



HAL
open science

Toxicité des champignons du genre *Gyromitra* et effets sur la santé humaine

Juliette Havasi

► **To cite this version:**

Juliette Havasi. Toxicité des champignons du genre *Gyromitra* et effets sur la santé humaine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04388608

HAL Id: dumas-04388608

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04388608v1>

Submitted on 11 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

**TOXICITÉ DES CHAMPIGNONS DU GENRE *GYROMITRA* ET EFFETS
SUR LA SANTÉ HUMAINE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : OFFICINE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 18/12/2023

Par Mme Juliette HAVASI

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Dr Serge KRIVOBOK

Membres :

M. le Dr Bello MOUHAMADOU (directeur de thèse)

Mme le Dr Marie-Noëlle BINET

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÎT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Émérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Je souhaite remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse qui est le résultat d'un long travail.

Premièrement, je remercie chaleureusement M. Krivobok, et Mme Binet, d'avoir accepté d'évaluer mon travail et de faire partie de ce jury.

Je tiens également à remercier plus que tout mon Maître de thèse, M. Mouhamadou d'avoir accepté de m'accompagner et de me guider dans l'élaboration de cette thèse. Votre bienveillance et vos conseils avisés ont su guider mes efforts.

Je remercie ensuite ma famille et surtout mes parents pour m'avoir toujours soutenue, de m'avoir encouragée et de m'avoir donné les moyens d'aboutir ce beau projet qui me tenait tant à cœur.

Je remercie également mes amies d'avoir été à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments. Vous êtes des personnes formidables et je suis plus que très heureuse que vous fassiez partie à présent de ma vie d'adulte.

Et enfin, à Michaël, merci pour ta patience et ton réconfort au quotidien.

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	6
Liste des figures	8
Liste des abréviations	10
Introduction	11
I. Présentation du genre <i>Gyromitra</i>	12
A. Place du champignon dans le vivant	12
1. <i>Caractéristiques du règne fongique</i>	12
2. <i>Phylogénie des champignons</i>	14
B. Position taxonomique du genre <i>Gyromitra</i>	15
1. <i>Caractéristiques morphologiques des espèces du genre <i>Gyromitra</i></i>	16
2. <i>Espèces principalement retrouvées en France</i>	17
3. <i>Espèces de <i>Gyromitra</i> moins fréquentes en France</i>	19
II. Toxicité des gyromitres	21
A. De leur consommation à nos jours.....	21
B. Molécules impliquées dans la toxicité des <i>Gyromitra</i>	23
C. Mécanismes de toxicité et actions toxiques des métabolites issus de l'hydrolyse de la gyromitrine	25
1. <i>Perturbation du métabolisme de la vitamine B6</i>	25
2. <i>Hépatotoxicité : stress oxydatifs et effets cancérogènes</i>	27
3. <i>Inhibition de la diamine oxydase intestinale</i>	29
4. <i>Hémolyse</i>	30
D. Symptômes	31
E. Prise en charge des intoxications	32
F. Variabilité individuelle des effets des toxines gyromitriennes	33
1. <i>Variabilité liée au champignon</i>	33

2.	<i>Variabilité liée à l'individu</i>	33
3.	<i>Variabilité liée à la préparation du champignon</i>	35
G.	Circonstances d'intoxication.....	36
III.	Implication potentielle dans la maladie de Charcot	38
A.	La maladie de Charcot et ses mécanismes	38
B.	Cas « hot spot » de SLA.....	39
1.	<i>Cas de SLA en Haute-Savoie et en Isère</i>	39
2.	<i>Cas de SLA sur l'île de Guam</i>	41
3.	<i>Cas de SLA autour de l'étang de Thau</i>	48
C.	Potentielle implication des gyromitres dans la maladie de Charcot.....	49
IV.	Conclusion	50
V.	Annexes	52
A.	Annexe 1 : Liste des différentes espèces de gyromitre recensées	52
B.	Annexe 2 : Cartes de répartition des principales espèces de gyromitre.....	54
VI.	Bibliographie	56
	Serment de Galien	63

Liste des figures

Figure 1 - Phylogénie des champignons.....	14
Figure 2 - Exemple de fructification retrouvées dans le sous-phylum des Pezizomycotina....	15
Figure 3 - Représentation tronquée de la phylogénie des Pezizomycètes.....	16
Figure 4 - <i>Gyromitra esculenta</i>	17
Figure 5 - <i>Gyromitra gigas</i>	18
Figure 6 - <i>Gyromitra infula</i>	19
Figure 7 - <i>Gyromitra grandis</i>	20
Figure 8 - <i>Gyromitra brunnea</i>	20
Figure 9 - Les hydrazines retrouvées chez <i>G. esculenta</i> à l'état frais.....	23
Figure 10 - Hydrolyse de la gyromitrine en MFH puis en MMH.....	24
Figure 11 - Réaction d'une cétone avec une hydrazine qui forme une hydrazone.....	25
Figure 12 - Métabolisme de la vitamine B6.....	26
Figure 13 - Cycle du GABA.....	26
Figure 14 - Formation des radicaux libres à partir de la MFH.....	27
Figure 15 - Voies métaboliques possibles de la MFH.....	28
Figure 16 - Métabolisation de l'histamine par la DAO.....	29
Figure 17 - Métabolisme de la gyromitrine.....	30
Figure 18 - Chronologie de l'intoxication à <i>G.esculenta</i>	32
Figure 19 - Conséquences d'un déficit en G6PD.....	34
Figure 20 - Comparatif de <i>M. esculenta</i> et <i>G. esculenta</i>	36
Figure 21 - <i>Cudonia circinans</i>	37
Figure 22 - <i>Helvella crispa</i>	37
Figure 23 - <i>Leotia lubrica</i>	37
Figure 24 - <i>Helvella lacunosa</i>	37
Figure 25 - <i>Spathularia flavida</i>	37
Figure 26 - <i>Verpa bohemica</i> , <i>Morchella spp</i> et <i>Gyromitra gigas</i>	40
Figure 27 - Carte représentant l'île de Guam.....	41
Figure 28 - Cycasine.....	42
Figure 29 - <i>Cycas micronesica</i>	42

Figure 30 - Renard volant des Mariannes, <i>Pteropus mariannus</i>	42
Figure 31 - BMAA.....	43
Figure 32 - Bioaccumulation de la BMAA à Guam	43
Figure 33 - Similarité structurale entre la BMAA et l'alanine	45
Figure 34 - Équilibre des anti-oxydants dans les astrocytes	46
Figure 35 - Cycasine.....	46
Figure 36 - Méthylazoxyméthanol	46
Figure 37 - Réactions enzymatiques et spontanées de la cycasine et du MAM.....	47
Figure 38 - Evolution de l'incidence de la SLA.....	48

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : alanines aminotransférases

ASAT : aspartate aminotransférase

BMAA : β -*N*-méthylamino-L-alanine

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GSH : forme réduite du glutathion

MAM : méthylazoxyméthanol

MFH : *N*-methyl-*N*-formylhydrazine

MMH : monométhylhydrazine

PLP : pyridoxal-5-phosphate

SLA : sclérose latérale amyotrophique

Introduction

L'objectif principal de cette thèse est de réaliser une analyse approfondie des champignons du genre *Gyromitra*, en mettant l'accent sur l'étude de leur toxicité.

Les gyromitres sont des champignons qui appartiennent au Phylum des Ascomycota et à la classe des Pezizomycètes. Certaines espèces contiennent de la gyromitrine et sont à l'origine du syndrome gyromitrien pouvant entraîner le décès des patients. Les symptômes sont variés : les troubles digestifs se déclarent dans les 6 à 12 heures et peuvent être suivis par des troubles neurologiques tels que des convulsions accompagnées d'une grande fatigue, mais aussi par des troubles hépatiques liés à la destruction des cellules hépatiques. Le taux de mortalité est d'environ 10 % (Michelot et Toth, 1991).

Dernièrement, des investigations menées dans un « hot spot » de maladie de Charcot ou sclérose latérale amyotrophique (SLA) en Haute-Savoie ont montré que les habitants atteints de cette maladie avaient consommé des *Gyromitra gigas*. Les analyses de tous les autres facteurs environnementaux et d'exposition à des toxines entre les malades et les habitants ne présentant pas la maladie n'ont montré aucune différence significative suggérant probablement l'implication des gyromitres dans cette maladie (Lagrange et al., 2021).

Dans cette thèse nous avons dans un premier temps replacer les gyromitres dans le règne fongique puis décrit leurs caractéristiques morphologiques. Dans un second temps nous avons décrit les différentes toxines contenues dans les gyromitres, leurs mécanismes de toxicité et leurs effets sur la santé. Dans un dernier temps, nous avons cherché à comprendre les circonstances spécifiques et les mécanismes de toxicité sous-jacents pouvant être liés à l'implication des gyromitres dans les cas de SLA. Pour cela nous nous sommes basés sur des études faites dans d'autres « hot spot » de SLA.

En explorant les mécanismes impliqués dans la toxicité des gyromitres, nous aspirons à contribuer à la compréhension approfondie de ces mécanismes nécessaire à la sécurité alimentaire et la santé publique, tout en soulignant l'importance cruciale du rôle du pharmacien en tant que conseiller mycologique.

I. Présentation du genre *Gyromitra*

A. Place du champignon dans le vivant

Le vivant dans son ensemble est classifié en différentes catégories afin de distinguer les espèces et de les regrouper. Cette classification, autrefois basée sur des critères morphologiques, a évolué. Depuis le milieu du XXe siècle, elle se base également sur d'autres critères tels que le critère moléculaire. Actuellement, il n'existe pas une seule mais plusieurs classifications pour lesquelles les réorganisations sont fréquentes et dictées par les nouvelles découvertes et les avancées des techniques moléculaires.

Afin de placer les champignons dans le vivant, nous nous sommes basés sur la classification la plus récente publiée, celle de Rugguiero et al. (2015) qui classe le vivant en deux domaines (Prokaryota et Eukaryota) et sept règnes : Archaeobacteria, EuBacteria, Protozoa, Chromista, Fungi, Plantae, Animalia).

1. Caractéristiques du règne fongique

Le règne fongique (Fungi) est l'un des règnes le plus diversifié. Il est composé d'environ 156 000 espèces décrites à ce jour selon Kirk (2023), mais il est estimé qu'en réalité plus d'1,5 M d'espèces composent ce règne (Blackwell, 2011).

Malgré cette grande diversité taxonomique, le règne fongique est composé d'espèces possédant des caractéristiques communes.

Ce sont des organismes dont l'appareil végétatif ou thalle, ne porte pas de cellules différenciées. On distingue deux types de thalle. Le thalle unicellulaire caractéristique des champignons qu'on nomme communément levures et le thalle filamenteux qui constitue l'appareil végétatif de la plupart des espèces fongiques. Les filaments constituant les thalles filamenteux sont capables de se ramifier, de s'entrecroiser pour former des structures macroscopiques visibles à l'œil nu comme le mycélium ou des structures impliquées dans la

dissémination de l'espèce (carpophage) ou dans l'exploration et l'acquisition des nutriments (sclérotés, pseudorhizes).

Les champignons sont des organismes dont les cellules sont protégées par une paroi contenant de la chitine (polymère de N acétyl glucosamines) et des β -glucanes (polymère des résidus osidiques).

