

De médicament à menace toxique : la traque du furosémide et ses métabolites du patient à l'environnement

Opur 5 – R2.6

Laure GARRIGUE-ANTAR

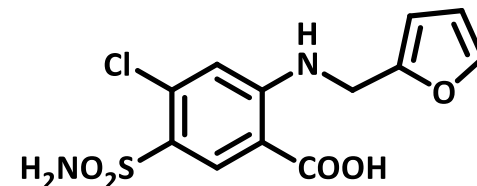


■ Contexte

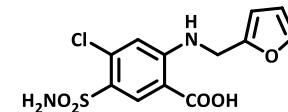
- Forte consommation de médicaments dans les pays industrialisés et en augmentation dans les pays émergents
 - * production mondiale > 100 000 T/an ; + de 3000 molécules
- Vieillissement de la population + pression démographique urbaine croissante + impact du changement climatique sur les ressources en eau
- Présence des médicaments dans l'environnement et de leurs produits de transformation / métabolites
- Contamination chronique des milieux (eau, sol, air)
 - * Eaux usées, eaux de surface, eaux côtières, eaux souterraines, eau potable, les boues de station d'épuration
- Manque d'informations, notamment sur les métabolites et produits de transformation => Nécessité de mieux appréhender le suivi des médicaments vers et dans l'environnement

● Le furosémide

- Date de commercialisation : 1965 (France)
- Molécule peu métabolisée chez l'Homme, excrétée sous forme inchangée à 70-90%
- Très fortement consommé (en augmentation) ; recommandé par l'OMS
21,2T en 2014 en France
- Usages humain (gériatrique et pédiatrique) et vétérinaire + détournés
- Considéré comme polluant émergent
critères habituels : production, consommation/vente, persistance, (éco)toxicité
PEC > 100 ng.L⁻¹ Concentration prévisible dans l'environnement



● Situation en France : Top 15 des molécules les plus vendues en 2021 (nb de boîtes)



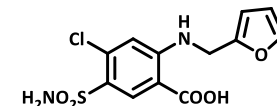
Rang	Molécule	Nombre de boîtes vendues
1	Paracétamol*	138649526
2	Acétylsalicylique Acide*	41119529
3	Metformine*	34316600
4	Codéine	32689052
5	Cholécalciférol	32063844
6	Amoxicilline	30939677
7	Esomeprazole	29326718
8	Bisoprolol	23308020
9	Atorvastatine	21097457
10	Alprazolam	20434659
11	Oméprazole	18806500
12	Furosémide**	18391996
13	Pantoprazole	18138760
14	Oxazépam*	17372350
15	Phloroglucinol	17085177

Sandré et al.TSM 2024

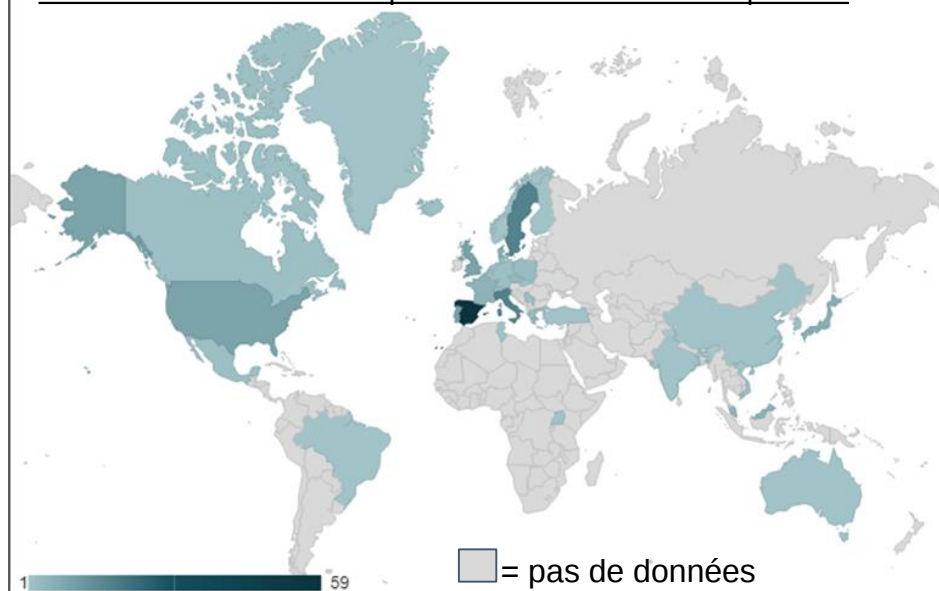
Source : base de données Open Medic pour l'année 2021. Les molécules marquées * correspondent aux molécules suivies par l'agence de l'eau Seine-Normandie.

** Le furosémide est suivi par l'agence de l'eau Seine-Normandie depuis 2024

● Omniprésent dans les milieux aquatiques



Nombre d'études dans lesquelles le furosémide a été quantifié

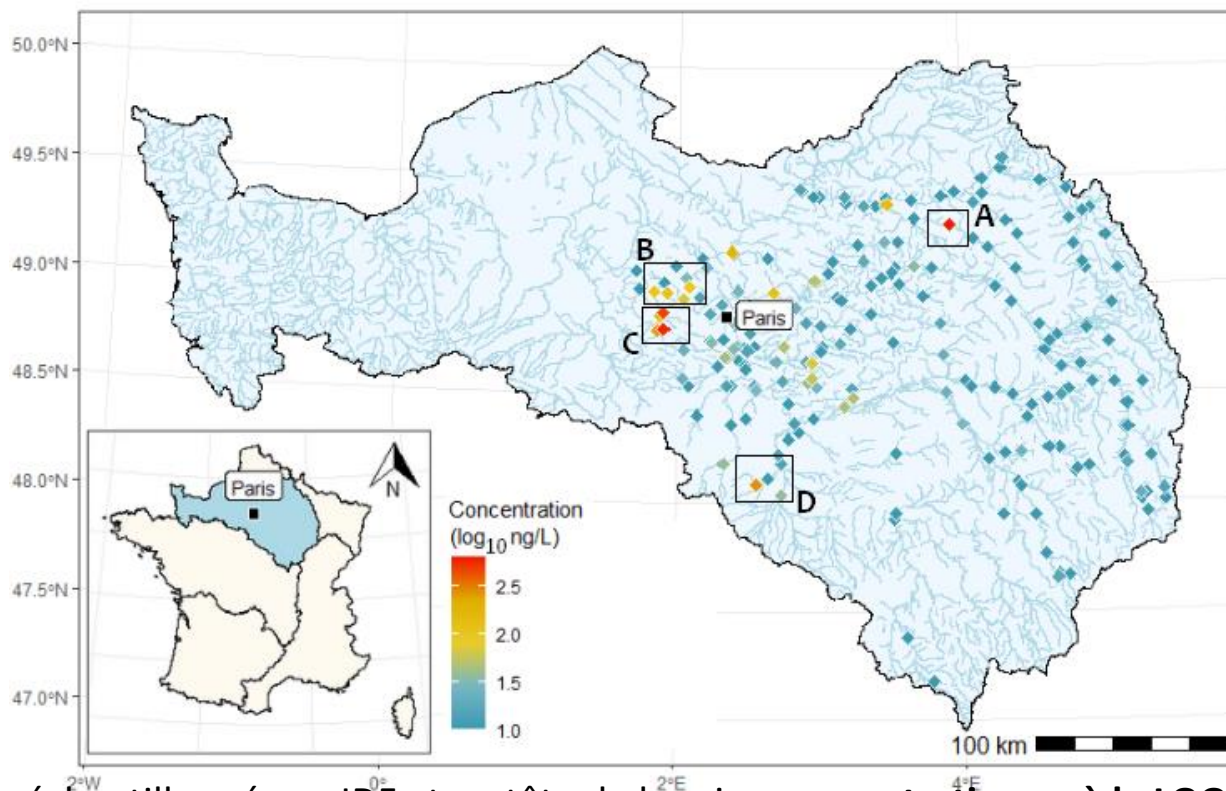
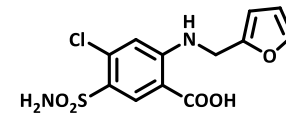


	[C]moyennes	[C]maximales
Industries pharmaceutiques	1 250 000 ng.L ⁻¹	1 300 000 ng.L ⁻¹
Effluents hospitaliers	19 000 ng.L ⁻¹	392 000 ng.L ⁻¹
Influent de STEP	4 000 ng.L ⁻¹	72 000 ng.L ⁻¹
Effluent de STEP	2 000 ng.L ⁻¹	26 000 ng.L ⁻¹
Eaux de surface	250 ng.L ⁻¹	7 000 ng.L ⁻¹
Boues de STEP	150 µg/kg	700 µg/kg
Sédiments	70 µg/kg	350 µg/kg

- Concentrations importantes en sortie de STEP et d'hôpitaux : * Canada : 1,2 mg/L (3650 ng/L STEP)
- Peu étudié dans les boues, sédiments et matière en suspension, mais log K_{oc} 24,92 et log K_{ow} 2,03 ...

