

Evaluation écotoxicologique d'un polluant pharmaceutique émergent : le Pyridinium du Furosémide (PoF)

Fidji Sandré¹, Laure Garrigue-Antar¹, Christophe Morin^{1,2}

¹ Laboratoire Eau Environnement et Systèmes Urbains, UPEC, 61 avenue du Général de Gaulle, Maison des sciences de l'environnement, 94010 Créteil

² IUT de Sénart Fontainebleau, 36 Rue Georges Charpak, 77567 Lieusaint

Contacts : laure.garrigue-antar@u-pec.fr ; ch.morin@u-pec.fr



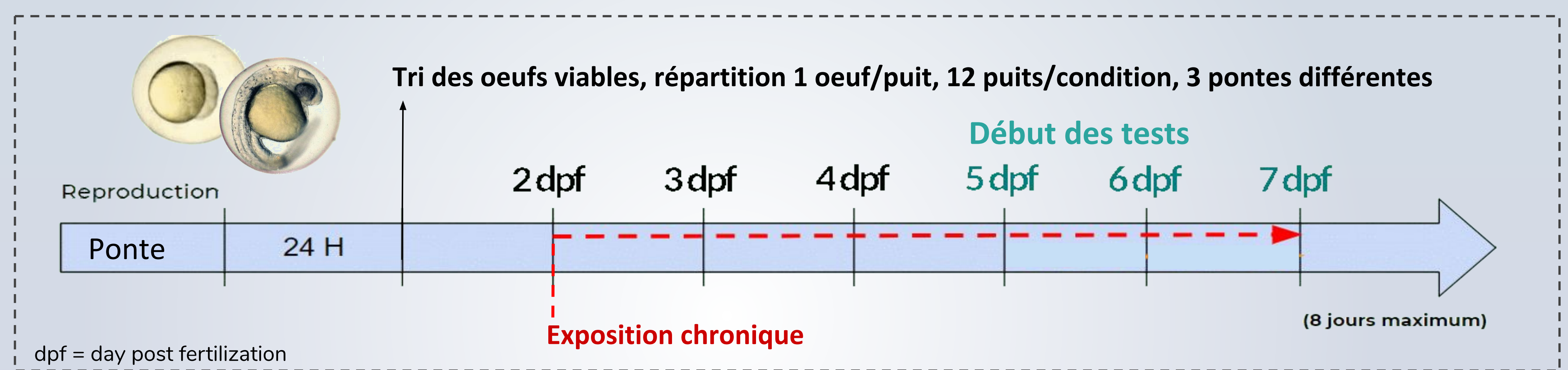
1. Introduction

De nombreux **composés pharmaceutiques** sont rejetés dans l'environnement et certains d'entre eux tels que le **furosémide** sont présents de façon récurrente à des concentrations supérieures aux concentrations environnementales prédites (PEC) et représentent alors un risque sanitaire et environnemental. Différents **produits de dégradation** du furosémide ont été identifiés¹, mais leur toxicité est mal documentée. Parmi eux, le **pyridinium du furosémide (PoF)**, récemment identifié, induit des marqueurs biologiques caractéristiques de la maladie de Parkinson à fortes doses (1 mM) dans des modèles animaux². Cependant, cette dose ne permet pas d'extrapoler l'exposition environnementale au PoF.

L'**objectif** de cette étude est d'acquérir des données environnementales sur le PoF. Une évaluation écotoxicologique devrait permettre de caractériser le risque que représente ce métabolite seul et en mélange.

2. Méthodes

La toxicité **développementale** et la toxicité **comportementale** sont évaluées sur des larves de poisson-zèbre à des concentrations de furosémide pertinentes pour l'environnement (de 50 ng/L à 50 µg/L) et à des concentrations allant de 1 mM à 1 nM pour le PoF solution dans du DMSO.