Ce sont tous des organismes hétérotrophes pour le carbone, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas capables de synthétiser eux-mêmes la matière organique. Ils sont donc obligés d'utiliser le carbone contenu dans des molécules organiques comme les hydrates de carbone ou glucides. Il mène une vie hétérotrophe et sont soit saprophytes, soit parasites, soit symbiotes en association avec une plante ou une algue soit endophytes dans les tissus végétaux.

Les champignons sont capables de se reproduire grâce à deux modes distincts : la reproduction asexuée et la reproduction sexuée.

La reproduction asexuée est la forme de reproduction majoritaire. Elle se fait par des mitoses et produit des spores asexuées génétiquement identiques entre elles et à la cellule mère. Elle se fait en général lorsque les conditions sont favorables au développement fongique.

Dans la nature, lorsque que les conditions du développement fongique sont défavorables par exemple en cas de stress abiotiques liés au changement des conditions physico-chimiques environnementales, la reproduction sexuée se met en place. Elle consiste à la fusion des gamétocystes ou des thalles génétiquement différents au sein d'une espèce. Cette fusion se fait en deux étapes : la plasmogamie (fusion des cytoplasmes) et la caryogamie (fusion des noyaux). A l'issue de la caryogamie, le zygote obtenu subit une méiose pour générer des spores sexuées à l'origine des nouveaux individus à l'intérieur de l'espèce.

2. Phylogénie des champignons

Selon les études de Hibbet et al., (2007), les champignons sont classés en sept phyla (Figure 1) : Microsporidia, Chytridiomycota, Blastocladiomycota, Neocallimastigomycota, Glomeromycota, Ascomycota et Basidiomycota. Les taxons classiquement placés dans le phylum des Zygomycota sont maintenant répartis en plusieurs sous phyla notamment les sous phyla Mucoromycotina, Entomophthoromycotina, Kickxellomycotina et Zoopagomycotina.

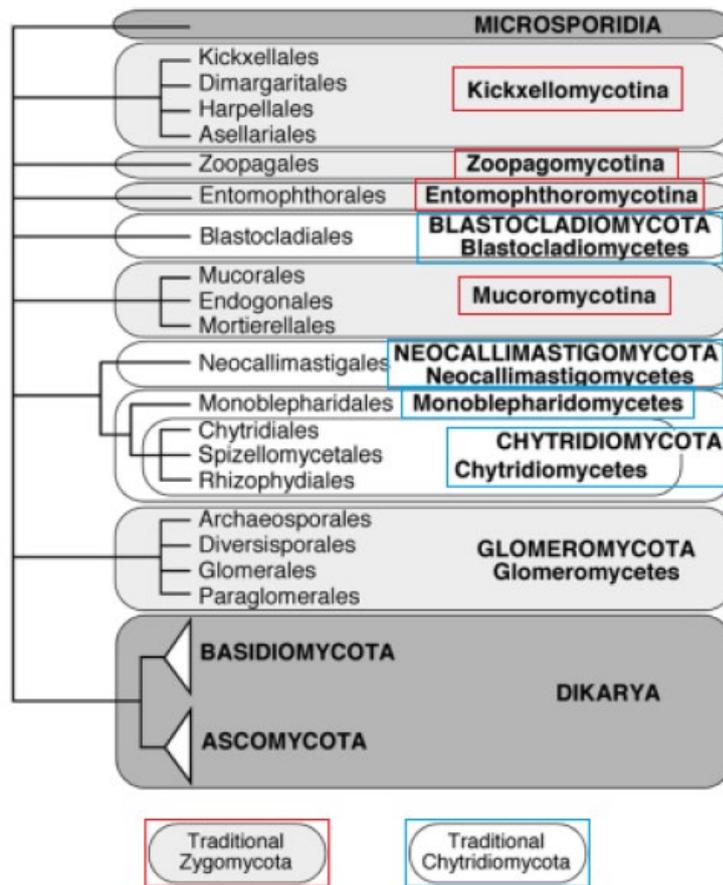


Figure 1 - Phylogénie des champignons (Pierrot et Vessiller, 2017)

B. Position taxonomique du genre *Gyromitra*

Le genre *Gyromitra* appartient au phylum des Ascomycota. Ce phylum est le plus important en nombre d'espèces. Il est constitué de 98 335 espèces décrites réparties en 3 sous phyla ; Taphrinomycotina, Saccharomycotina et Pezizomycotina (Eriksson et Winka, 1997).

Le sous-phylum des *Pezizomycotina* comporte des champignons qui, lors de leur reproduction sexuée produisent des ascospores contenues dans des asques qui sont-elles même protégées par des fructifications macroscopiques ou microscopiques selon les espèces (Figure 2).

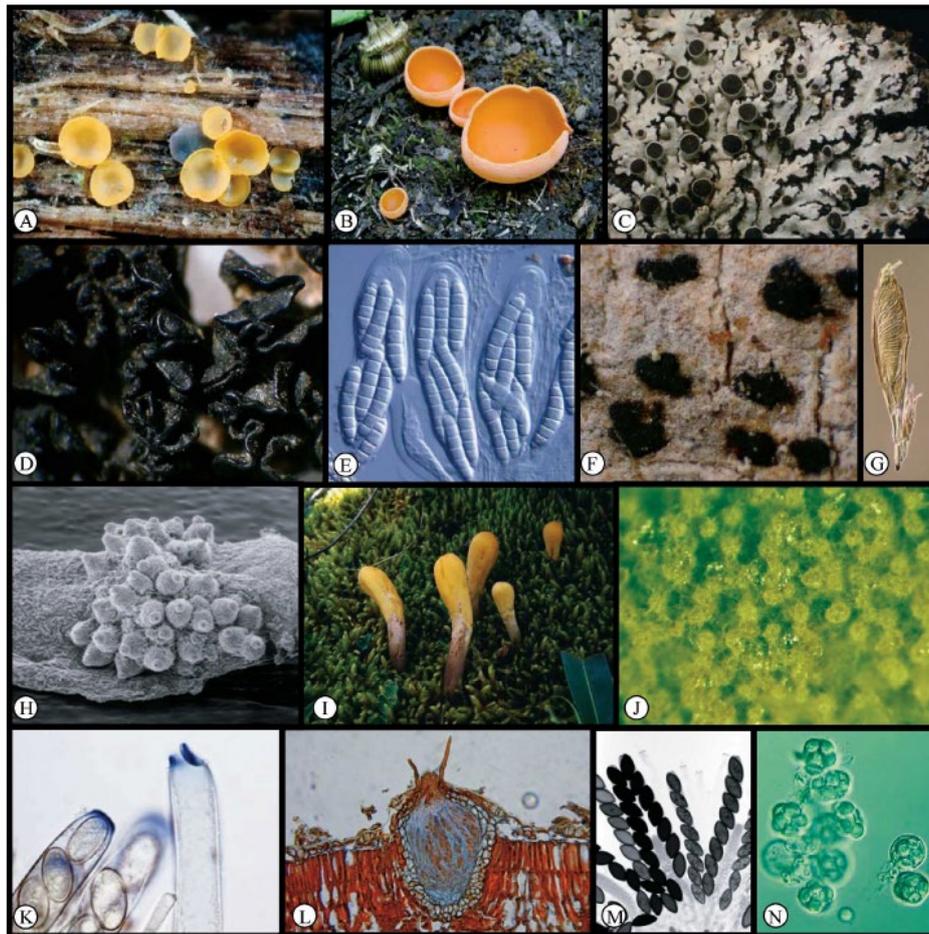


Figure 2 - Exemple de fructification retrouvées dans le sous-phylum des Pezizomycotina (Spatafora et al., 2006). Les fructifications représentées par des lettres A, B, C, D et I sont macroscopiques et les autres sont microscopiques

Ce sous-phylum est reparti en 10 classes (Spatafora et al., 2006) parmi lesquelles on trouve la classe de Pezizomycètes. Cette classe regroupe les *Ascomycota* possédant des fructifications macroscopiques ou apothécies. C'est dans cette classe qu'on trouve les champignons du genre *Gyromitra* (Figure 3).

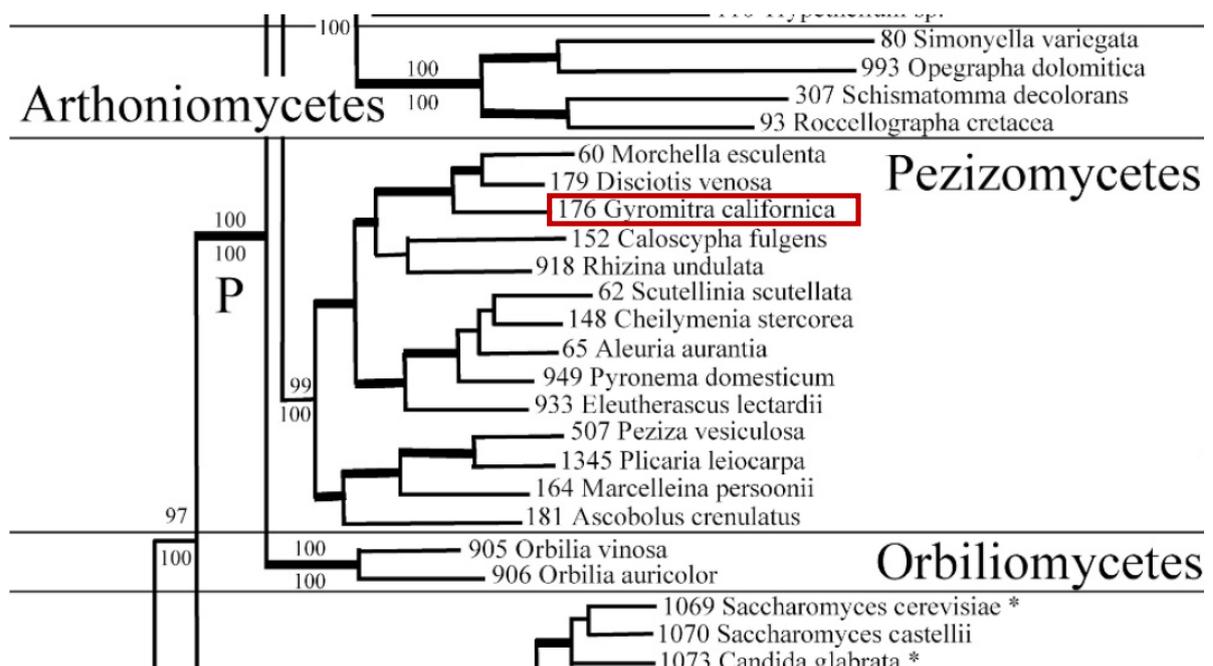


Figure 3 - Représentation tronquée de la phylogénie des Pezizomycètes (adapté de Spatafora et al., 2006)

1. Caractéristiques morphologiques des espèces du genre *Gyromitra*

Le genre *Gyromitra* regroupe 48 espèces décrites (Ruggiero et al., 2015). Elles ont des caractéristiques morphologiques communes.

Sur le plan macroscopique, elles ont un chapeau qui a une forme irrégulière, en forme de cervelle. La surface externe du chapeau ou l'hyménium est généralement froissé avec des plis et des rainures plus ou moins profondes. La couleur du chapeau varie selon l'espèce, mais généralement les teintes vont du brun jaunâtre au brun rougeâtre. Le pied est creux, court le plus souvent, de couleur pâle et parfois il est inexistant (chez certains individus).