Le Furosémide

Concentrations de furosémide dans le bassin Seine-Normandie en 2019

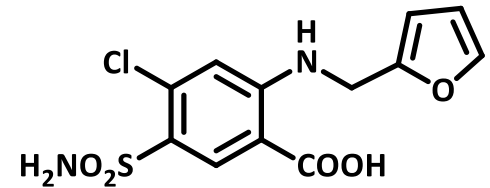


***82 % des sites** échantillonnés en IDF et en tête de bassin : **concentrations < à la LOQ (20 ng/L)**,
=> **cours d'eau épargnés par la contamination au furosémide**, concentrations env. assez faibles.

***17 % des cours d'eau** : **entre 20 et 100 ng/L**, cf rivières européennes (Sandré *et al.*, 2024, médianes **93 ng/L**).

***1 % (10aine de sites) > à 100 ng/L**. Concentration max : 623 ng/L (nord-est de Paris); Concentrations importantes sur la Seine en aval de Paris (forte d de pop)

● Toxicité finalement peu connue



Hépatotoxicité

470 mg/L - rats et souris ¹¹



Déplétion de la forme réduite du glutathion et des thiols des protéines



Activité oestrogénique

470 mg/L - Levures ¹²



ED avec impact potentiel sur toute une population



Génotoxicité

600 ng/L - poisson zèbre ¹⁰



Idem : impact potentiel sur toute une population

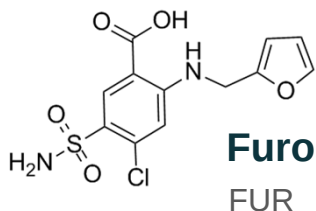
• Ecotoxicité peu connue

- EC basées sur la létalité des organismes : paramètre pas très sensible
- Furosémide jugé **non problématique** pour l'environnement aquatique
=> nécessité d'intégrer d'autres paramètres capables d'anticiper les impacts sur la survie, comme le comportement

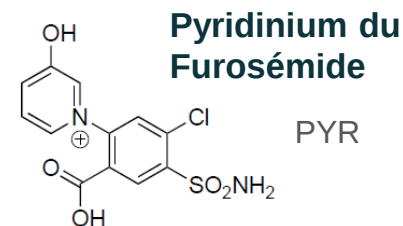
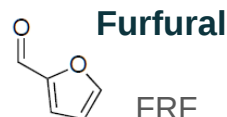
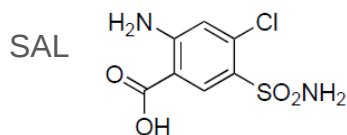
Le Furosémide et ses métabolites

● En 2024...

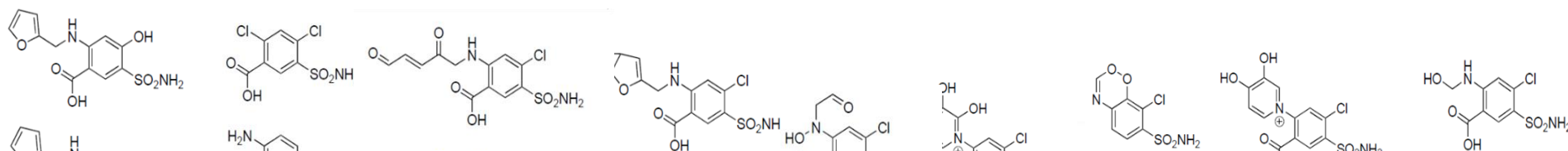
- Plusieurs voies de dégradation possibles: **75 sous-produits identifiés**



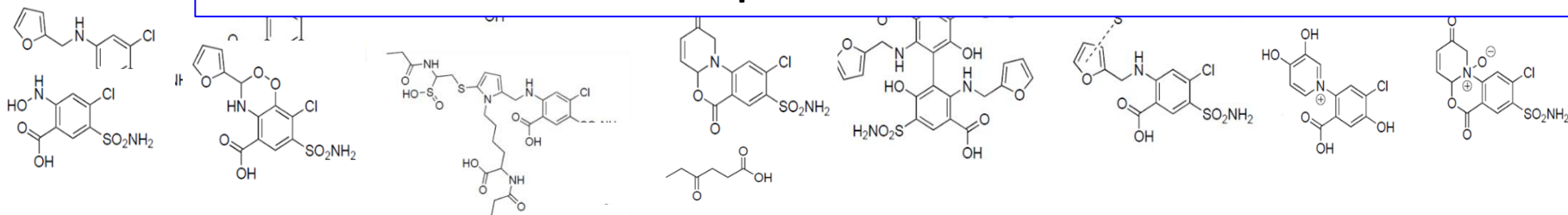
Saluamine



Métabolisation Bioconversion Photodegradation Oxydation anodique Ozonation Chloration Décomposition thermique

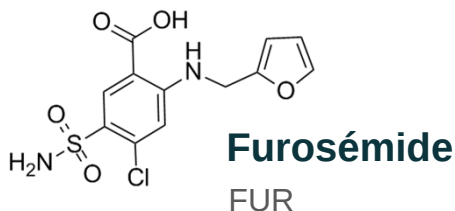


- **Nouvelles techniques très sensibles (LCMS-MS, RMN) et globales (HRMS)**
- **Proposition de voies de dégradation**
- **Absence de standards analytiques**
- **Très rarement identifiés et quantifiés dans les eaux usées**

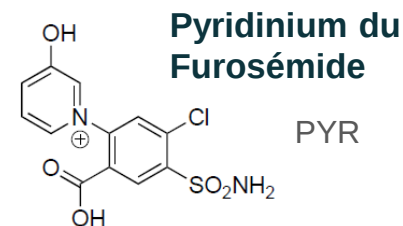
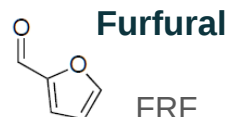
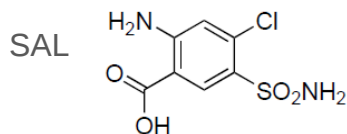


Le Furosémide et ses métabolites

● Les métabolites connus (2024)



Saluamine



Toxicité du furfural :

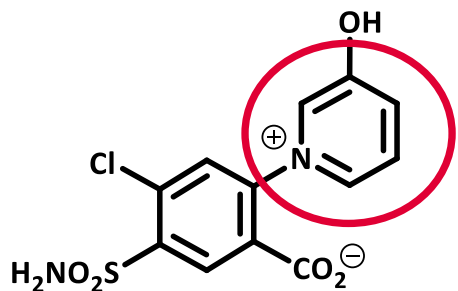
- bien étudiée car il est utilisé dans des procédés industriels (irritant)
- Dans l'environnement : LC50 13 mg/L chez Daphnia m; 32 mg/L chez Pimephales (retard de croissance, anomalies, léthargie), donc plus toxique que le furosémide
- Mais très vite dégradé dans l'environnement, et présent chez les végétaux

Toxicité de la Saluamine :

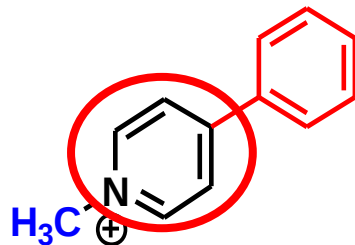
- Très peu de données
- Chez la souris, perturbe certains paramètres (ALAT et ASAT ↗); créatinine ↗; glycémie↘; congestion du foie et des reins

Le Furosémide et ses métabolites

Le pyridinium du furosémide



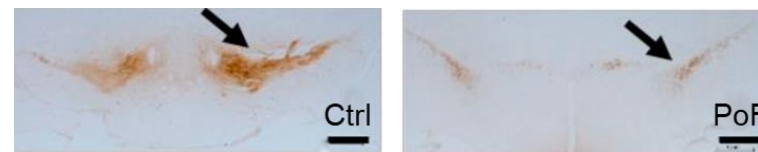
Pyridinium du
furosémide



MPP+

Neurotoxicité chez les rongeurs et modèles cellulaires¹

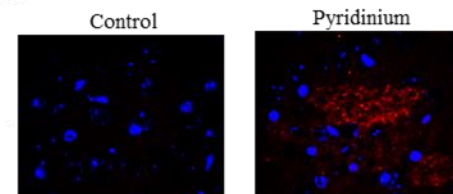
- o Mort des neurones dopaminergiques (TH)