3. Résultats



Zebrabox® (Viewpoint)
Protocole selon Peng et al. 2016³

Test de stress

Test de transition lumière/obscurité réalisé à l'aide d'une zebrabox

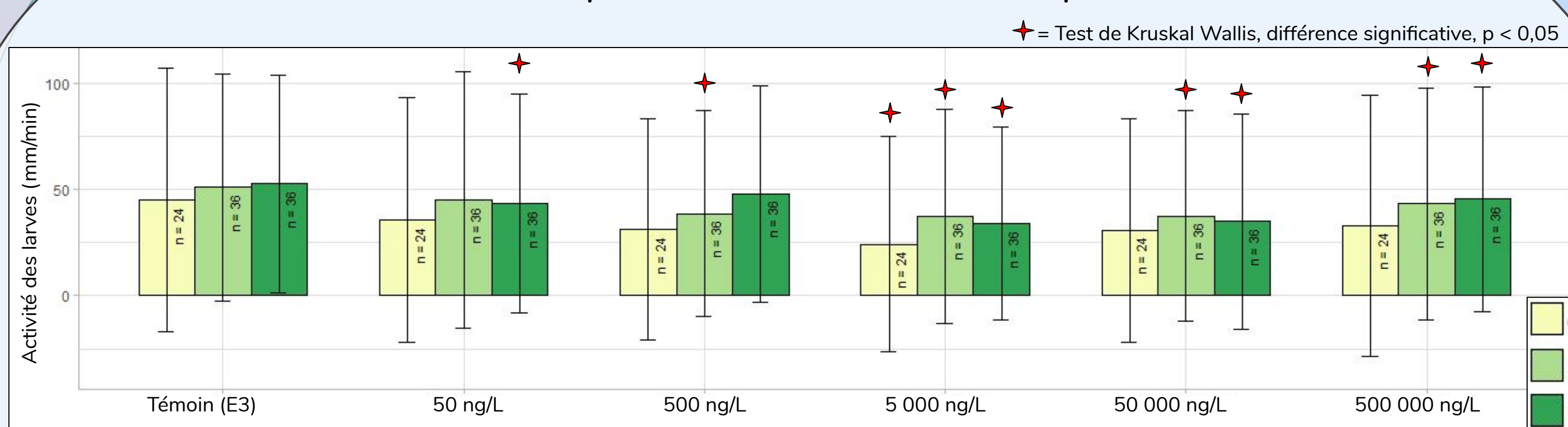
Test de fuite

Réalisé par contact avec les larves et estimation de la distance de fuite

Observations

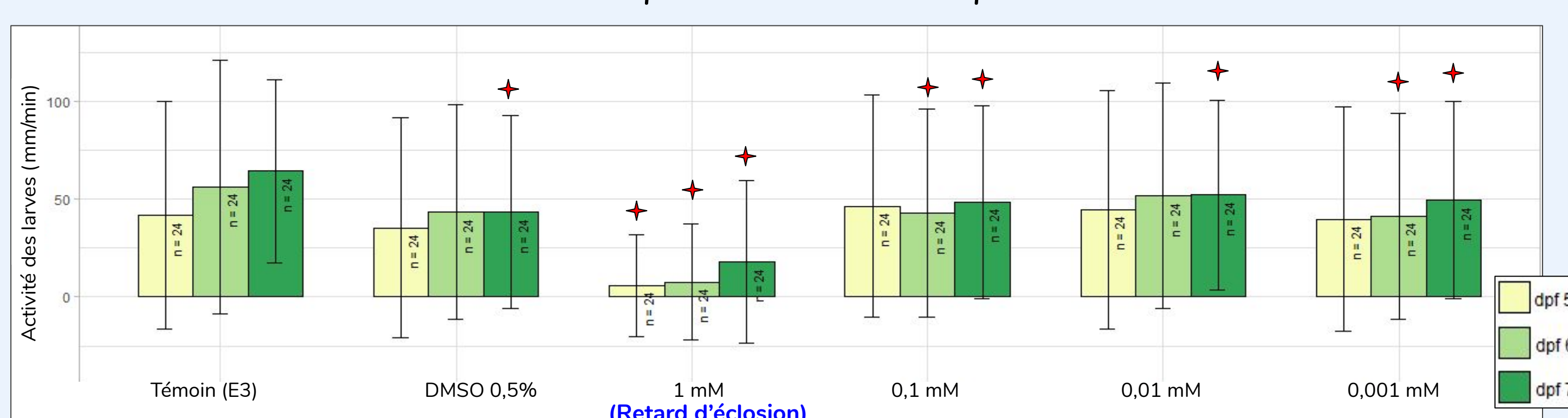
Réalisées sous loupe binoculaire (OPTIKA SLX series®)