Au niveau microscopique, les ascospores sont de couleur brune, en forme d'ellipse ou allongés, avec une surface lisse. Leur taille varie généralement entre 15 et 25 micromètres de longueur.

2. Espèces principalement retrouvées en France

En annexe (Annexe 1 : Liste des différentes espèces de gyromitre recensées) se trouve la liste de toutes les espèces recensées dans le Catalogue of Life <https://www.catalogueoflife.org/data/taxon/4S5J>.

Trois espèces de *Gyromitra* sont principalement retrouvées en France ; *Gyromitra esculenta*, *Gyromitra gigas* et *Gyromitra infula*.

Gyromitra esculenta

C'est l'espèce la plus connue, aussi appelée fausse morille (en raison de sa ressemblance avec la morille *Morchella esculenta*) ou gyromitre comestible ou encore cervelot en fonction des régions. Elle a été décrite la première fois par Persoon (1849).

Elle possède un chapeau avec des lobes cérébriformes (Figure 4), d'une couleur variant d'un brun ochracé à des teintes plus sombres. Le pied, blanc ou pâle et parfois plissé est présent bien que peu visible.

Les plus gros spécimens peuvent atteindre plus de 10 cm de hauteur mais la majorité d'entre eux ont un chapeau mesurant entre 2 et 6 cm et un pied de 3 à 6 cm.



Figure 4 - *Gyromitra esculenta* (photo : Didier Borgarino)

On la retrouve au printemps, dans les forêts de conifères, sur sol peu calcaire. Elle a une odeur agréable et une saveur douce.

Les spores émises sont ellipsoïdes et mesurent entre 20 et 27 μm de long pour 9 à 12,5 μm de large. L'aspect est lisse et elles sont incolores.

Gyromitra esculenta est retrouvée en France, dans toute l'Europe, notamment dans les pays scandinaves, en Amérique du nord, entre les États-Unis et le Canada, au Japon et dans le sud de l'Australie. On peut aussi la retrouver plus ponctuellement en Afrique ou en Amérique centrale (Annexe 2.1).

***Gyromitra gigas* ou fausse morille géante**

Gyromitra gigas, Quelet (1873) (Figure 5) a un chapeau cérébriforme, sans lobes distincts, de couleur ochracée à fauve roux. Le pied est souvent difforme et épais, de couleur pâle.

G. gigas pousse d'avril à juin, en montagne sous feuillus.

Sa taille est variable : le chapeau mesure de 4 à 11 cm et le pied mesure de 4 à 6 cm.



Figure 5 - *Gyromitra gigas* (photo : Didier Borgarino)

Les spores du *G. gigas* sont brunes. Elles ont une forme ellipsoïdale ou légèrement allongée en poire. La surface des spores est lisse sans ornementation particulière. La taille des spores est de 27 à 32 μm de longueur et 12 à 13 μm de largeur.

La fausse morille géante, est répandue dans les régions tempérées de l'hémisphère nord, incluant l'Europe, l'Asie et l'Amérique du Nord. On le trouve notamment en France, en Allemagne, en Suède, et dans d'autres pays d'Europe. En Asie, elle est présente en Sibérie, en Russie, au Japon et en Chine. En Amérique du Nord, elle est présente dans certaines parties des États-Unis et du Canada (Annexe 2.2).

***Gyromitra infula* ou gyromitre en turban**

Son chapeau, en turban possédant 3 ou 4 cornes, est de couleur brunâtre à brun rougeâtre ou orangé. Il mesure entre 2 à 10 cm de longueur. Son pied est généralement concolore et mesure entre 2 et 8 cm de long et entre 2 à 3 cm de diamètre (Figure 6).



Figure 6 - *Gyromitra infula* (photo : Didier Borgarino)

On la retrouve dans les forêts de feuillus et de conifères de juillet à octobre.

Les spores sont lisses et de forme elliptique avec des sommets arrondis. Elles mesurent de 19 à 24 μm de long et 7 à 10 μm .

La répartition géographique de *G. infula* est très semblable à celle de *G. esculenta* c'est-à-dire majoritairement en France, en Europe et en Amérique du Nord (Annexe 2.3)

3. Espèces de *Gyromitra* moins fréquentes en France

Deux autres espèces de *Gyromitra*, *Gyromitra grandis* et *Gyromitra brunnea*, moins fréquentes sont bien connues pour leur toxicité.

***Gyromitra grandis*, Cumino (1806)**

Le chapeau est de couleur brune, de brun roux à brun chocolat, formé de deux lobes irréguliers et bosselés. Le pied est trapu, blanchâtre puis gris-brun (Figure 7).

Les spores sont ellipsoïdes à surface verruqueuse d'une taille d'environ 27 à 31 μm \times 12 à 13,5 μm .

G. grandis pousse dans les forêts de feuillus, de hêtres particulièrement ou dans les forêts mixtes, de mars à mai. Son aire de répartition géographique semble être limitée à l'Europe (République Tchèque, Allemagne, Hongrie, Suède, Danemark, Norvège, France, Italie).



Figure 7 - *Gyromitra grandis*

***Gyromitra brunnea*, Underw. (1894)**

Cette espèce possède des caractéristiques macroscopiques similaires à celles de *G. grandis* (Figure 8).



Figure 8 - *Gyromitra brunnea*

Au niveau microscopique, les spores ont une longueur légèrement inférieure à celles de *G. grandis* et présentent des apicules peu proéminents ne dépassant pas 1,5 μm . Sa répartition géographique est différente de celle de *G. grandis* puisque qu'elle est retrouvée aux États-Unis et au Canada.

Les autres espèces du genre *Gyromitra* (Annexe 1) ne seront pas décrites dans cette thèse car elles sont rares en France et il existe peu de données disponibles sur leur toxicité.

II. Toxicité des gyromitres

Les champignons appartenant au genre *Gyromitra* sont des champignons toxiques car ils contiennent une toxine nommée gyromitrine. Cette toxine a été détectée dans plusieurs espèces du genre notamment celles fréquentes en France, *G. esculenta*, *G. gigas* et *G. infula* mais aussi dans *G. grandis* et *G. brunnea*. Pour d'autres espèces la présence de gyromitrine est fortement suspectée, mais pas encore prouvée. Par précaution, il est recommandé de ne consommer aucune des espèces du genre *Gyromitra*.

A. De leur consommation à nos jours

En France, la possession en vue de la vente, la mise en vente ou la vente des gyromitres fausses morilles (*Gyromitra esculenta*) est interdite par le décret n°91-1039 du 7 octobre 1991 publié au journal officiel le 11 octobre 1991. Avant cette interdiction, la fausse morille était vendue et consommée fraîche ou en conserve par une large partie de la population. Cette interdiction fait suite à un avis du CSHPF (Conseil supérieur d'hygiène publique de France, remplacé depuis 2004 par le Haut Comité de Santé publique) qui conclue que les gyromitres peuvent contenir des substances considérées comme potentiellement cancérigènes qui rendent leur consommation dangereuse pour la santé.

Depuis sa première description en 1808 par Paulet, la gyromitre fausse morille est considérée comme comestible, ainsi que les autres espèces telles que *Gyromitra gigas*. Au cours du temps, des doutes sont émis concernant leur comestibilité. Dès 1793, Paulet rapportait des intoxications. Entre 1880 et 1890, en Allemagne, plus de 50 intoxications sont signalées dont plus d'une dizaine mortelle (Azema et Flahaut, 1967). Ponctuellement, des cas d'intoxications sont aussi apparus dans la première moitié du vingtième siècle en Amérique du Nord.

De 1953 à 1962, dans la Voïvodie (province de Pologne), Grzymala a recensé 138 intoxications à *G. esculenta*, mortelles dans 11,1% des cas. Ce qui place cette espèce devant l'amanite

phalloïde en nombre d'intoxications bien que cette dernière reste la plus toxique avec une mortalité de 74% (Brachet, 1990).

En France, des cas sont aussi documentés. Par exemple, en Normandie, une poussée importante de *Gyromitra esculenta* a entraîné 17 cas d'intoxications en avril 1960 (Azema et Flahaut, 1967).

Dans le bulletin de la société Française de mycologie de janvier 1987, Didier Michelot cite une autre recherche de Grzymala (1965) qui signalait que *Gyromitra esculenta* était à l'origine de 62% des intoxications chez les personnes en ayant consommé avec 4% de mortalité.

La toxicité potentielle de cette espèce est alors très fortement suspectée sans pour autant que le mécanisme de toxicité n'ait été clairement établi. Parmi les principaux suspects, l'implication de l'acide helvétique dans la toxicité ou l'anaphylaxie étaient suggérées (Böhm et Külz, 1885).

Bien qu'évidente, la toxicité des gyromitres est encore de nos jours remise en cause car il existe une grande variabilité interindividuelle des effets suite à leur consommation (Andary et al., 1985).

Dans son ouvrage « Champignons de France et d'Europe occidentale » Bon (2004) écrit, à propos de *Gyromitra esculenta* « Comestible, souvent commercialisé malgré les accidents mortels aléatoires, normalement dus à une mauvaise cuisson ou si l'on n'a pas rejeté l'eau de première cuisson ; les champignons séchés et les conserves semblent jusqu'à nouvel ordre anodins. »

En Finlande, L'Agence nationale de l'alimentation considère que *Gyromitra esculenta* est propre à la consommation après un trempage soigneux, la vente est autorisée avec les avertissements nécessaires. C'est un met qui fait partie de certaines spécialités culinaires. Elles sont aussi consommées en Suède où la vente y est interdite et la consommation, même après une double cuisson, n'est plus recommandée. Cependant certains locaux, comme en France, continuent d'en consommer régulièrement.

B. Molécules impliquées dans la toxicité des *Gyromitra*

La toxine mise en cause dans la toxicité des gyromitres est la gyromitrine. Elle a été isolée par Hedenmalm et Wärnmark (1954). Par la suite les travaux effectués par List et Luft (1968) ont permis de mieux comprendre cette molécule ainsi que sa métabolisation et ses effets sur les consommateurs.

La gyromitrine ou N-méthyl-N-formylhydrazone de l'acétaldéhyde (Figure 9) est la principale toxine retrouvée dans les champignons frais en quantité allant de 1200 à 1600 mg/kg (List et Luft, 1968). Huit autres hydrazones (Figure 9) considérées comme des homologues de la gyromitrine ont été mises en évidence chez *G. esculenta* à l'état frais mais en quantité moindre (12% de la quantité des toxines). Elles diffèrent par la nature de leur groupement carboxylé. (Pyysalo, 1975 ; Arshadi et al., 2006).