- o Accumulation d' α -synucléine dans les neurones



α -synuclein
P-Ser129



- o Accumulation de Tau



Inducteur possible de neurodégénérescence

Présent dans l'urine des patients sous furosémide
Nouveau métabolite humain

¹ Laurencé et al. 2019

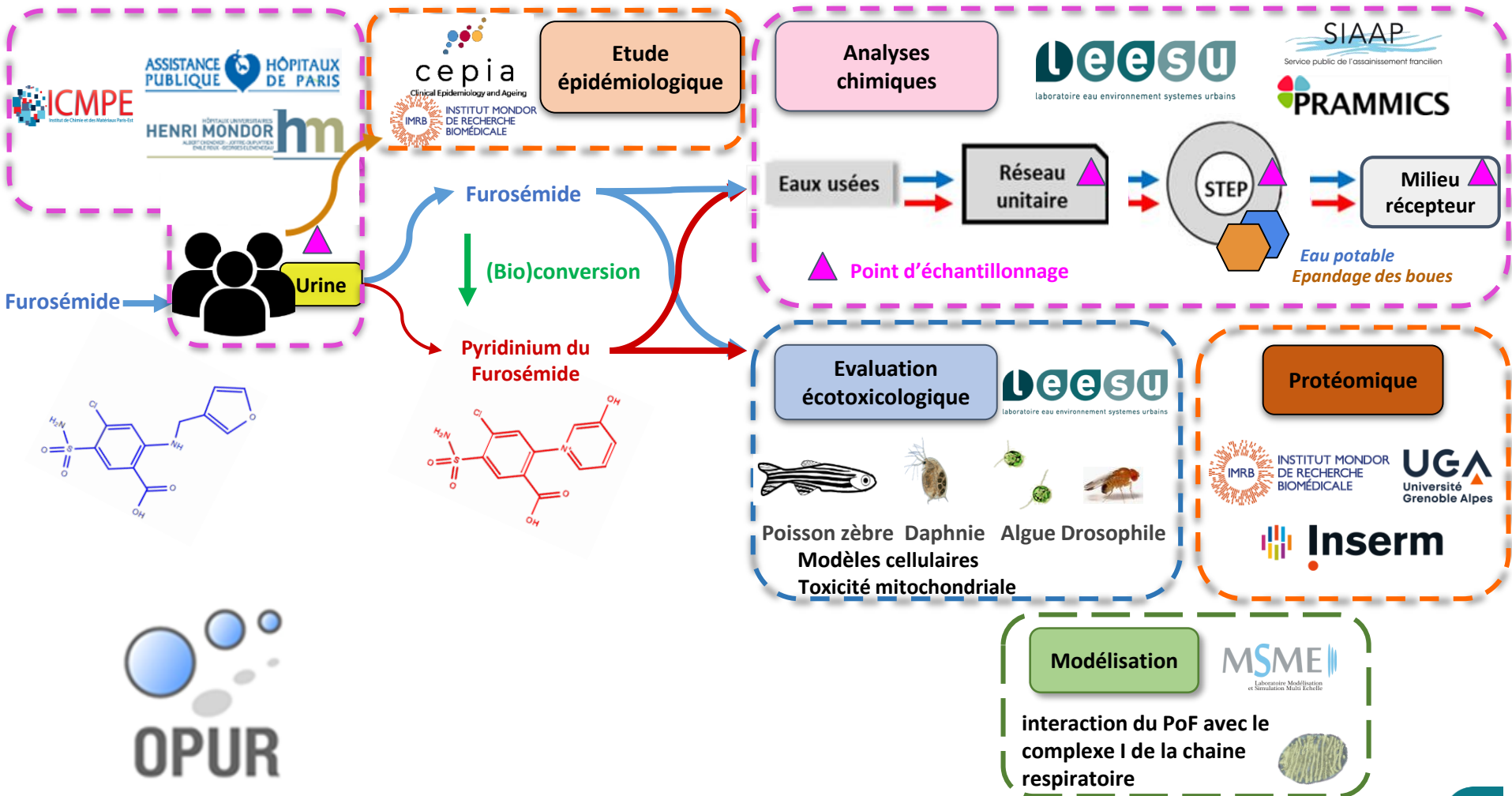
Objectif :
Traquer le furosémide et ses
métabolites depuis le patient à
l'environnement et évaluer leur
(éco)toxicité



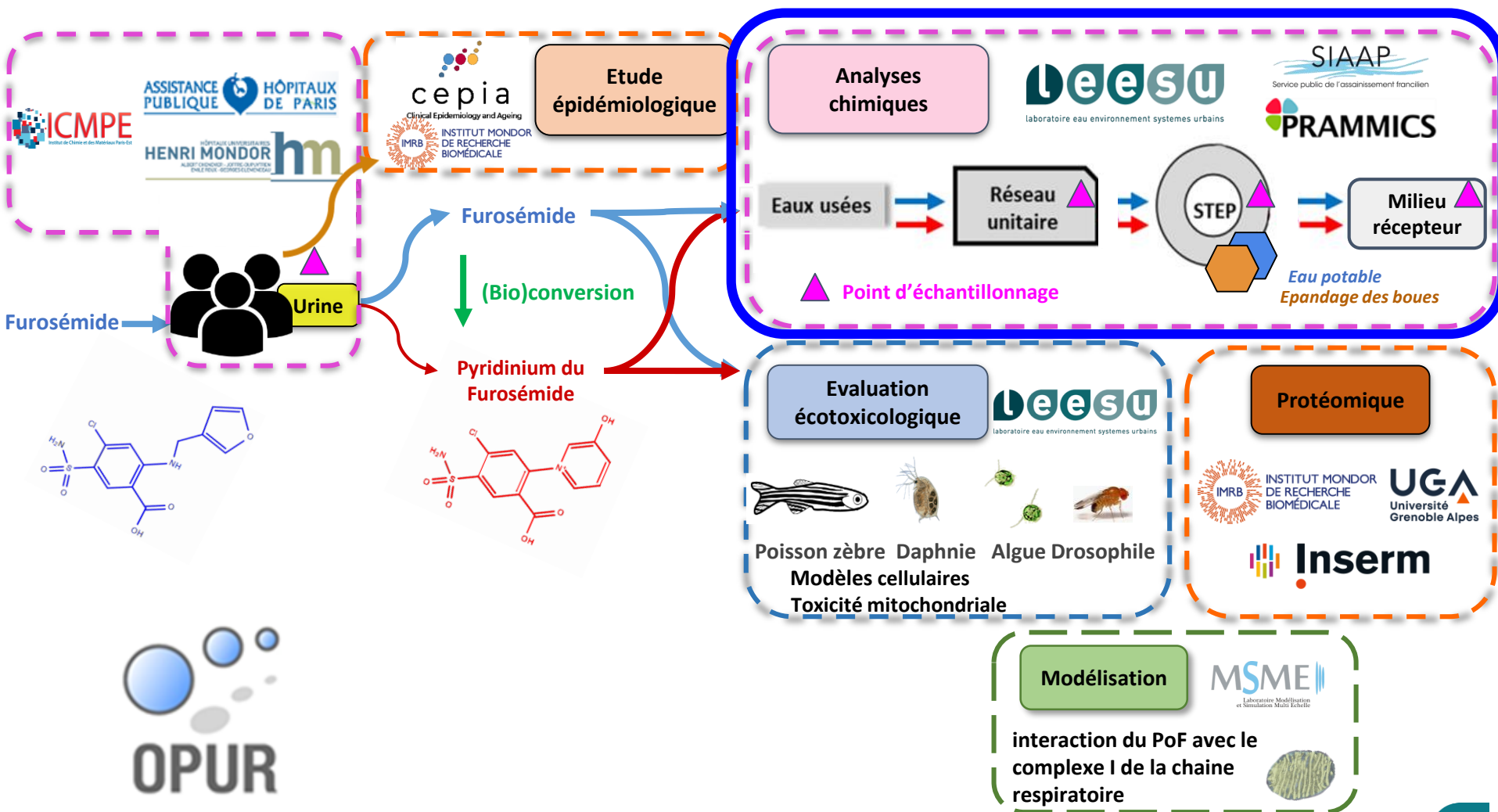
**Projet
interdisciplinaire**

Chimistes, Biochimistes,
Bioinformaticiens
Écotoxicologues, Médecins
Épidémiologistes

PROJET PyPOL



PROJET PyPOL



Le Furosémide et ses métabolites : travaux de thèse de F. Sandré (2019-2023)



- Présence du pyridinium et de la saluamine dans le milieu ?