Activité des larves exposées au furosémide en périodes éclairées



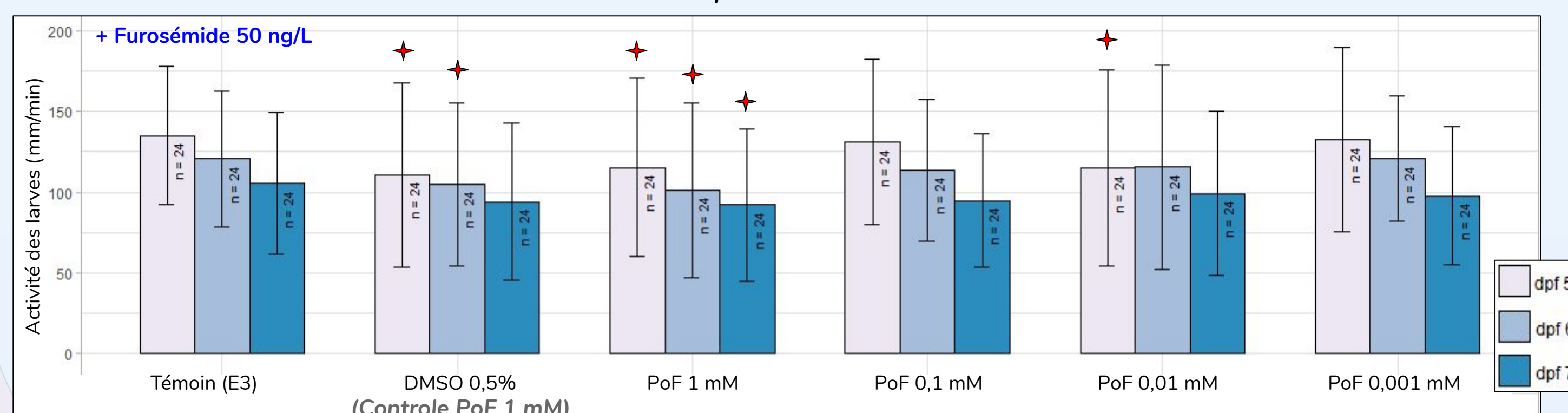
→ Le furosémide seul entraîne une diminution de l'activité larvaire dès 50 ng/L à 6 et/ou 7 dpf.