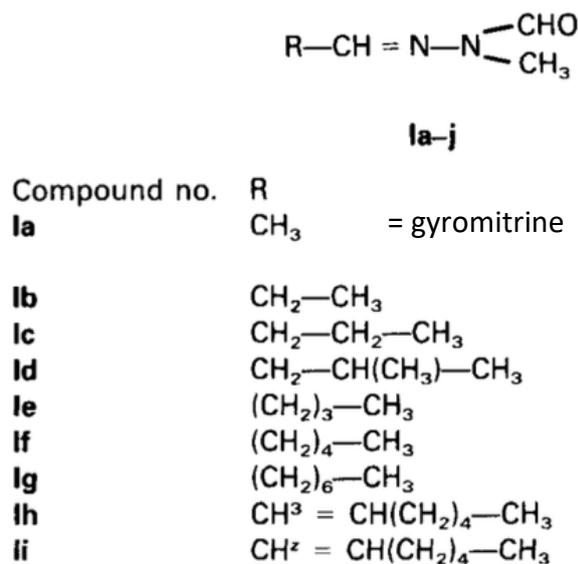


Figure 9 - Les hydrazines retrouvées chez *G. esculenta* à l'état frais (Michelot et Toth, 1991)

La gyromitrine est une molécule thermolabile, volatile et hydrosoluble. Son point d'ébullition est de 143 °C. Ces caractéristiques chimiques expliquent les difficultés rencontrées dans la détection de la toxine et la variabilité des intoxication (Michelot et Toth, 1991). Il a été cependant décrit qu'une proportion non connue de la gyromitrine peut se lier à des molécules de poids moléculaires plus élevés comme des résidus de sucre la rendant moins volatiles (Michelot et Toth, 1991).

L'hydrolyse de la gyromitrine conduit à deux métabolites : la *N*-méthyl-*N*-formylhydrazine (MFH) et la monométhylhydrazine (MMH) (Figure 10). Cette hydrolyse survient dans plusieurs situations. Elle se fait à température ambiante dans le tissu du champignon (Larsson et Eriksson, 1989) et notamment lors de la préparation du champignon en vue de sa consommation. Elle se réalise également dans l'organisme du consommateur après l'ingestion du champignon, suite au contact avec l'acide gastrique. Elle peut se produire également lors de la cuisson ou lors de la dessiccation du champignon.

Dans tous les cas, cette hydrolyse ne semble pas être complète. Chez le lapin par exemple, de faibles quantités (50 ppm) de gyromitrine ont été retrouvées dans les urines 2 jours après une administration orale de 75 mg/kg (Mäkinen et al., 1977). Lors d'un examen post-mortem d'une patiente empoisonnée, la gyromitrine a également été détectée par spectroscopie infrarouge et ultraviolette dans ses organes internes (Giusti et Carnevale, 1974).

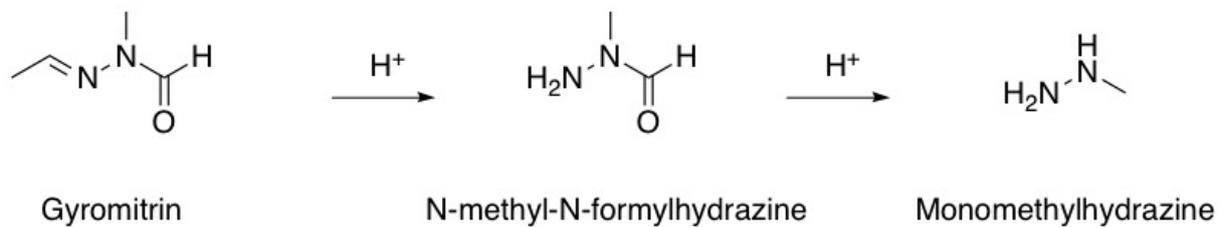


Figure 10 - Hydrolyse de la gyromitrine en MFH puis en MMH (Nagel et al., 1977)

C. Mécanismes de toxicité et actions toxiques des métabolites issus de l'hydrolyse de la gyromitrine

Des expérimentations animales ont été réalisées avec la MFH et la MMH.

Concernant la MFH, une exposition des souris pendant 6 semaines à une concentration de 0,078 µg/ ml de ce métabolite provoque l'apparition de cancers du foie, des poumons, de la vésicule biliaire et des canaux biliaires (Toth et Nagel, 1978 ;Toth et al., 1979).

Quant à la MMH, elle présente une forte corrosivité et entraîne une irritation marquée pour la peau, les yeux et les muqueuses du système respiratoire chez les animaux (Haun et al., 1970). De plus, chez les animaux, la MMH entraîne une altération de la fonction des reins et du foie ; elle affecte le sang et la rate, et provoque des convulsions (Patocka et al., 2012).

Chez l'Homme, il existe plusieurs mécanismes conjoints qui sont à l'origine des intoxications qui surviennent suite à la consommation de gyromitres. De manière générale, ces mécanismes sont liés aux capacités des dérivés hydraziniques à former des hydrazones grâce aux liaisons qui se forment entre leur fonction aminée et un groupement carbonyle porté par des molécules cibles (Figure 11).

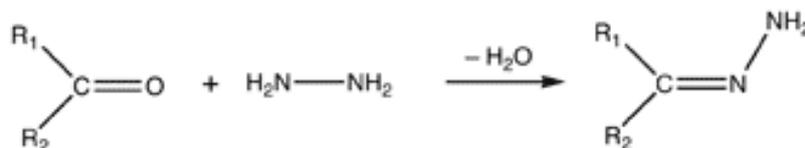


Figure 11 - Réaction d'une cétone avec une hydrazine qui forme une hydrazone

1. Perturbation du métabolisme de la vitamine B6

Lors de l'ingestion des gyromitres, la MMH issue de l'hydrolyse de la gyromitrine dans l'estomac va traverser la barrière hémato-encéphalique et se lier de façon covalente au pyridoxal. Le complexe ainsi formé va bloquer la pyridoxal kinase, l'enzyme importante responsable de la transformation de la vitamine B6 alimentaire en sa forme active, la pyridoxal 5'-phosphate (PLP) (Figure 12).

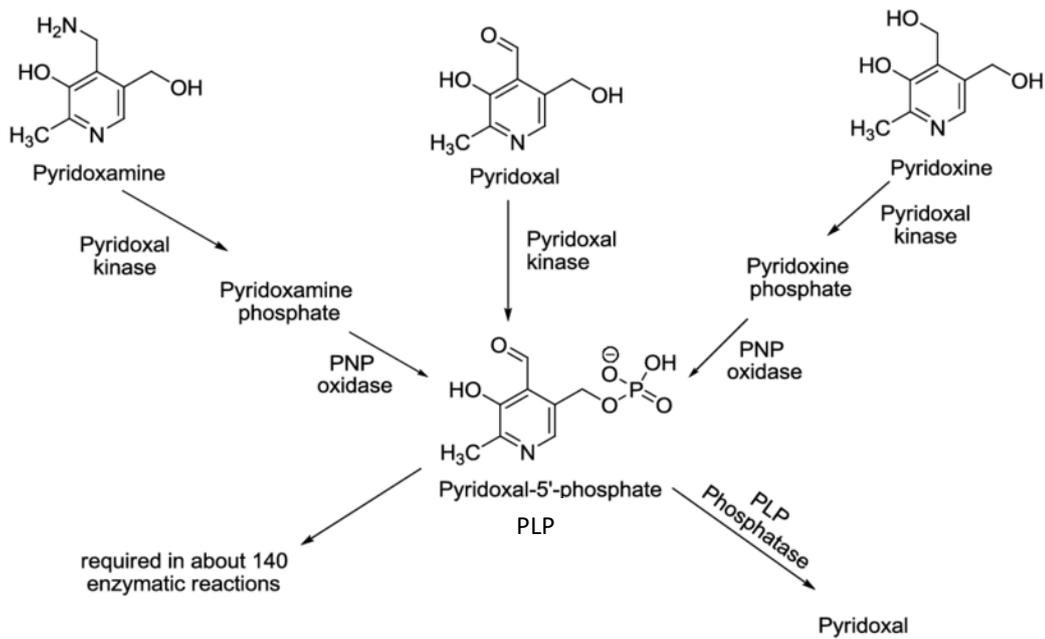


Figure 12 - Métabolisme de la vitamine B6 (Desai, 2010)

La liaison de la MMH au pyridoxal va inhiber l'activité de cette enzyme entraînant la diminution ou l'arrêt de la production de la PLP, un cofacteur clé nécessaire à plusieurs réactions enzymatiques cellulaires.

L'action de la MMH va conduire à l'inhibition de la glutamate décarboxylase (Figure 13), l'enzyme intervenant dans la formation du GABA à partir de L-glutamate dans le cerveau. Il s'en suit une diminution de la concentration de GABA (principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central) dans les synapses au niveau cérébral.

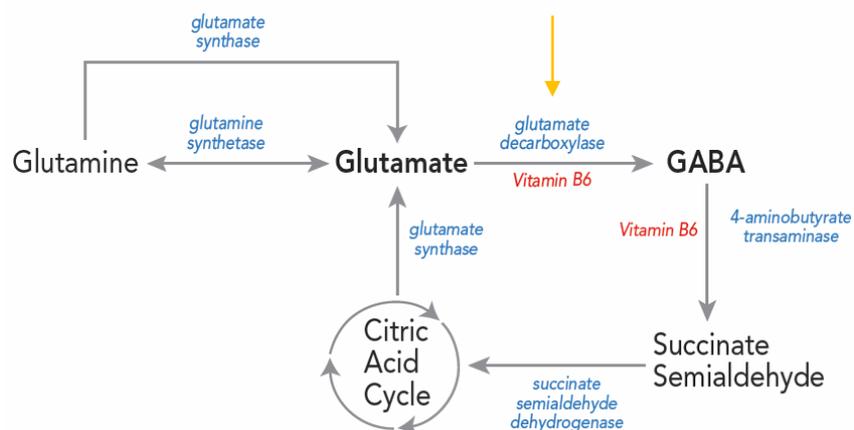


Figure 13 - Cycle du GABA

[Source : <https://pmhealthnp.com/about-gaba-and-glutamate/>, consultée le 01/10/2023]

2. Hépatotoxicité : stress oxydatifs et effets cancérigènes

La MFH est décrite comme capable de provoquer des stress oxydatifs et le cancer du foie. Les mécanismes sont liés à sa capacité à produire des radicaux méthyles et formyles susceptibles de réagir avec des molécules cellulaires.

Selon les études de Gannett et al (1991), les radicaux méthyles et formyles sont issus de la fragmentation d'un métabolite intermédiaire, le diazénium, provenant lui-même de l'oxydation de la MFH dans les cellules hépatiques selon le schéma indiqué sur la figure 14.

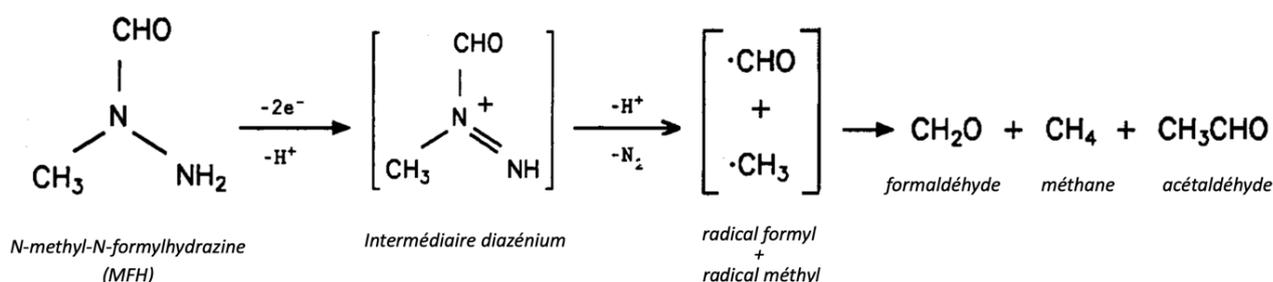


Figure 14 - Formation des radicaux libres à partir de la MFH (adaptée de Gannett et al. (1991))

Les radicaux méthyles et formyles formés vont interagir avec les molécules cellulaires réduisant ou inhibant leurs activités (Coulot et Guillot, 1982). Il s'agit en particulier :

- des groupements prosthétiques hème des monooxygénases à cytochrome P450, enzymes intervenant dans la détoxification cellulaire ;
- des acides aminés du site actif des enzymes hépatiques ;
- des molécules intervenant dans le piégeage des molécules toxiques cellulaires comme le glutathion ;
- des lipides membranaires en entraînant leur peroxydation.