Effluents d'EHPAD

FUR → 58 000 ng/L

PYR → 2 000 ng/L

SAL → 6 500 ng/L



Station de traitement des eaux

Avant traitement

3 000 ng/L

Après traitement

800 ng/L

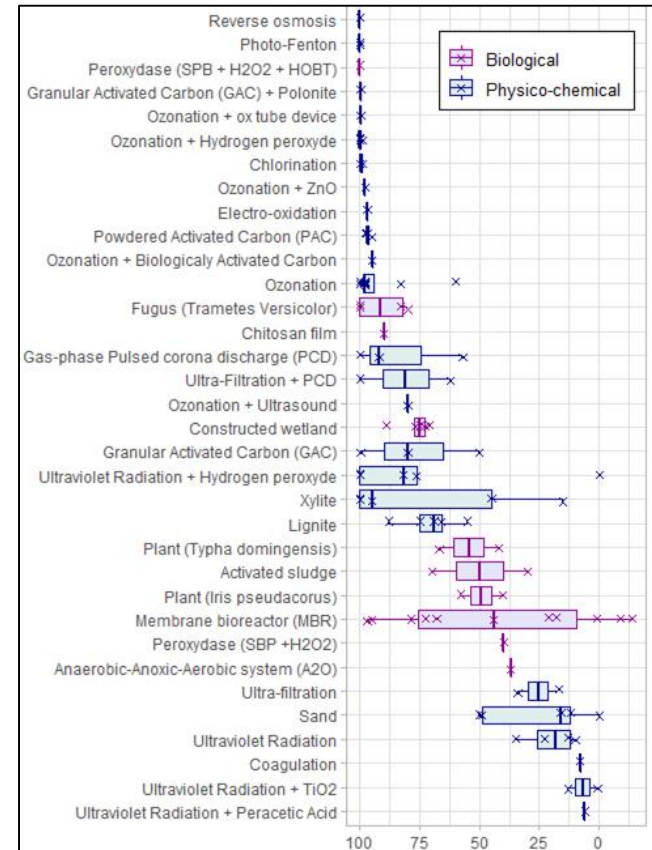
2 500 ng/L

250 ng/L

3 250 ng/L

500 ng/L

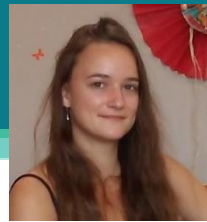
+ quantifié dans la phase solide



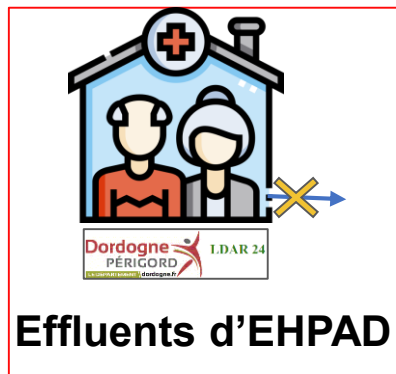
Première évidence de la saluamine et du pyridinium du furosémide dans l'environnement

Sandré et al. Chemosphere 2023; Environmental poll. 2024

Le Furosémide et ses métabolites : PROJET PyPOL - travaux de thèse de F. Sandré (2019-2023)



- Présence du pyridinium et de la saluamine dans le milieu ?



FUR → 58 000 ng/L

PYR → 2 000 ng/L

SAL → 6 500 ng/L

Station de traitement des eaux

Avant traitement

3 000 ng/L

2 500 ng/L

3 250 ng/L

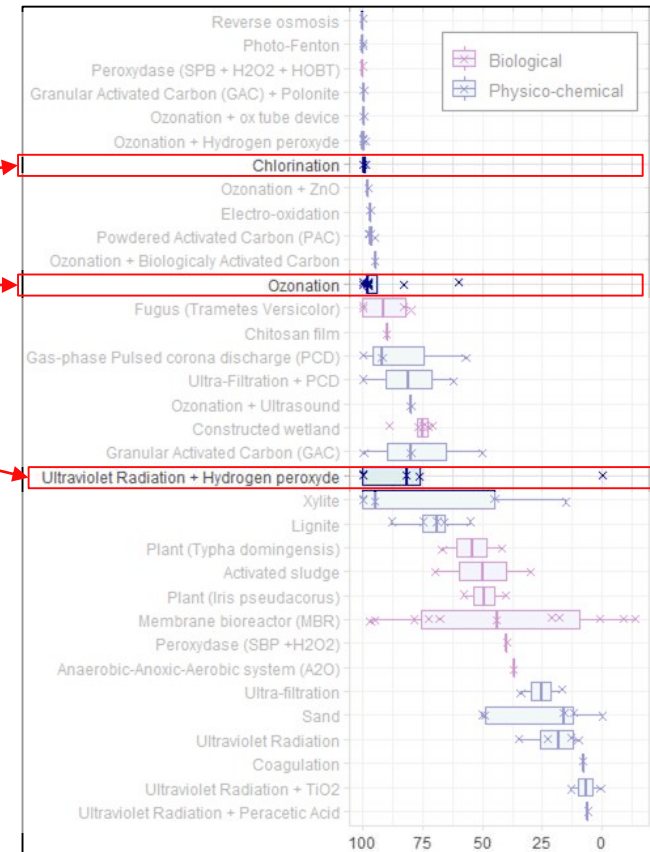
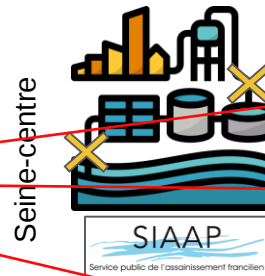
Après traitement

800 ng/L

250 ng/L

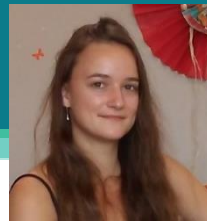
500 ng/L

+ quantifié dans la phase solide

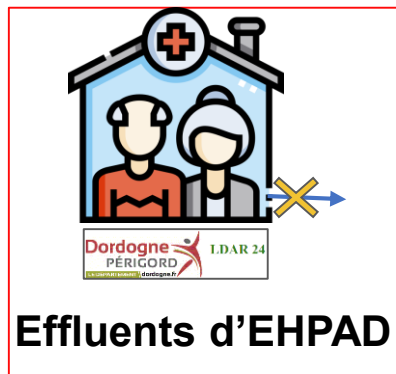


Elimination du furosémide par différents procédés

Le Furosémide et ses métabolites : PROJET PyPOL - travaux de thèse de F. Sandré (2019-2023)



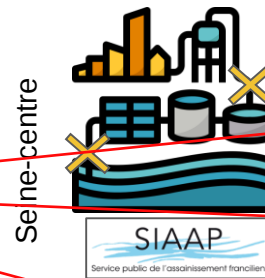
- Présence du pyridinium et de la saluamine dans le milieu récepteur?