Activité des larves exposées au PoF en périodes éclairées



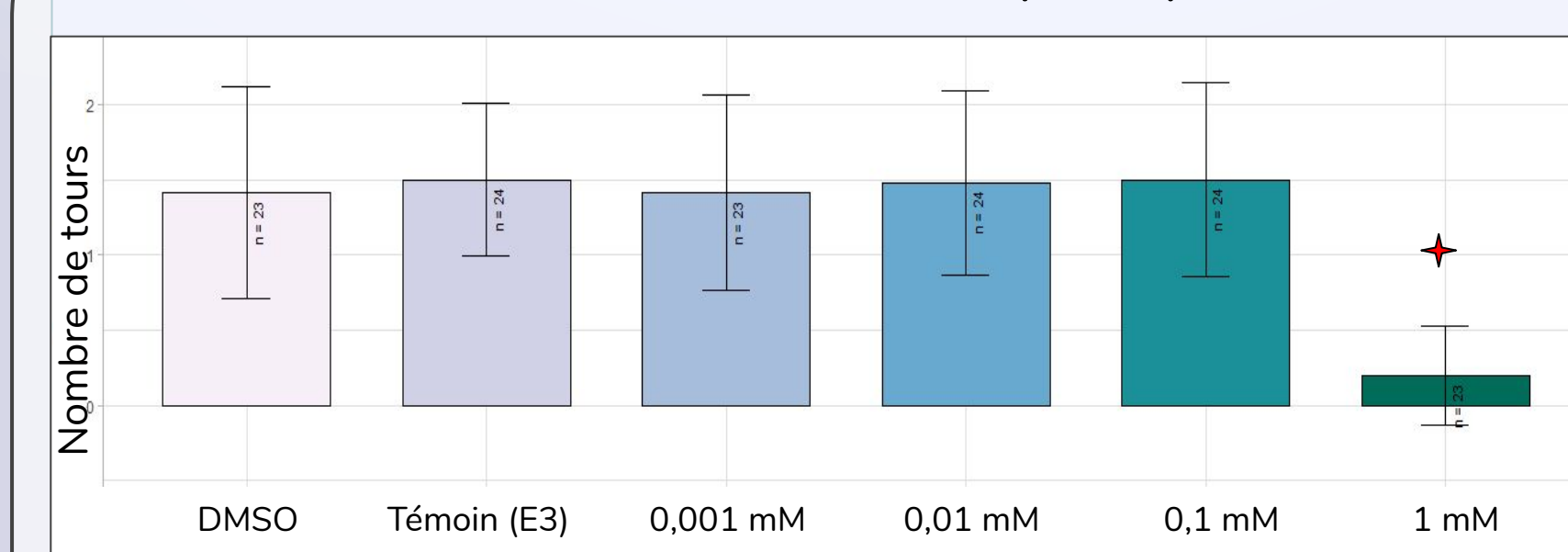
→ Le PoF seul entraîne une diminution de l'activité larvaire jusqu'à 0,001 mM à 7 dpf.

Activité des larves exposées à un mélange de furosémide à 50 ng/L et la gamme de PoF lors des périodes d'obscurité