Il s'en suit une accumulation de ces radicaux méthyles et formyles dans les cellules, provoquant la dégénérescence des cellules hépatiques mais également des cellules rénales causée par une hémolyse intravasculaire.

En outre, les radicaux méthyles et formyles ont des propriétés mutagènes et cancérigènes en raison de leurs capacités à se lier à l'ADN (Inami et al., 2017).

Un autre mécanisme concernant la toxicité hépatique liée à la MFH serait lié à un nitrosamide, le *N*-nitroso-*N*-méthylformamide (NMFA), composé hautement réactif, produit par l'oxydation hépatique de la MFH par les monooxygénases à cytochrome P450 (Braun et al., 1980).

La formation de ce nitrosamide résulte de l'oxydation du groupe NH libre de la MFH par le cytochrome P450 pour former une hydroxylamine, suivie de l'oxydation ultérieure du même azote (Figure 15).

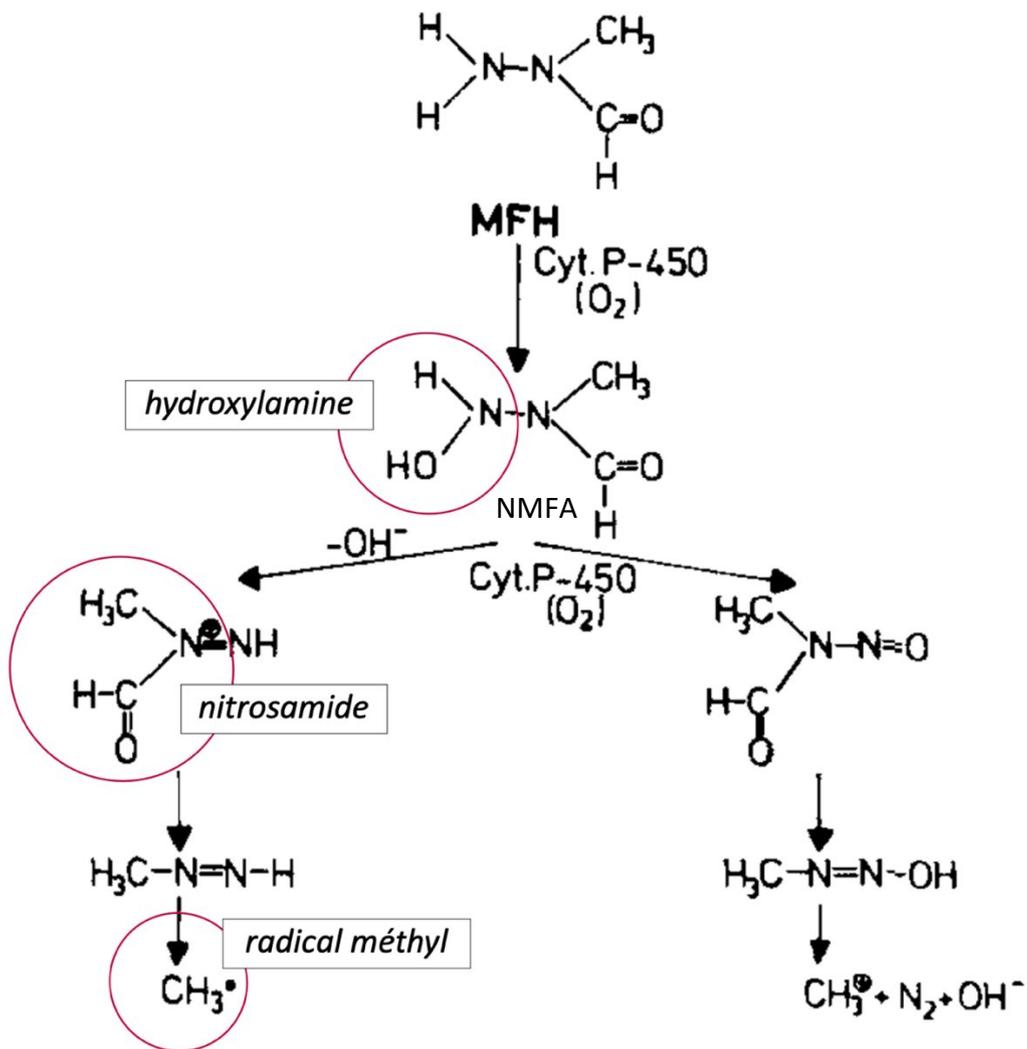


Figure 15 - Voies métaboliques possibles de la MFH (Braun et al., 1980)

Ce nitrosamide est instable et se décompose spontanément en azote moléculaire, acide formique et en un cation méthyle, qui peut agir comme un agent alkylant (Figure 15) (Huisgen et Reimlinger, 1956).

Enfin l'acétylation de la MFH a été également décrite comme impliquée dans le mécanisme de l'hépatotoxicité des *Gyromitra*.

L'étude conduite par Braun et al. (1981) sur des rats montre une toxicité rénale moins importante de la MFH acétylée par rapport à la MFH non acétylée. De plus, l'administration de la MFH acétylée n'entraîne pas de convulsion ni d'hépatotoxicité aigue contrairement à la gyromitrine et à la MFH non acétylée. Ainsi, l'acétylation qui est un mécanisme de détoxification médié par le foie réduit la toxicité de la gyromitrine.

3. Inhibition de la diamine oxydase intestinale

La MFH est un inhibiteur non compétitif de la diamine oxydase intestinale humaine (DAO). Le rôle de la DAO est de dégrader l'histamine en imidazole-4-acétaldéhyde, une forme inactive excrétée dans les urines (Figure 16).

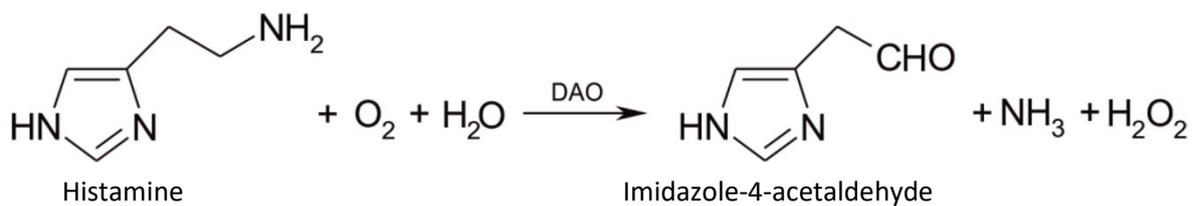


Figure 16 - Métabolisation de l'histamine par la DAO (Apetrei et Apetrei, 2016)

Une concentration de 7,4 mg de MFH/L est responsable de l'inhibition de 90% de la DAO intestinale humaine dans l'expérience de Bieganski et al. (1984).

L'inhibition de la DAO conduit à une augmentation de la concentration d'histamine au niveau intestinal.

4. Hémolysse

Les hydrazines circulantes dans le sang peuvent également être à l'origine d'une hémolysse intravasculaire. Les métabolites issus de la gyromitrine peuvent entraîner une lyse des globules rouges selon les mécanismes similaires qui conduisent à la nécrose des cellules hépatiques.

L'hémoglobine contenue dans les globules rouges se retrouve libérée dans le sang.

La figure 17 récapitule les différents stades de métabolisation de la gyromitrine dans l'organisme.

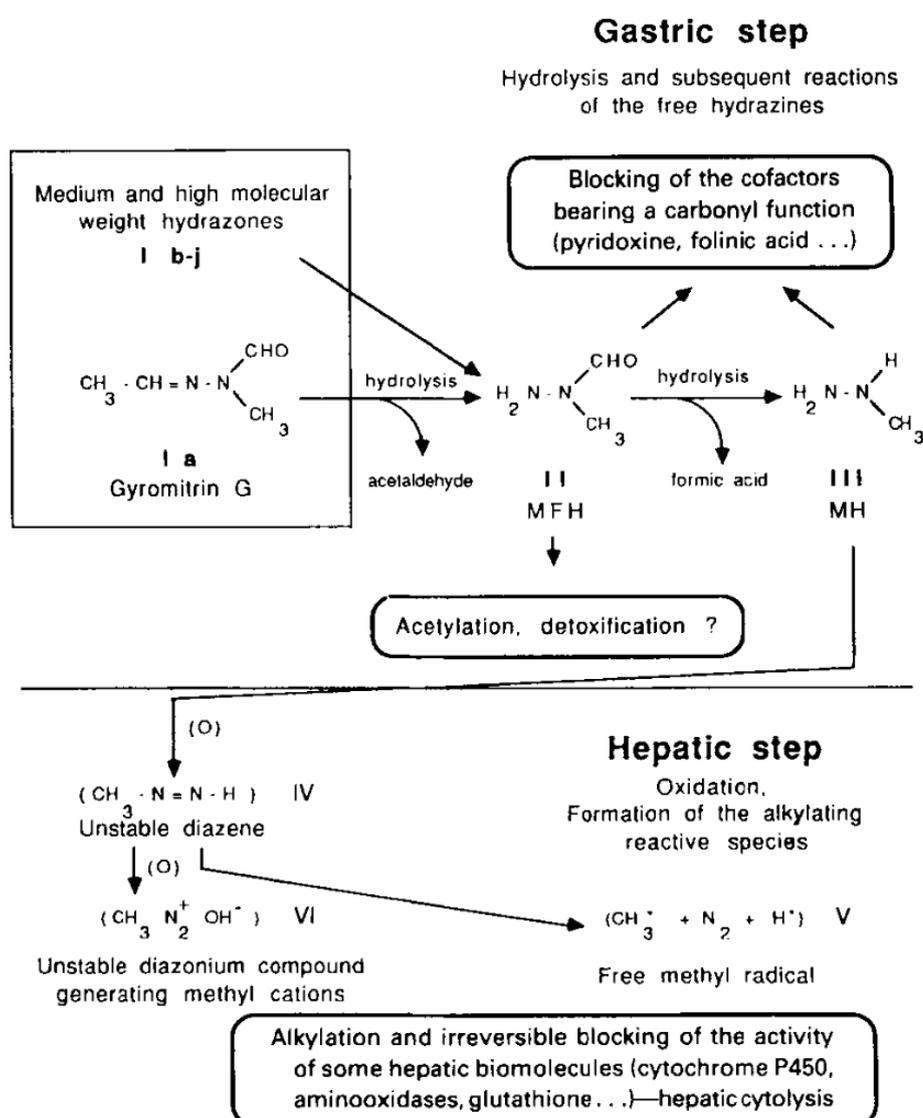


Figure 17 - Métabolisme de la gyromitrine (Michelot et Toth, 1991)

D. Symptômes

Les symptômes causés par une consommation des *Gyromitra* sont regroupés dans ce qu'on appelle le syndrome gyromitrien. Les premiers symptômes apparaissent en 5 à 12 heures généralement (Michelot et Toth, 1991) mais en 2 heures en cas d'intoxication sévère (Bédry et Saviuc, 2002).

