

ÉVALUATION ÉCOTOXICOLOGIQUE D'UN POLLUANT PHARMACEUTIQUE ÉMERGENT : LE PYRIDINIUM DU FUROSÉMIDE (POF)

Contexte : De nombreux composés pharmaceutiques sont rejetés dans l'environnement en raison de leur élimination incomplète par les stations de traitement et d'épuration des eaux usées (STEEU) ou de rejets incontrôlés comme les déversoirs d'orage. Lorsque ces composés pharmaceutiques sont présents à des concentrations supérieures à la concentration environnementale prédite (PEC), ils peuvent être à l'origine d'un problème environnemental majeur. Parmi ces médicaments se trouve le furosémide, le diurétique de l'anse le plus largement prescrit en Europe depuis 1965, notamment dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Il est détecté dans les eaux de surface du monde entier à des concentrations élevées dans les effluents des stations d'épuration hospitalières ou urbaines (30 000 et 2 000 ng/L, respectivement), mais à des concentrations plus faibles en rivière (50 ng/L). Ses produits de dégradation ont été identifiés, mais leur toxicité est mal documentée. Nous avons récemment démontré que l'un d'entre eux, le Pyridinium du furosémide (PoF), induit des marqueurs biologiques caractéristiques de la maladie de Parkinson à forte dose (1mM) dans des modèles de rongeurs. Cependant, cette dose ne permet pas d'extrapoler l'exposition environnementale au PoF. Nos travaux ont permis la synthèse de PoF à partir du furosémide par électro-fenton et bioconversion (micro-organismes) suggérant une production possible dans un environnement contaminé. De plus, le PoF est un métabolite présent dans l'urine de patients traités par le furosémide. **Objectif :** L'objectif de cette étude est d'acquérir des données environnementales sur le PoF et d'autres produits de dégradation du furosémide afin de pouvoir caractériser leur risque seuls et dans en mélanges. **Méthode :** La toxicité développementale et comportementale est évaluée sur des larves de poisson-zèbre en expositions chroniques et aiguës (à partir de 2 et après 5 jours après fécondation (dpf)) à des concentrations de furosémide pertinentes pour l'environnement (50 ng/L à 50 000 ng/L) et à des concentrations allant de 1mM à 1nM pour le PoF. La mortalité et les malformations des larves sont évaluées et des tests de réponse au stress (test de transition lumière-obscurité et test de fuite) sont effectués de 5 à 7 dpf. **Résultats :** Les premiers résultats montrent une diminution de la mobilité pour les larves exposées au PoF en dessous de 10 nM et en cocktail avec du furosémide à 1 nM. De plus, le furosémide seul entraîne une diminution de l'activité larvaire dès 50 ng/L. En outre, le PoF seul affecte le développement des larves (torsions du squelette, œdèmes cardiaques et péricardiques) aux mêmes concentrations. **Conclusion :** Ces résultats préliminaires mettent pour la première fois en évidence la toxicité du furosémide à des concentrations environnementales. Le PoF seul et en cocktails contenant du furosémide présente une toxicité significative qui peut être préoccupante en raison de la présence probable de PoF dans l'environnement. Les tests en cours devraient préciser la toxicité du furosémide et du PoF. En parallèle, la dégradabilité du furosémide en PoF par les traitements tertiaires courants des stations d'épuration sera évaluée.

Fidji SANDRE*(1), Laure GARRIGUE-ANTAR(1), Christophe MORIN (1)

(1) LEESU, UMR MA-102, ENPC, UPEC, AgroParisTech, 61 avenue du Général de Gaulle, 94010 Créteil Cedex, France

Contact e-mail :

sandrefidji@gmail.fr

Mots clés

Médicament, produit de dégradation, écotoxicité, poisson zèbre, micro polluant émergent, effet cocktail

Remerciements

Ces travaux sont soutenus par le programme OPUR 5 (2019-2023) piloté par le Leesu ; F.S bénéficie d'une bourse de thèse ministérielle

Références

- Laurencé C et al, A new human pyridinium metabolite of furosemide, inhibitor of mitochondrial complex I, is a candidate inducer of neurodegeneration. *Biochem Pharmacol.* 2019. 160:14-23.
- Castiglioni, S., et al., Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ Sci Technol*, 2006. 40(1): p. 357-63.
- Ferrari, F., et al., Exposure of the main Italian river basin to pharmaceuticals. *J Toxicol*, 2011. 2011: p. 989270.