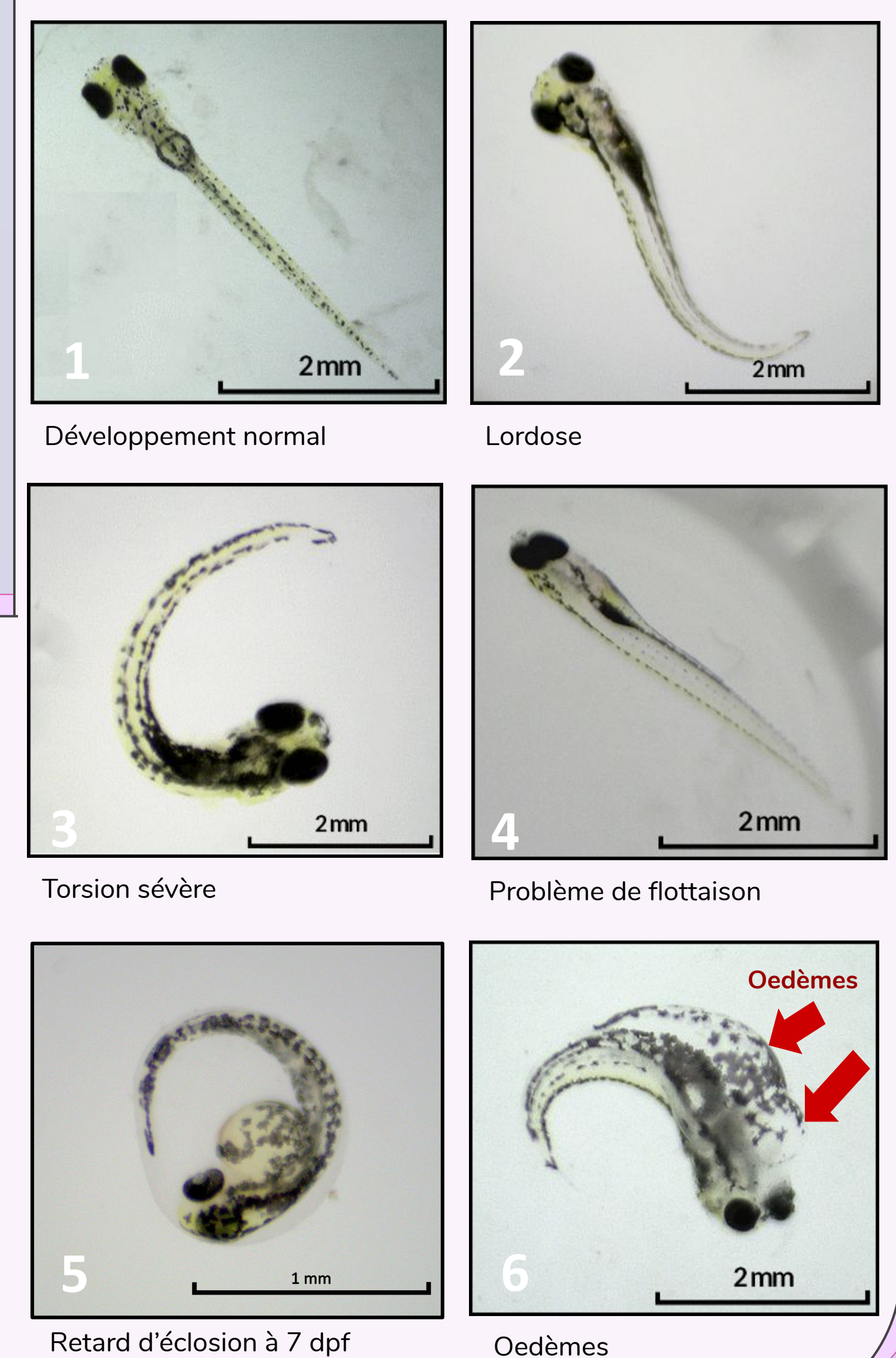
→ Les mélanges furosémide-PoF provoquent une diminution de l'activité en situation de stress à 1 mM.

Distance de fuite des larves à 6 dpf exposées au PoF



→ La distance de fuite des larves n'est significativement différente qu'à 1 mM de PoF

Déformations observées chez les larves exposées au PoF



→ Le PoF, seul et en mélanges, affecte le développement des larves en induisant de graves **torsions** du squelette (2-3) et des problèmes de **flottaison** (vessie natatoire dégonflée) (4) pour toutes les concentrations. Des **retards d'éclosion** (5) ainsi que des **œdèmes** cardiaques et péricardiques (6) sont observés aux concentrations les plus fortes. Des convulsions sont fréquemment observées.

4. Conclusion

Ces résultats préliminaires mettent pour la première fois en évidence la toxicité du furosémide à des concentrations pertinentes pour l'environnement. Le PoF seul engendre de nombreux problèmes de développement et une diminution globale de l'activité des larves. Les mélanges furosémide-PoF provoquent une toxicité développementale qui peut être préoccupante en raison de la présence probable de PoF dans l'environnement. Les tests en cours devraient préciser la toxicité du PoF à plus faibles concentrations.

Références

¹Laurencé, C., et al., Preparative access to transformation products (TPs) of furosemide: a versatile application of anodic oxidation. *Tetrahedron*, 2011. 67: 9518-9521

²Laurencé 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.

³Peng, X. et al. Anxiety-Related Behavioral Responses of Pentylentetrazole-Treated Zebrafish Larvae to Light-Dark Transitions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2016. 145: 55-65.