Les premiers symptômes sont digestifs liés à l'inhibition de la diamine oxydase, en particulier des nausées, des vomissements et de la diarrhée associée à des douleurs intestinales. Des irritations de la peau ou des voies respiratoires peuvent également apparaître respectivement en cas de contact de la peau avec le champignon lors de sa préparation ou en cas d'inhalation lors de la cuisson. Il est également possible d'observer de l'urticaire, des démangeaisons et des rougeurs induits par l'histamine (Maintz et Novak, 2007). Dans la majorité des cas, les troubles régressent d'eux même en 2 à 5 jours.

Dans un second temps, d'un à trois jours après l'ingestion, les autres symptômes peuvent apparaître. Le déficit en GABA est à l'origine de troubles neurologiques. Les patients intoxiqués peuvent ressentir une grande fatigue associée à des vertiges mais aussi des convulsions induites par l'augmentation de l'excitabilité neuronale secondaire à la baisse de concentration en GABA neuronal.

Dans le même temps, peuvent également apparaître des troubles hépatiques, qui se traduisent par une jaunisse, une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) et à de fortes douleurs secondaires à la mort des cellules hépatiques.

Des troubles rénaux peuvent également apparaître en particulier une insuffisance rénale de mécanisme complexe (collapsus, déshydratation, hémolyse, syndrome hépatorénal...), potentiellement liée aux pertes hydro-électriques secondaires aux troubles gastro-intestinaux. C'est toutefois rare.

D'autres symptômes non spécifiques peuvent également apparaître tels que des céphalées, potentiellement liées à l'inhibition de la diamine oxydase.

Les cas de décès enregistrés font suite à la cytolysse hépatique qui provoque un coma hépatique puis, dans les 2 à 5 jours qui suivent, la mort du patient.

La figure 18 ci-dessous résume la chronologie et le développement des symptômes liés à la consommation des gyromitres.

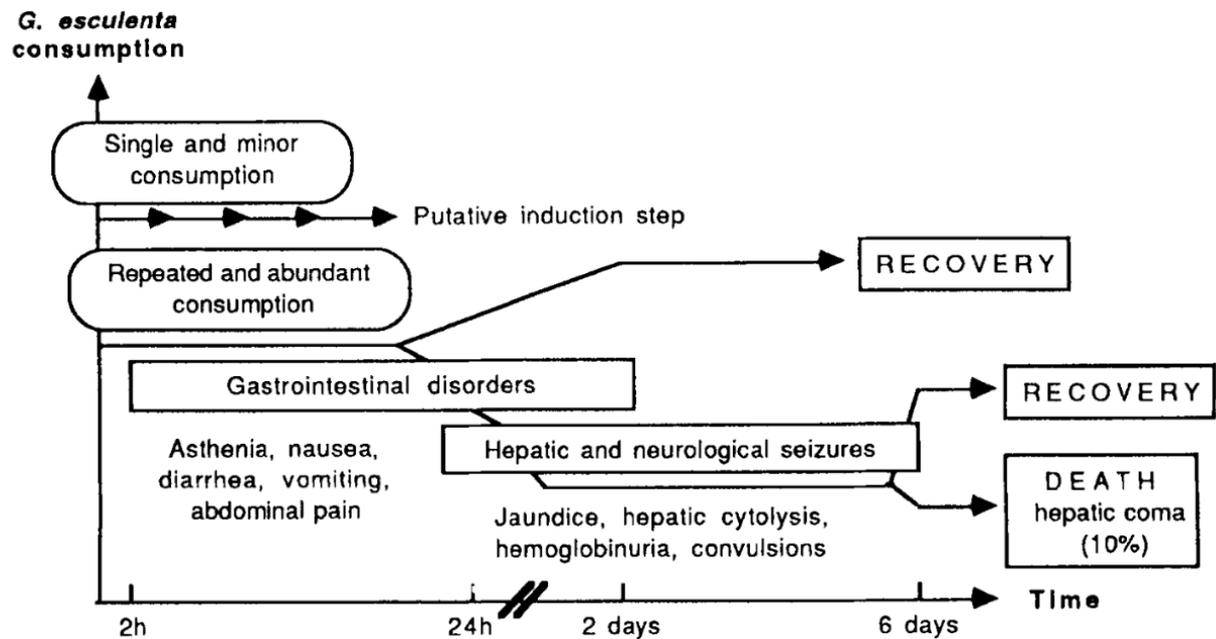


Figure 18 - Chronologie de l'intoxication à *G. esculenta* (Michelot et Toth, 1991).

E. Prise en charge des intoxications

Bien que la mortalité soit rare à la suite d'une intoxication (environ 10% des personnes ayant développé des symptômes gastro-intestinaux), il est tout de même nécessaire que la prise en charge soit faite en milieu hospitalier. Le traitement du syndrome gyromitrien est symptomatique.

Si le diagnostic d'intoxication est fait de façon précoce, dans les six heures environ, l'administration de charbon actif et/ou le lavage gastrique, peuvent avoir un intérêt pour limiter l'absorption de toxines supplémentaires. L'intérêt de ceux-ci est contestable dans le cas d'un diagnostic plus tardif ou dans le cas de vomissements intenses.

Lors de l'hospitalisation, un suivi hépatique, neurologique et sanguin est mis en place pour surveiller l'évolution de l'intoxication. Ensuite, le traitement symptomatique est instauré, comprenant la compensation des pertes hydroélectrolytiques et le traitement des convulsions par benzodiazépines. Une administration de la vitamine B6 en intraveineuse à la posologie de

25 mg/kg est effectuée. La dose ne doit cependant pas excéder 30 g/j du fait du risque de surdosage pouvant engendrer des neuropathies périphériques (Bédry et Saviuc, 2002).

L'hémodialyse n'a aucun effet sur la durée de l'intoxication ni sur l'élimination de la gyromitrine et de ses métabolites.

F. Variabilité individuelle des effets des toxines gyromitriennes

La toxicité des gyromitres a longtemps suscité des doutes et continue de le faire aujourd'hui en raison de son caractère inconstant. Il existe une grande variabilité des effets observés d'un individu à l'autre et d'un moment à l'autre.

1. Variabilité liée au champignon

Il existe une variabilité sur la quantité de la gyromitrine et ses métabolites dans les champignons dépendante des facteurs biotiques et abiotiques

La quantité de ces toxines est variable selon l'espèce de gyromitre. Elle est plus importante chez *G. esculenta* que les autres espèces de *Gyromitra*. Au sein d'un même champignon, il existe également une variation selon les parties du carpophore ; la concentration est deux fois plus importante en MMH dans le pied que dans le chapeau du champignon (Andary et al., 1985). L'habitat a également un impact sur la quantité de toxines. Andary et al. (1985) relèvent des quantités supérieures dans les spécimens ayant poussé à moyenne altitude contrairement à ceux ayant poussé à plus haute altitude.

2. Variabilité liée à l'individu

Il existe une variabilité de réponse à l'intoxication en fonction des individus. Plusieurs paramètres peuvent avoir une incidence sur la gravité de l'intoxication.

- **L'âge des individus.** La dose létale 50 (DL50) de la MMH estimée après la mort des patients chez les enfants est de 1,6-4,8 mg/kg contre 4,8-8 mg/kg pour les adultes (Andary et al., 1985). Les personnes âgées peuvent également être plus sensibles car les mécanismes antioxydants qui protègent contre les radicaux libres sont moins performants en vieillissant. Pour une consommation d'une quantité identique, au sein d'une famille par exemple, il est possible d'observer des symptômes uniquement chez les enfants ou les personnes plus âgées.

- **Variabilité génétique.** Deux critères génétiques sont impliqués. Le statut génétique de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Cette enzyme est responsable de la recharge du glutathion réduit (GSH) au niveau des globules rouges, forme de glutathion intervenant dans l'élimination des radicaux méthyles et formyles. Un polymorphisme génétique peut être à l'origine d'un déficit en G6PD chez certains individus qui seront plus enclin à souffrir de complications hématologiques suite à une intoxication (Gerault et Girre, 1977). La figure 19 indique les conséquences d'un déficit de G6PD chez patients.

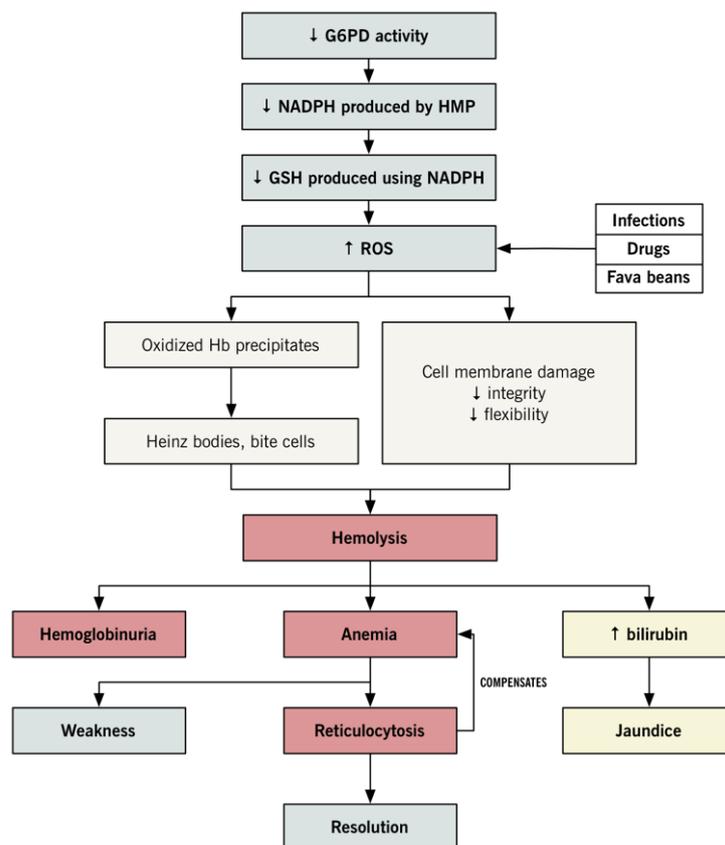


Figure 19 - Conséquences d'un déficit en G6PD

[Source : <http://www.pathophys.org/g6pd/g6pd-pathophys/>, consultée le 15/10/2023]

L'acétylation intervient également dans la variabilité génétique. En fonction de la vitesse de l'acétylation, on classe les patients en « acétyleurs rapides » ou « acétyleurs lents ». Les acétyleurs rapides seraient plus enclins aux troubles hépatiques tandis que les acétyleurs lents seraient plus enclins aux troubles neurologiques (White et al., 2018).

3. Variabilité liée à la préparation du champignon

La gyromitrine et ses dérivés sont des composés volatiles et hydrosolubles, ainsi la cuisson pendant une durée suffisante en rejetant l'eau de cuisson ou le séchage peuvent permettre de réduire la quantité présente dans les champignons. Les champignons frais étudiés contenaient en moyenne 57 mg/kg de MFH. Après un séchage prolongé de 140 jours à 20°C, la quantité de MFH mesurée est inférieure à 3 mg/kg de champignon séché, et un temps d'ébullition de 10 minutes était nécessaire pour réduire la quantité de MFH à moins d'1 mg/kg (Pyysalo et Niskanen, 1977).