FUR → 58 000 ng/L

PYR → 2 000 ng/L

SAL → 6 500 ng/L



Avant traitement

3 000 ng/L

Après traitement

800 ng/L

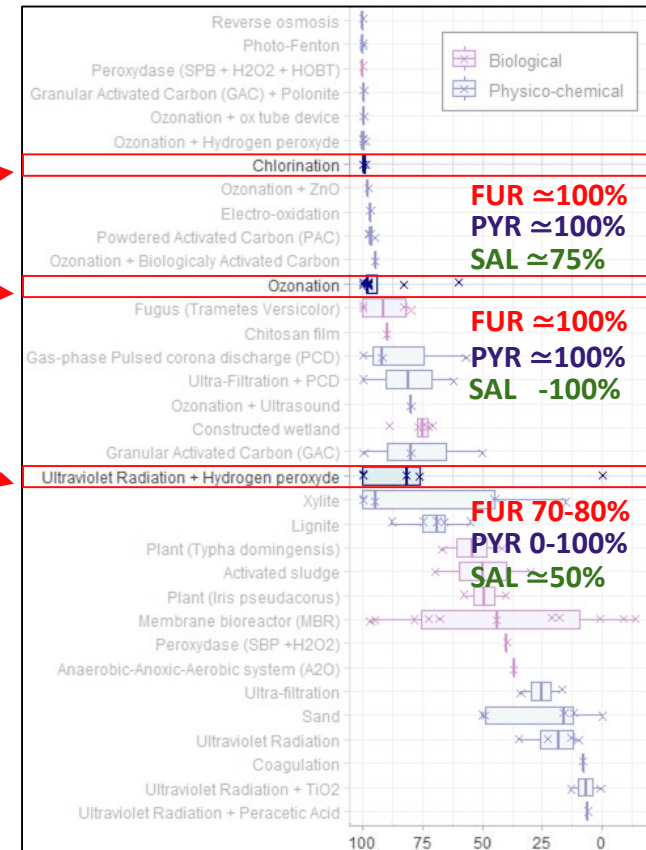
2 500 ng/L

250 ng/L

3 250 ng/L

500 ng/L

+ quantifié dans la phase solide

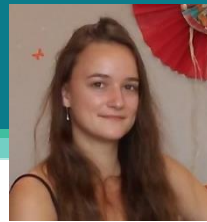


Elimination du furosémide par différents procédés

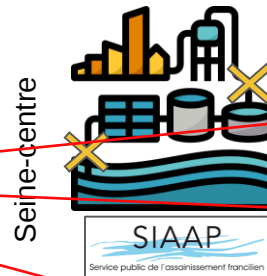
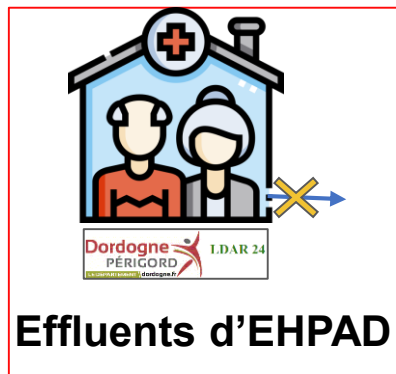
13

Sandré et al. Chemosphere 2023; Environmental poll. 2024

Le Furosémide et ses métabolites : PROJET PyPOL - travaux de thèse de F. Sandré (2019-2023)



- Présence du pyridinium et de la saluamine dans le milieu récepteur?



FUR → 58 000 ng/L

PYR → 2 000 ng/L

SAL → 6 500 ng/L

Avant traitement

3 000 ng/L

2 500 ng/L

3 250 ng/L

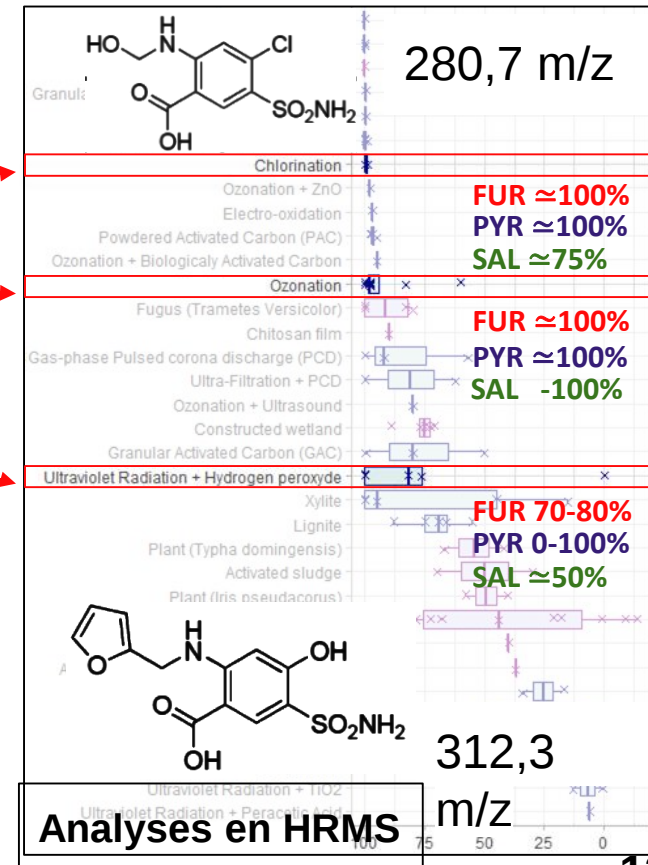
Après traitement

800 ng/L

250 ng/L

500 ng/L

+ quantifié dans la phase solide



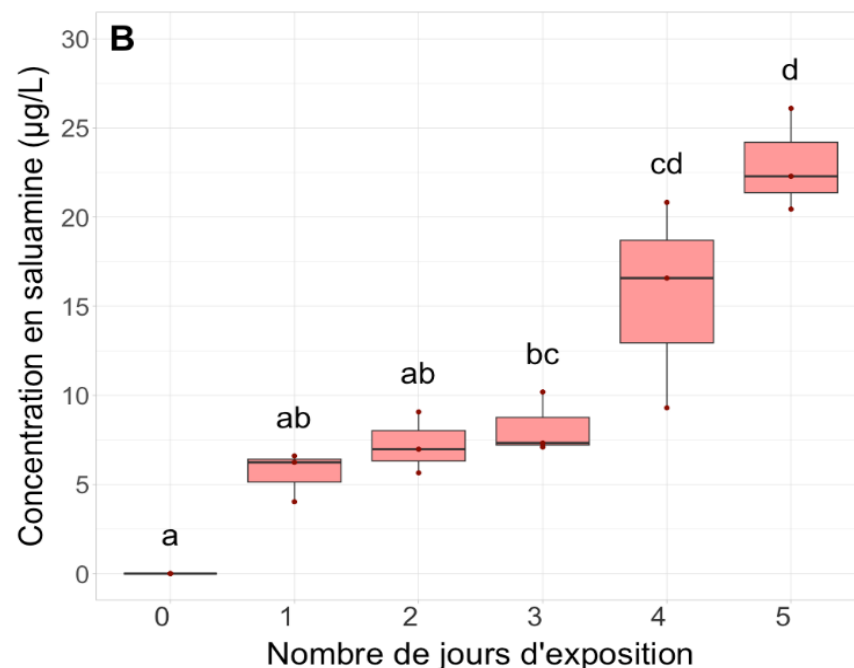
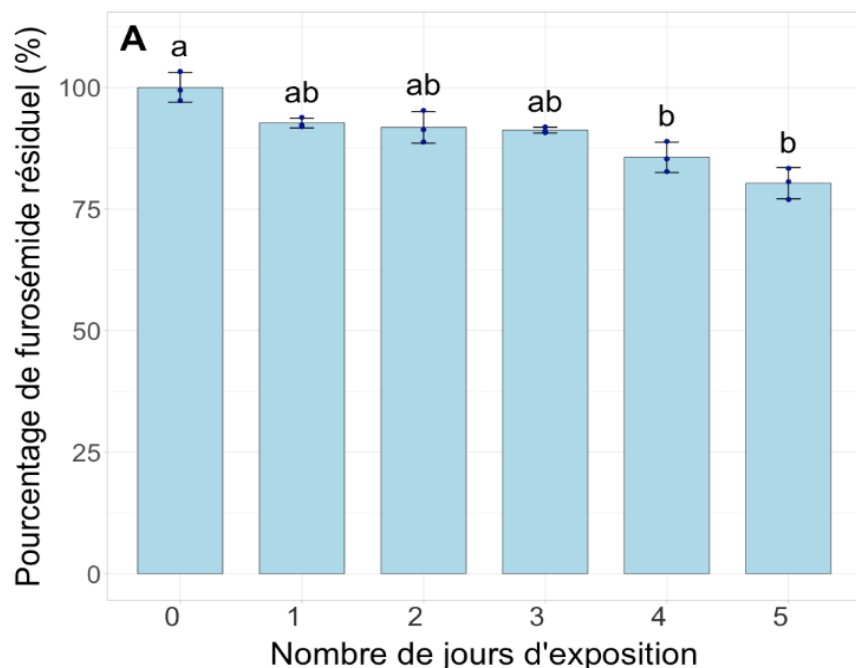
Sandré et al. Chemosphere 2023; Environmental poll. 2024

l'ozonation, l'UV/H₂O₂ et la chloration éliminent le furosémide mais forment des sous-produits



