

# IMPACT ENVIRONNEMENTAL DU FUROSEMIDE ET DEUX DE SES PRODUITS DE DEGRADATION SUR LA REPRODUCTION DE *DAPHNIA MAGNA* : COMPARAISON DES RESULTATS *IN VIVO* ET *IN SILICO*

Luna GRIMAULT\* (1),  
Laure GARRIGUE-ANTAR (1)

(1) Leesu, Univ Paris Est Creteil, Ecole des Ponts, Creteil, F-94010, France.  
61 avenue du Général de Gaulle,  
94010 Créteil Cedex, France

Contact e-mail :

[luna.grimault@u-pec.fr](mailto:luna.grimault@u-pec.fr)

[laure.garrigue-antar@u-pec.fr](mailto:laure.garrigue-antar@u-pec.fr)

Le furosémide (FUR) est le diurétique de l'anse le plus largement prescrit en Europe depuis les années 1960. Par conséquent, on retrouve largement ce composé dans nos eaux usées. Les stations d'épuration ne permettant pas une élimination totale de nombreuses substances pharmaceutiques présentes dans les eaux usées, une partie du FUR consommé par l'humain est rejetée dans l'environnement. De plus, le FUR est instable et peut se dégrader en une soixantaine de produits différents dont le pyridinium du furosémide (PYR) et la saluamine (SAL). Ces 3 composés ont récemment été quantifiés à des concentrations d'une centaine de ng/L en rivière et à plusieurs milliers de ng/L dans les eaux usées. Peu de données sur l'écotoxicité de ces composés sont disponibles à ce jour. Le FUR, le PYR et la SAL ont récemment montré des effets sublétaux à concentrations environnementales chez *Danio rerio*. Cependant, le potentiel impact de ces composés sur la reproduction d'organismes non-cibles n'a pas encore été explorée à ces concentrations. Des études *in vitro* ont pourtant démontré l'induction d'une activité oestrogénique anormale par le FUR à des concentrations de l'ordre du µg/L.

Une simulation d'amarrage protéique grâce à Endocrine Disruptome a indiqué une potentielle capacité de fixation de nos 3 composés d'intérêt sur des récepteurs androgéniques, thyroïdiens et glucocorticoïdiens humains. Une affinité similaire probable pour ces mêmes récepteurs a été prédite pour deux hormones endogènes clés de *Daphnia magna*, la 20-hydroxyecdysone (20E) et le méthyl farnésate (MF), suggérant des motifs structuraux compatibles avec une fixation spécifique. Réciproquement, si le FUR, le PYR et la SAL peuvent se fixer de la même manière que les hormones endogènes de *D. magna* sur leurs récepteurs, ces composés pourraient interférer avec des processus physiologiques majeurs tels que la reproduction et la croissance chez cette espèce.

Afin de tester cette hypothèse, une étude de reproduction de 15 jours sur deux générations de *D. magna* a été effectuée à 2000 ng/L. Pour compléter les résultats, une deuxième étude sur une seule génération d'individus a été réalisée avec nos composés en mélange à 50 et 2000 ng/L. L'impact du fénoxycarbe, un insecticide décrit comme perturbateur endocrinien chez *D. magna*, a également été testé afin de valider notre essai. Les paramètres suivis ont été la fréquence de ponte, le nombre d'individus émis par ponte, la taille des individus émis, ainsi que la taille des individus adultes à la fin de l'exposition. Dans l'ensemble, le FUR, le PYR et la SAL ont montré peu d'effets sur ces paramètres lors des deux expérimentations menées, contrairement au fénoxycarbe.

En parallèle, des amarrages protéiques ont été effectués grâce à la suite de logiciels AutoDock, afin d'évaluer l'affinité de FUR, PYR et SAL pour les récepteurs hormonaux de *D. magna*, ainsi que celles de leurs ligands naturels, le MF et la 20E. Les résultats préliminaires montrent que ces deux hormones se lient à leurs récepteurs avec des affinités conformes à celles décrites dans la littérature. Des travaux complémentaires sont en cours pour déterminer celles de FUR, PYR et SAL pour les deux récepteurs de *D. magna*, afin d'expliquer les résultats expérimentaux.

## Mots clés

Médicaments ; produits de dégradation ; perturbation endocrinienne ; amarrage protéique ; daphnie

## Remerciements

Ces travaux sont soutenus par le programme OPUR 6 (2024-2029) piloté par le Leesu - L.G bénéficie d'une bourse de thèse ministérielle

## Références

- 1- Sandré, F *et al.*, (2024). Comprehensive analysis of a widely used pharmaceutical, furosemide, and its degradation products in aquatic systems: Occurrence, fate, and ecotoxicity. *Environmental Pollution*, 123799. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123799>
- 2- Sandré F, (2023). Thèse de doctorat, Université Paris-Est Créteil. HAL. <https://hal.u-pec.fr/tel-04345316v1>
- 3- Jeong, T. Y., & Simpson, M. J. (2020). Reproduction stage specific dysregulation of *Daphnia magna* metabolites as an early indicator of reproductive endocrine disruption. *Water Research*, 184, 116107. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116107>
- 4- Kolkse *et al.*, (2014). Endocrine Disruptome—An Open Source Prediction Tool for Assessing Endocrine Disruption Potential through Nuclear Receptor Binding. *J. Chem. Inf. Model*, 54(4), 1254–1267. <https://doi.org/10.1021/ci400649p>