En cas de cuisson insuffisante ou si l'eau de cuisson n'est pas rejetée, la quantité de toxines dans la préparation est importante et mène à une toxicité plus importante. La gravité de l'intoxication dépend également de la quantité du champignon ingérée et est plus importante en cas d'une consommation importante.

Il a aussi été montré qu'une consommation répétée, souvent de façon rapprochée pouvait induire une toxicité, même pour de faibles quantités préparées et cuisinées selon les recommandations. La consommation répétée peut conduire à la saturation des mécanismes protecteurs au niveau du foie et donc à l'accumulation de toxines. Une première consommation peut être asymptomatique alors que les consommations suivantes entraînent l'apparition des symptômes.

G. Circonstances d'intoxication

Il existe 2 circonstances principales dans lesquelles des personnes sont amenées à consommer les gyromitres. Elle peut être volontaire. Au siècle dernier, les gyromitres étaient considérées comme comestibles, elles étaient donc vendues et consommées par la population. De nos jours, encore des nombreuses personnes, en milieu rurale notamment continuent de consommer ces champignons soit par ignorance de leur toxicité ou alors par habitude.

Elle peut être involontaire. Il existe un risque de confusion entre *Gyromitra esculenta* ou *G. gigas* avec les morilles, notamment *Morchella esculenta* (Figure 20). Toutes ces espèces poussent dans le même biotope et à la même saison, ce qui facilite la confusion.

Ascomycète macroscopique ↳ Carpophore alvéolé, stipité, spores lisses = <i>Morchella</i>	
<i>Morchella esculenta</i> Morille blonde	
Chapeau	<ul style="list-style-type: none"> • Alvéoles polygonaux • Ocre
Pied	<ul style="list-style-type: none"> • Trapu • Creux
Conso ?	<ul style="list-style-type: none"> • ⚠ Toxique cru → hémolysines • Comestible cuit ou séché
⚠ Risque de confusion avec <i>Gyromitra esculenta</i> ☠	
	
Ascomycète macroscopique ↳ Carpophore cérébriforme, stipité, spores lisses = <i>Gyromitra</i>	
<i>Gyromitra esculenta</i> Gyromitre "comestible"	
Chapeau	<ul style="list-style-type: none"> • Cérébriforme • Brun/roux
Pied	<ul style="list-style-type: none"> • Court, difforme, sillon
Odeur	<ul style="list-style-type: none"> • Aromatique
Conso ?	<ul style="list-style-type: none"> • ☠ Mortel → syndrome gyromitrien
⚠ Risque de confusion avec <i>Morchella rotunda</i>	
	

Figure 20 - Comparatif de *M. esculenta* et *G. esculenta*

En dehors des champignons du genre *Gyromitra*, d'autres espèces contiennent de la gyromitrine en grande quantité (*Cudonia circinans*) ou à l'état de traces (*Helvella crispa*, *Helvella lacunosa*, *Leotia lubrica*, *Spathularia flavida*, etc.) (Figures 21-25, D. Borgarino) (Saviuc et Moreau, 2012).



Figure 21 - *Cudonia circinans*



Figure 24 - *Helvella lacunosa*



Figure 22 - *Helvella crispa*



Figure 23 - *Leotia lubrica*



Figure 25 - *Spathularia flavida*

La consommation des champignons sauvages est facilement accessible mais doit être réservée aux espèces connues et identifiées. Le pharmacien est un des acteurs de santé le mieux placé pour orienter les patients et réaliser les identifications. En effet, le pharmacien est formé à l'identification et est facilement accessible. Il peut également, si besoin, faire le lien avec les associations mycologiques.

III. Implication potentielle dans la maladie de Charcot

A. La maladie de Charcot et ses mécanismes

La maladie de Charcot ou sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurologique progressive qui provoque une dégénérescence des cellules nerveuses innervant les fibres musculaires : les motoneurones. La baisse d'innervation est à l'origine d'une faiblesse musculaire puis d'une perte de motricité.

La maladie touche préférentiellement les hommes avec un ratio H/F de 1,3. L'âge du diagnostic est généralement entre 50 et 74 ans. La plupart des cas, entre 90 à 95 % sont des cas sporadiques, sans origine identifiée (Zarei et al., 2015). Pour 5 à 10 % des cas, il s'agit d'une forme familiale induite par des mutations génétiques. Ces mutations génétiques portent sur des gènes comme celui codant pour la superoxyde dismutase (Kiernan et al., 2012), une enzyme qui intervient dans les mécanismes d'élimination des radicaux libres lors du stress oxydatif (Bunton-Stasyshyn et al., 2015).

L'espérance de vie est de 3 à 5 ans après le diagnostic. Le décès est le plus souvent causé par l'atteinte des muscles respiratoires.

Le tabac, le sport de haut niveau, l'exposition aux pesticides, aux métaux lourds ou à certaines toxines sont des éléments déclenchants suspectés.

Les mécanismes physiopathologiques qui causent et maintiennent la dégénérescence des motoneurones impliquent entre autres :

- un défaut de repliement des protéines conduisant à l'inhibition de leurs activités
- une perturbation des fonctions de transport au sein des neurones conduisant à une hyperexcitabilité neuronale
- une dégénérescence cellulaire liée au stress oxydatif.

B. Cas « hot spot » de SLA

1. Cas de SLA en Haute-Savoie et en Isère

Des cas de patients atteints du SLA ont été diagnostiqués dans deux départements différents en France. Dans le département de la Haute-Savoie (74), 10 cas ont été signalés entre 1993 et 2013 dans le hameau de Montchavin-Les Coches (communes de Bellentre et environ) comportant 200 habitants environ. L'incidence y est 10 fois supérieure à l'incidence européenne qui est de 2,1 à 3,8 cas pour 100 000 habitants (Longinetti et Fang, 2019). Dans le département de l'Isère (38), commune de Saint-Ismier, 10 cas ont été également diagnostiqués entre 2000 et 2013.

Dans chacun de ces départements, des études épidémiologiques ont été conduites par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire, devenue Santé Publique France).

Les études épidémiologiques réalisées en Haute-Savoie ont comparé 14 patients diagnostiqués (5 femmes et 9 hommes, âgés de 39 à 75 ans, âge moyen : 54 ans) à 48 contrôles constitués de personnes non porteuses de SLA mais qui possédaient les mêmes caractéristiques que les patients en ce qui concerne l'âge, le genre et le lieu de résidence.

Les patients sont tous des résidents de la commune de Bellentre à laquelle appartiennent les hameaux de Montchavin et des Coches.

Les cas contrôle sont également des résidents de Bellentre mais non affectés par la SLA. Le ration H/F est de 1/3, et l'âge médian est de 60,2 ans (entre 45 et 82 ans).

Une analyse environnementale, un examen clinique de chaque patient, un recueil d'anamnèse et un questionnaire ont été réalisés. Les analyses environnementales comprenaient une analyse de niveaux d'éléments (Al, Ca, Cd, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Zn) dans le sol, l'eau et les plantes. Une recherche de cyanobactéries, et des acides aminés neurotoxiques β -N-méthylamino-L-alanine (BMAA) et l'acide 2,4-diaminobutyrique (DAB) a été menée dans l'eau potable des fontaines et des puits. D'autres facteurs propres à la région ont été pris en compte tels que l'exposition au radon et l'utilisation du Snowmax, un produit destiné à la création de la neige artificielle.

L'examen clinique comprend notamment un examen biologique et un test génétique. Le test génétique recherchait une mutation sur les gènes *SOD1* et *C9orf72i*, qui est à l'origine des formes familiales de SLA.

Le recueil d'anamnèse porte sur le genre, la durée de résidence à Montchavin, l'âge du début de la faiblesse musculaire et la durée de la maladie. Le questionnaire porte sur l'origine géographique, les antécédents médicaux et le mode de vie des sujets, y compris la profession, les activités de loisirs, les habitudes alimentaires, la consommation de tabac et d'alcool.

Les résultats des études en Haute Savoie (Lagrange et al., 2021) excluent les facteurs génétiques liés au SLA et les facteurs environnementaux comme cause de la maladie. En revanche d'autres facteurs ont été identifiés comme pouvant être à l'origine des cas de SLA. Il s'agit des activités sportives intenses, le tabagisme et la consommation des champignons notamment *Gyromitra gigas*, *Verpa bohemica* et *Morchella* spp. Cette consommation a été à l'origine des intoxications aiguës chez la moitié des patients. La figure 26 montre la ressemblance morphologique des champignons consommés par les patients.



Figure 26 - *Verpa bohemica*, *Morchella* spp et *Gyromitra gigas* (photo : Didier Borgarino)

À Saint-Ismier en Isère, 10 patients ont été diagnostiqués entre 2000 et 2013. Parmi eux, 8 présentaient une forme sporadique et résidaient dans la commune.

L'âge moyen au diagnostic était de 60 ans (extrêmes 35 et 77 ans) et le ratio H/F était de 1. Aucune différence en termes d'âge et de sexe, n'a été constaté avec les patients atteints de formes sporadiques décrits dans la littérature.

Le recensement environnemental englobait l'évaluation de la qualité de l'eau potable, des activités industrielles et de leurs émissions polluantes, des sites et sols contaminés, de la qualité de l'air extérieur, de l'implantation des stations radioélectriques, ainsi que des valeurs d'exposition du public aux champs électromagnétiques. Les résultats obtenus étaient conformes aux normes réglementaires ou aux valeurs anticipées. Aucune exposition particulière n'est mise en évidence

Les résultats ne permettent pas de faire l'hypothèse de l'existence d'un lien entre les cas de SLA observés et un risque particulier au niveau environnement existant sur la commune de Saint-Ismier.

2. Cas de SLA sur l'île de Guam

La découverte de nombreux cas de SLA couplée à une démence parkinsonienne dans la population chamorienne autochtone de Guam, une île du Pacifique (Figure 27), a conduit à des recherches sur les toxines environnementales susceptibles d'être responsables de cette maladie.



Figure 27 - Carte représentant l'île de Guam

[Source : <https://en.wikipedia.org/wiki/Guam>, consultée le 5/11/2023]

Deux toxines principales sont suspectées.

La cycasine (Figure 28), une toxine retrouvée dans le *Cycas micronesica* (Figure 29), palmier emblématique de l'île.

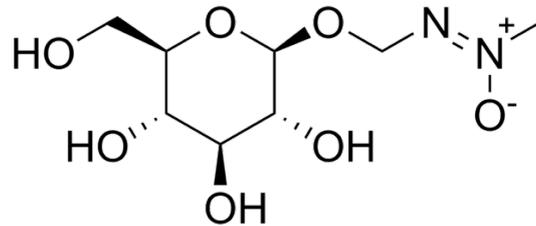


Figure 28 - Cycasine

[Source : <https://en.wikipedia.org/wiki/Cycasin>, consultée le 05/11/2023]



Figure 29 - *Cycas micronesica*

[Source : https://en.wikipedia.org/wiki/Cycas_micronesica, consultée le 05/11/2023]

La population consomme les graines de cycas sous forme de farine majoritairement et l'utilise en médecine. Les graines sont également consommées par les renards volants des Mariannes (*Pteropus mariannus*), une espèce de chauve-souris (Figure 30), et par d'autres animaux sauvages.