- Stabilité des différents composés

Etude de la dégradation du Furosémide à la lumière – dosage HPLC - UV

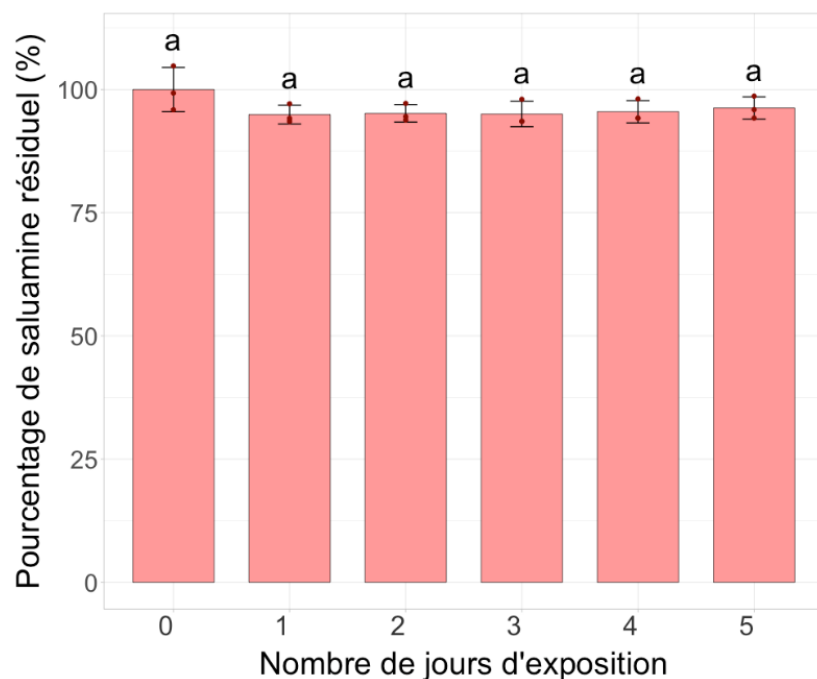


- Diminution significative de la concentration de Furosémide à partir du 4^e jour
- Apparition croissante de saluamine à partir du 3^e jour à partir du Furosémide
- Pas de Pyridinium



- Stabilité des différents composés

Etude de la dégradation de la Saluamine à la lumière – dosage HPLC - UV

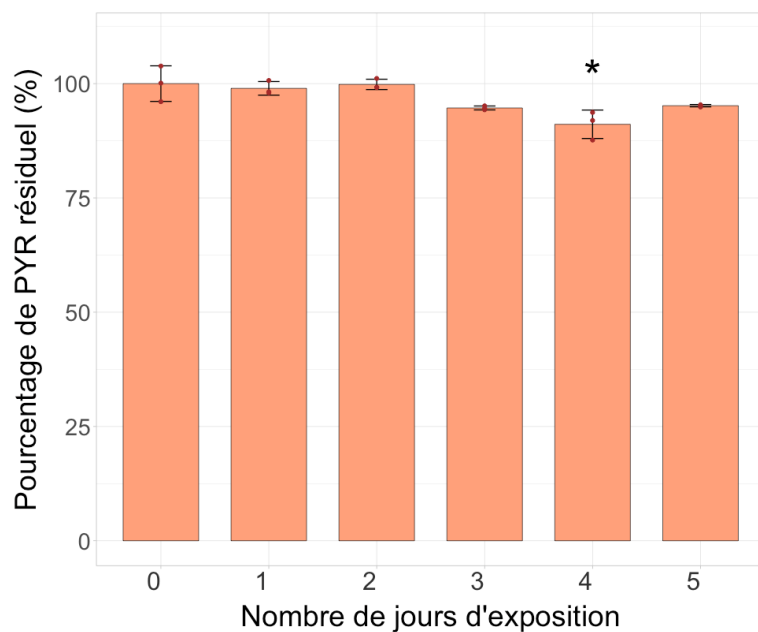


- Stabilité de la concentration de Saluamine sur 5 jours
- Sa formation et sa stabilité dans un système aquatique potentiellement problématiques



- Stabilité des différents composés

Etude de la dégradation du Pyridinium du furosémide à la lumière – dosage HPLC - UV



Conclusion

Renouvellement de milieu tous les 2 jours

- Diminution significative de la concentration du Pyridinium du Furosémide à partir du 4^e jour

Le Furosémide et ses métabolites : PROJET PyPOL - travaux de thèse de F. Sandré (2019-2023)



- Présence du pyridinium et de la saluamine dans le milieu récepteur?



Effluents d'EHPAD

FUR → 58 000 ng/L

PYR → 2 000 ng/L

SAL → 6 500 ng/L



Station de traitement des eaux

Avant traitement

3 000 ng/L

2 500 ng/L

3 250 ng/L

Après traitement

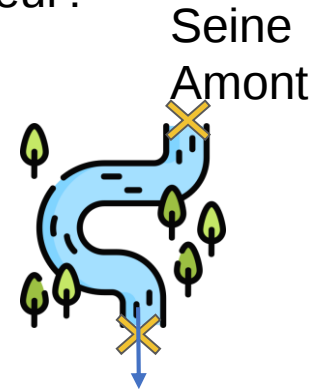
800 ng/L

250 ng/L

500 ng/L



+ quantifié dans la phase solide



Rivière

Avant agglomération

30 ng/L

250 ng/L

70 ng/L

Après agglomération

190 ng/L

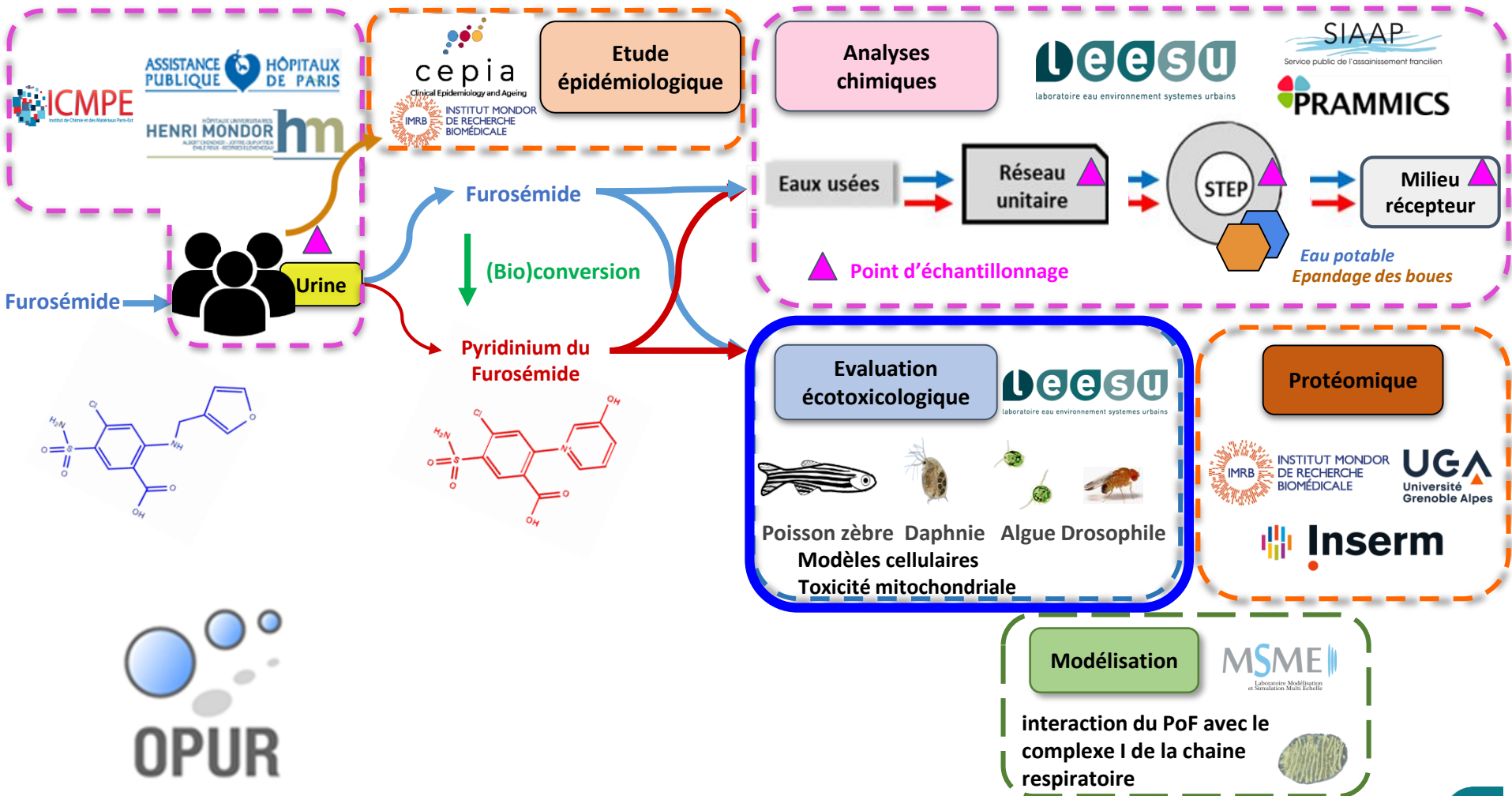
60 ng/L

90 ng/L



Première évidence de la saluamine et du pyridinium du furosémide dans l'environnement

PROJET PyPOL

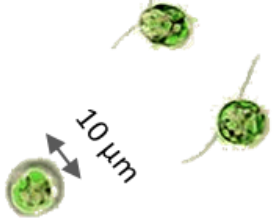




Approche multi-modèle

Algue verte

Chlamydomonas reinhardtii

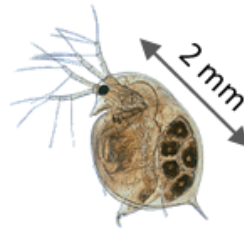


- Producteur primaire

Croissance
Taille
Formation d'agrégats
Mobilité

Daphnie

Daphnia c.

