(6): 806-18. doi:10.1111/epi.12620.
- « Résultat de la recherche bumétanide ». *CBIP*. <https://www.cbip.be/fr/keywords/bum%25C3%25A9tanide?type=substance> (29 décembre 2025a).
- « Résultat de la recherche bumétanide ». *CBIP*. <https://www.cbip.be/fr/keywords/bum%25C3%25A9tanide?type=substance> (30 décembre 2025b).
- Russell, J. M. 2000. « Sodium-Potassium-Chloride Cotransport ». *Physiological Reviews* 80(1): 211-76. doi:10.1152/physrev.2000.80.1.211.
- Sidhu, Gursharan, et Yana Puckett. 2023. « Bumetanide ». In *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK559181/> (29 décembre 2025).
- Yang, Jingyuan, Xiaoli Li, Jing Tan, Ping Zhou, Lingjun Hu, Jie Chen, Tingyu Li, Yonggang Liu, et Li Chen. 2025. « Prenatal Exposure To Valproic Acid Induces Increased Autism-Like Behaviors and Impairment of Learning and Memory Functions in Rat Offspring by Upregulating ADAM10 Expression ». *Neurochemical Research* 50(3): 146. doi:10.1007/s11064-025-04398-8.

- Zeidan, Jinan, Eric Fombonne, Julie Scolah, Alaa Ibrahim, Maureen S. Durkin, Shekhar Saxena, Afifah Yusuf, Andy Shih, et Mayada Elsabbagh. 2022. « Global Prevalence of Autism: A Systematic Review Update ». *Autism Research* 15(5): 778-90. doi:10.1002/aur.2696.
- Zhang, Lingli, Chu-Chung Huang, Yuan Dai, Qiang Luo, Yiting Ji, Kai Wang, Shining Deng, et al. 2020. « Symptom Improvement in Children with Autism Spectrum Disorder Following Bumetanide Administration Is Associated with Decreased GABA/Glutamate Ratios ». *Translational Psychiatry* 10(1): 9. doi:10.1038/s41398-020-0692-2.
- Zhang, Xuan, Wensheng Cai, Chao Wang, et Jing Tian. 2025. « N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs): a glutamate-activated cation channel with biased signaling and therapeutic potential in brain disorders ». *Pharmacology & Therapeutics* 273: 108888. doi:10.1016/j.pharmthera.2025.108888.

Résumé

Objectif : évaluer le potentiel thérapeutique du bumétanide dans le trouble du spectre de l'autisme, en analysant ses bases neurobiologiques, ses données précliniques et les résultats des essais cliniques randomisés.

Méthodes : revue critique de la littérature incluant cinq essais cliniques randomisés, des études précliniques et des données pharmacologiques, identifiés via PubMed et des sources institutionnelles.

Résultats : revue critique de la littérature incluant cinq essais cliniques randomisés, des études précliniques et des données pharmacologiques, identifiés via PubMed et sources institutionnelles.

Conclusion : le bumétanide ne constitue pas un traitement universel du TSA, mais pourrait représenter une approche ciblée chez certains sous-groupes de patients, nécessitant une sélection plus précise et des recherches complémentaires.

Abstract

Objective: To evaluate the therapeutic potential of bumetanide in autism spectrum disorder (ASD) by analyzing its neurobiological rationale, preclinical evidence, and results from randomized controlled clinical trials.

Methods: A critical review of the literature was conducted, including five randomized controlled trials, preclinical studies, and pharmacological data identified through PubMed and institutional sources.

Results: Small and medium-sized studies suggest a moderate clinical improvement associated with modulation of the GABAergic system. In contrast, large phase III trials did not demonstrate a significant clinical benefit at the population level, and no global cognitive improvement was observed.

Conclusion: Bumetanide does not represent a universal treatment for ASD but may constitute a targeted therapeutic approach for specific subgroups of patients, warranting more precise patient selection and further investigation.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/fasb