

Evaluation écotoxicologique d'un polluant pharmaceutique d'intérêt émergent (le furosémide) et de ses produits de dégradation

De nombreux médicaments sont consommés quotidiennement et sont ensuite évacués dans les eaux usées. Cependant, les Stations de Traitement des Eaux Usées (STEU) ne sont pas conçues pour éliminer efficacement ces composés, qui sont alors rejetés dans l'environnement aquatique et représentent un danger pour les écosystèmes. Parmi ces polluants pharmaceutiques, certains sont très fréquemment retrouvés dans les eaux de surface: c'est notamment le cas du furosémide. C'est l'un des médicaments les plus utilisés dans le monde. Considéré comme un médicament essentiel par l'Organisation Mondiale de la Santé, c'est un puissant diurétique de l'anse largement prescrit pour traiter l'insuffisance cardiaque et rénale ou l'hypertension. Fortement consommé, persistant et peu éliminé par les STEU, le furosémide s'inscrit peu à peu comme un composé d'intérêt émergent.

De plus, au cours de son transit vers l'environnement, le furosémide peut être dégradé en plusieurs sous-produits, qui sont encore très mal caractérisés. La première partie de ce travail a pour but de quantifier dans l'environnement deux d'entre eux, également connus comme métabolites humains : La saluamine, connue depuis longtemps, et le pyridinium du furosémide, récemment découvert, possible inducteur de maladies neurodégénératives sont en effet particulièrement préoccupants. Une méthode de chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse a été développée pour les quantifier. L'analyse de différents échantillons (EHPAD, STEU, rivière) a montré pour la première fois leur présence dans le milieu aquatique. En parallèle, l'efficacité de dégradation du furosémide par des procédés de traitement avancé (UV/H₂O₂, Chloration, Ozonation) a été évaluée en plus de la formation de nouveaux produits de dégradation. La chloration et l'ozonation se sont révélées très efficaces pour éliminer le furosémide mais produisent en revanche de la saluamine.

Le furosémide, la saluamine et le pyridinium, peuvent donc présenter un risque important pour les organismes non cibles. La seconde partie de cette thèse a donc pour objectif d'évaluer leur toxicité, à des concentrations fortes et environnementales, sur des modèles représentatifs d'un écosystème aquatique (poisson, daphnie, algue). Plusieurs bioessais ont été développés afin d'évaluer la toxicité aiguë, la modification des traits fonctionnels, le stress oxydant, ou encore leur impact sur le comportement. Nos résultats montrent un effet, non seulement des produits de dégradation, mais également du furosémide dès les concentrations environnementales. De plus, une première approche sur les effets cocktails a été menée sur les daphnies et montre un effet synergique de ces molécules.

La saluamine et le pyridinium étant des métabolites humains, la troisième partie de cette étude s'intéresse donc à leur impact sur les cellules humaines de foie, de rein et de neuroblastome. Des tests de toxicité aiguë montrent également un effet plus important des sous-produits et du mélange par rapport au furosémide. Des analyses protéomiques ont aussi été réalisées afin d'identifier certains mécanismes d'action au travers de l'expression de protéines dérégulées.

Finalement, ces travaux soulignent l'importance de mieux caractériser les produits de dégradation lors de l'évaluation du risque lié à un micropolluant, car ils peuvent se révéler plus toxiques que leur molécule parent. L'approche multi-modèle est également pertinente du fait de la sensibilité différente des organismes aux micropolluants. Ces résultats mettent en lumière l'intérêt d'étudier les effets cocktails, à ce jour encore peu documentés dans les conditions environnementales. De nombreux composés pharmaceutiques comme le furosémide peuvent avoir des effets délétères sur l'écosystème même à des concentrations trace. Il serait alors intéressant d'intégrer ces composés aux listes de polluants suivis qui ne sont pour l'instant pas du tout pris en compte dans les réglementations.