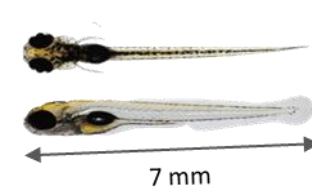


- Organisme filtreur

Toxicité aigüe
Cardiotoxicité
Stress oxydant
Effet de mélanges

Poisson zèbre

Danio rerio



- Prédateur

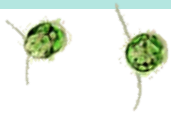
Toxicité aigüe
Cardiotoxicité
Comportement
Stress oxydant
Traits d'histoire de vie

Etude écotoxicologique



Kruskal Wallis : * (p-value<0.05) ** (p-value<0.01) *** (p-value<0.001), kruskal-multiple comparison

n=6 par condition



Algue verte

Chlamydomonas reinhardtii

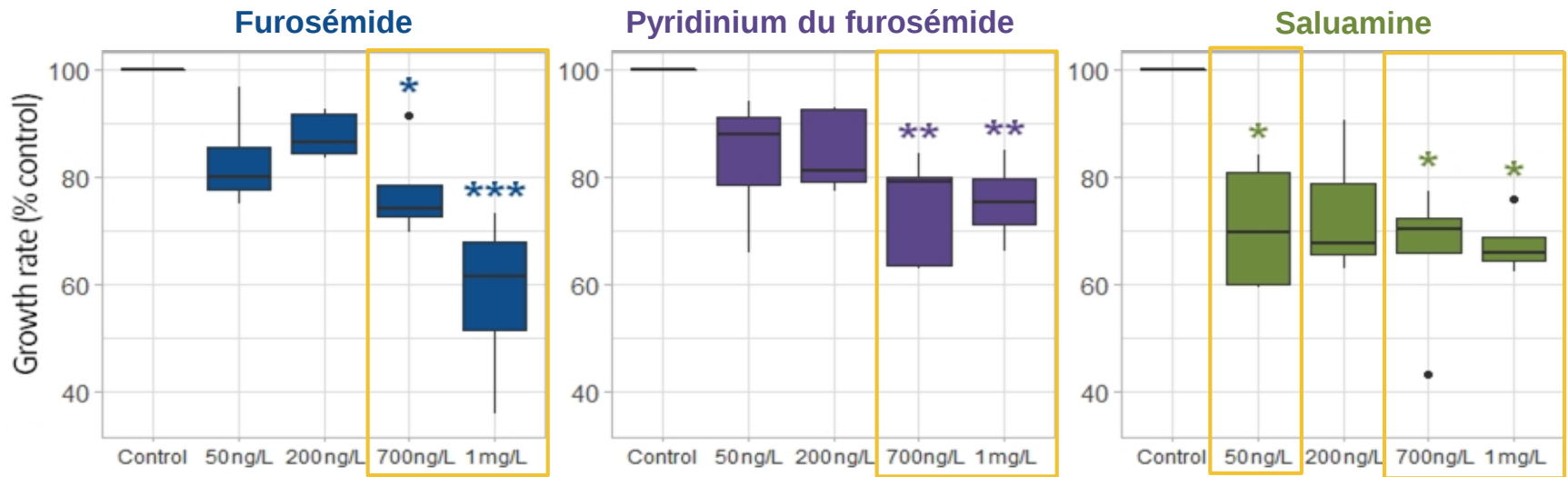


24h 48h 72h 96h 120h

Début de l'expérience à 250 000 cells/mL
21°C, obscurité, milieu TAP



Croissance
Mobilité
Aire



Diminution significative de la croissance à concentrations fortes et environnementales
Impact sur le réseau trophique

Etude écotoxicologique



Poisson zèbre

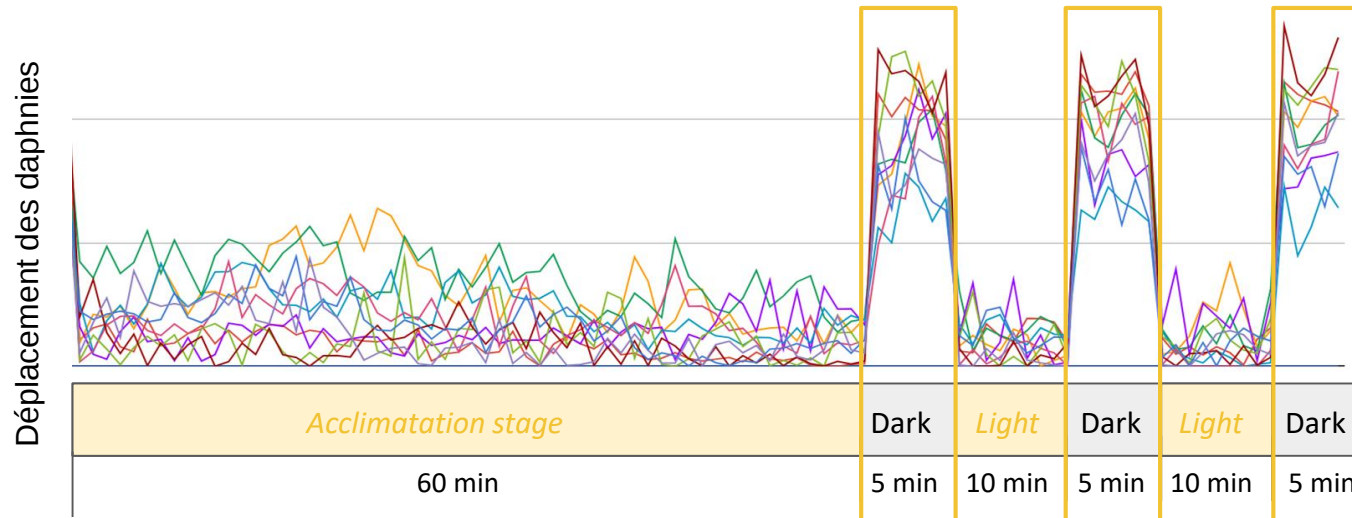
Danio rerio



- ☠ Mortalité
- ♥ Rythme cardiaque
- 🐟 Comportement
- 🔥 O_2 Stress oxydant *DCFDA*

n=16 par condition

Zebrabox : Appareil permettant la quantification de l'activité locomotrice des organismes



ViewPoint
Behavior Technology

PRAMMICS



Sandré et al. 2022

Etude écotoxicologique



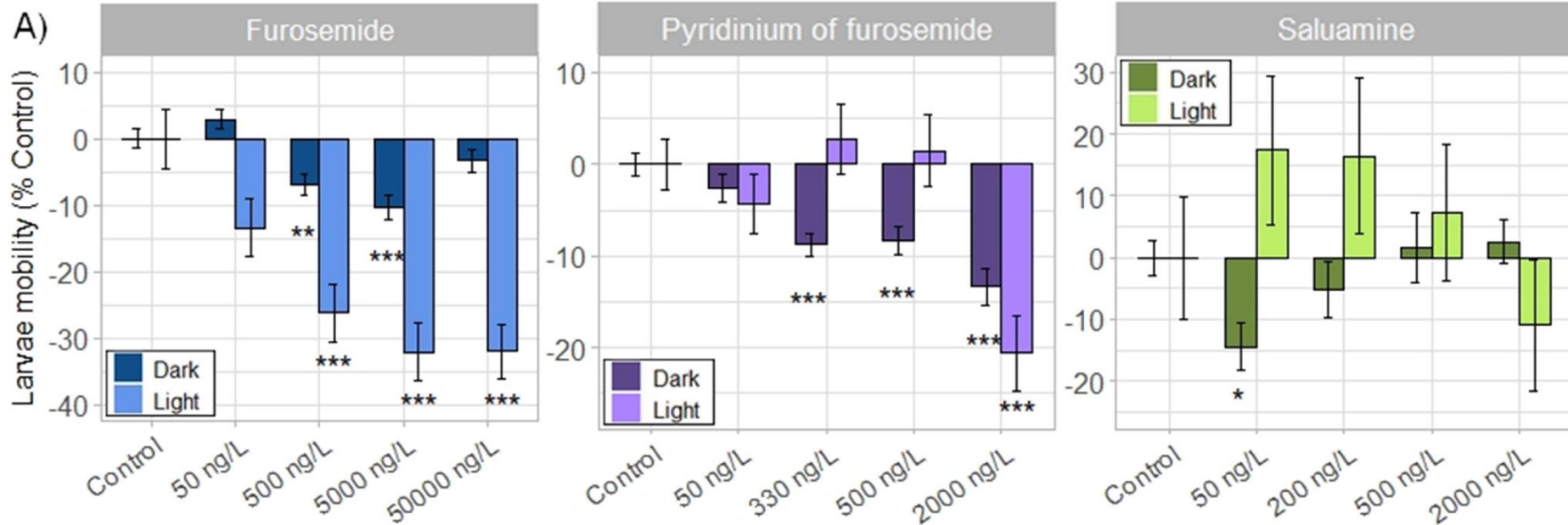
Poisson zèbre

Danio rerio



- ☠ Mortalité
- ♥ Rythme cardiaque
- 🐞 Comportement
- 🧪 Stress oxydant *DCFDA*

n=16 par condition



Diminution significative de la mobilité des larves à concentrations environnementales
Impact sur la survie (vulnérabilité aux prédateurs; alimentation, reproduction)

CONCLUSIONS

- ✓ **Première mise en évidence** de deux métabolites humains du furosémide (pyridinium du furosémide et saluamine) à leurs sources (EHPAD, entrées de STEP) et dans le milieu récepteur (sortie de STEP, rivières) ainsi que dans les sédiments, à des concentrations importantes
- ✓ **Approche multi-modèle pertinente**
- ✓ Impact sur la survie des organismes et potentiellement sur leur fonction écosystémique
- ✓ Nécessité de prendre en compte **les produits de dégradation** pour :
 - * l'évaluation des risques écotoxicologiques
 - * l'évaluation de l'efficacité des STEP
- ✓ **Furosémide désormais dans la liste des molécules suivies par le SIAAP et l'AESN**

TRAVAUX EN COURS & PERSPECTIVES...

- Poursuivre la caractérisation des molécules (toxicité, stabilité, perturbation endocrinienne, bioaccumulation,..)

- Modèles aquatiques, terrestre (drosophile)



- Compréhension des mécanismes impliqués dans la toxicité observée

- Impact sur la santé humaine

- Transfert de la méthode sur d'autres composés

- Prioriser les solutions via la réduction à la source et les traitements en STEP pour l'élimination de ces nouveaux polluants



Santé Environnementale
Santé Animale
Santé Humaine



Articles

- **Sandré, F.**, Huynh, N., Caupos, E., El-Mrabet, L., Partibane, C., Lachaise, I., Pommier, C., Rivard, M., Morin, C., Moilleron, R., Le Roux, J., Garrigue-Antar, L. **2023** Occurrence and fate of an emerging drug pollutant and its by-products during conventional and advanced wastewater treatment: Case study of furosemide. Chemosphere 322, 138212 <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138212>
- **Sandré, F.**, Moilleron, R., Morin, C., Garrigue-Antar, L. **2024** Comprehensive analysis of a widely-used pharmaceutical, furosemide, and its degradation products in aquatic systems: occurrence, fate, and ecotoxicity. Environmental Pollution 348, 123799 <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123799>
- **Sandré, F.**, Grimault, L., Moilleron, R., Garrigue-Antar, L. **2024** Sources, distribution and potential risk of furosemide in the Seine watershed ; Sources, distribution and potential risk of furosemide in the Seine watershed. Techniques Sciences Méthodes <https://doi.org/10.36904/tsm/20241139>
- **Sandré, F.**, Duval, A., Garrigue-Antar, L. **2025** From pharmaceuticals to toxic threats: Unveiling the impact of furosemide and by-products on fish model. Aquatic Toxicology 286, 107455. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2025.107455>

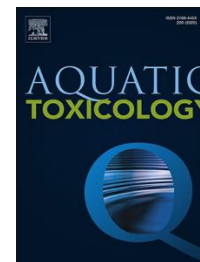
Communications



5 Communications dans des conférences internationales



8 Communications dans des conférences nationales





Articles

- **Sandré, F.**, Huynh, N., Gromaire, M-C., Varrault, G., Morin, C., Moilleron, R., Le Roux, J. and Garrigue-Antar, L. **2022**. Road runoff characterization: ecotoxicological assessment combined with (non-)target screenings of micropollutants for the identification of relevant toxicants in the dissolved phase. Water 14, 511 <https://doi.org/10.3390/w14040511>

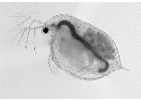
- caractériser les composés toxiques présents dans des Eaux de Ruissellements routiers (ERR) en combinant des approches chimiques, biologiques et écotoxicologiques
 - 2 sites différents: Compans (**fort trafic**) et Rosny sous bois (**trafic faible-modéré**)
 - **Empreintes HRMS spécifiques pour chaque site** d tude reflétant l'intensité de leur trafic respectif.
 - **Plusieurs micropolluants identifiés**, dont la Diphényl Guanidine et le Benzotriazole dans les 2 sites, en **concentration supérieure à Compans**
 - **Effets sub-létaux des ERR**, de la DPG et du BZT seuls, impactant le comportement des larves de poisson zèbre sans causer de mortalité, mais qui pourraient impacter leur survie à moyens termes
 - Effets cocktails non prévisibles
 - **Importance des études multi-approches pour la caractérisation de matrices environnementales complexes**



Luna GRIMAULT (2023-2026) Contrat doctoral ministériel - Dir L Garrigue **R 1.3.3**

Devenir des polluants urbains émergents dans l'environnement : identification de produits de dégradation préoccupants et évaluation écotoxicologique

- Prédiction du potentiel de perturbation endocrinienne chez la daphnie : **docking moléculaire**
- **Approche transcriptomique** chez la daphnie pour caractériser les mécanismes moléculaires de la toxicité (FUR, PYR, SAL)



Nicolas FERNANDEZ (2025-2028) (Contrat doctoral ERASME – UPEC)

Dir L Garrigue, co-enc. T Srikantasamy **R 1.3.3**

Impacts des micropolluants pharmaceutiques sur l'environnement :

caractérisation, évaluation et développement de biomarqueurs écotoxicologiques chez la drosophile

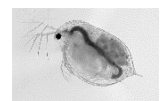
- Etude de l'impact neurotoxique sexe-spécifiques des métabolites du furosémide
- Identification de biomarqueurs de toxicité générale, de perturbation neuromotrice et endocrinienne (approches transcriptomiques)
- Impacts de la contamination d'échantillons de **boues** et **d'effluents de STEP**, (en synergie avec la thèse de R Belleau)



Antoine TOURRET (2024-2027) (½ contrat UPEC – ½ contrat ANR (AOPNANOP) - Dir L Garrigue **R 1.2.3**

Impacts écotoxicologiques des **micro- et nanoplastiques** sur des organismes d'eau douce et évaluation de la toxicité de traitements des nanoplastiques par des procédés d'oxydation avancée

- Suivi de la toxicité de NP au cours de processus d'oxydation avancée (AOP homogènes (fenton, photo-fenton) et hétérogènes (photocatalyse par TiO_2)
- Toxicité des interactions MPs/NPs/co-contaminants d'intérêt émergent retrouvés dans les eaux urbaines à proximité des bords de route



Leesu

Christophe Morin

Fidji Sandré

Régis Moilleron

Julien Le Roux

M.-C. Gromaire

T. Srikanthasamy

Nina Huynh

Lamyae El-Mrabet

Luna Grimault

Antoine Turret

Alienor Duval

Emilie Caupos

Claire Théréal

Chandirane Partibane

Emmanuelle Mebold

Lila Boudahmane

Alfred Nguyen

Thomas Flahou

Marion Florentin

Yael Guttman

Alexis Golven

Bassem Mezdari

Collaborateurs

Sandrine Bourgoïn

Benoît Vallée

Damien Haber

José Courty

Michael Rivard

Céline Laurencé

Isabelle Lachaise

Christophe Pommier

Sonia Decker



Merci de votre attention