Figure 30 - Renard volant des Mariannes, *Pteropus mariannus*

[Source : <https://www.quampedia.com/fanihi-mariana-fruit-bat/>, consultée le 19/11/2023]

La seconde toxine est la β -méthylamino-L-alanine (BMAA) (Figure 31). C'est une toxine produite par une cyanobactérie colonisant les racines du cycas qui est retrouvée dans toute la plante.

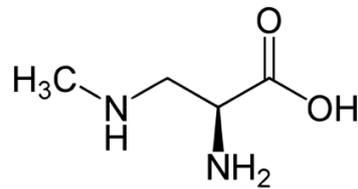


Figure 31 - BMAA

[Source : <https://en.wikipedia.org/wiki/B-Methylamino-L-alanine>, consultée le 05/11/2023]

Ces deux toxines ont été retrouvées dans la farine de cycas à différentes concentrations. La cycasine était présente à des concentrations de 0,004 à 75,93 $\mu\text{g/g}$, et les concentrations de BMAA variaient de 0,00 à 18,39 $\mu\text{g/g}$ (Kisby et al., 1992).

a) Toxicité de la BMAA

De quantités importantes de BMAA (plus importantes que celles retrouvées dans la farine) ont cependant été retrouvées dans les cerveaux des personnes décédées de SLA. Une des hypothèses expliquant ces quantités mentionne la bioaccumulation des toxines par les animaux, principalement les chauves-souris (flying foxes), qui les consomment. Par la suite, en consommant les animaux, les populations ingèrent une grande quantité de toxines (Figure 32) (Cox et al., 2003).

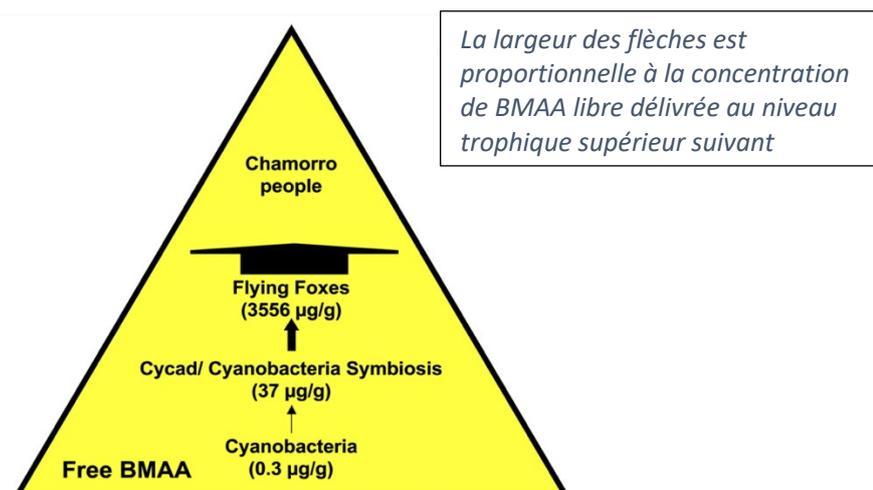


Figure 32 - Bioaccumulation de la BMAA à Guam (Cox et al., 2003)

De nombreuses études ont montré la neurotoxicité de la BMAA *in vivo* chez les souris et les singes, et *in vitro* sur des cellules issues de rongeurs, de sangsue, et de lignées humaines (Chiu et al., 2013 ; Weiss et al., 1988 ; Spencer, 1987 ; Spencer, et al., 1987).

Plusieurs hypothèses sont proposées. Il est probable que différents phénomènes interfèrent avec le fonctionnement neuronal normal et provoquent la dégénérescence des neurones.

Perturbations liées à l'excitabilité neuronale

La neurotoxicité de la BMAA pourrait être attribuée à sa capacité de se fixer sur les récepteurs glutaminergiques et à les activer. La BMAA, couplée au bicarbonate, forme une molécule similaire au glutamate et agit comme agoniste des récepteurs glutamatergiques, qui sont des récepteurs qui ont un effet excitateur sur le système nerveux central. L'excès d'activation peut entraîner la mort des neurones. Les causes de la SLA pourraient alors être en lien avec la spécificité d'excitabilité et donc le seuil d'activité électrique qui conduit à l'activation des neurones (Chiu et al., 2013).

En 2020, les chercheurs de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (InSERM) ont découvert un nouvel acteur de régulation de l'excitabilité. Il s'agit d'un canal membranaire activé par le calcium, nommé TMEM16F. La perte de la fonction de ce canal protège les motoneurones du stress induit par la BMAA en augmentant le seuil d'excitabilité des motoneurones et protège contre la surcharge calcium induite par le potentiel d'action.

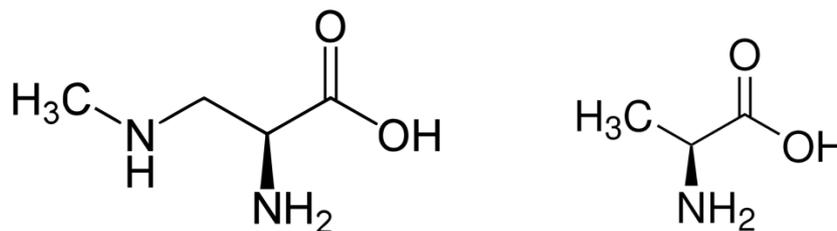
Les résultats de ces études montrent que l'augmentation du seuil d'excitabilité des motoneurones protège contre la surcharge en Ca^{2+} induite par la BMAA (Soulard et al., 2020).

Il est donc probable qu'une augmentation de l'excitabilité du neurone induite par une augmentation du glutamate ou d'un excès de stimulation des récepteurs glutaminergiques pourrait être à l'origine de la dégénérescence neuronale.

Défaut de repliement des protéines provoquant la mort cellulaire

Une autre hypothèse concernant les effets de la BMAA sur la mort neuronale est liée à sa structure similaire à certains acides aminés comme l'alanine (Figure 33) puisqu'elle dérive de cet acide aminé (Spencer et al., 2020).

La BMAA, est capable de s'incorporer dans les protéines pendant leur synthèse protéique en remplaçant les résidus d'alanine et de sérine, induisant des défauts de repliement des protéines qui s'accumulent ensuite dans les lysosomes. Cette anomalie de synthèse protéique, combinée à une entrée de Ca^{2+} importante suite à une importante excitabilité des récepteurs glutaminergiques, provoque des stress au niveau du réticulum endoplasmique, des dérégulations des systèmes qui luttent contre le stress oxydatif et l'activation de molécules pro-apoptotiques, conduisant finalement à la mort cellulaire.



<https://en.wikipedia.org/wiki/B-Methylamino-L-alanine>

<https://en.wikipedia.org/wiki/Alanine>

Figure 33 - Similarité structurale entre la BMAA et l'alanine

Induction de stress oxydatif et inhibition des anti-oxydants

La BMAA agit sur l'échangeur Glutamate/Cystine présent au niveau des cellules astrocytes, cellules gliales régulant les activités neuronales. La BMAA bloque l'entrée de cystine (forme oxydée de la Cystéine) essentiel à la synthèse de glutathion qui est un antioxydant majeur dans les cellules (Figure 34).

Par ces mécanismes, la BMAA augmente le stress oxydatif qui est à l'origine de la dégénérescence cellulaire (Liu et al., 2009).

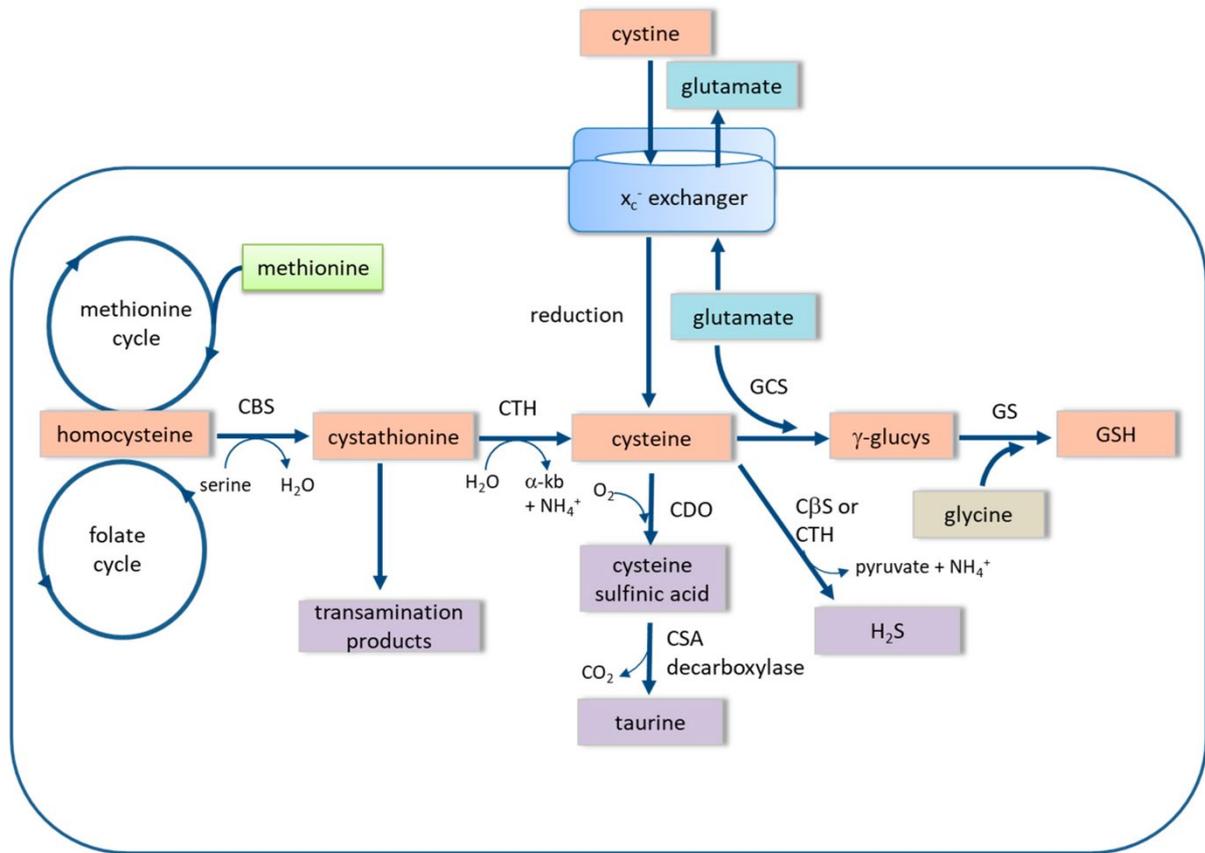


Figure 34 - Équilibre des anti-oxydants dans les astrocytes (McBean, 2017)

b) Toxicité de la cycasine

La cycasine (Figure 35) ou méthylazoxyméthanol β -D-glucoside n'est pas toxique, mais elle peut être hydrolysée par les β -glucosidases intestinales pour former le méthylazoxyméthanol ou MAM (Figure 36), qui est une hydrazine toxique.

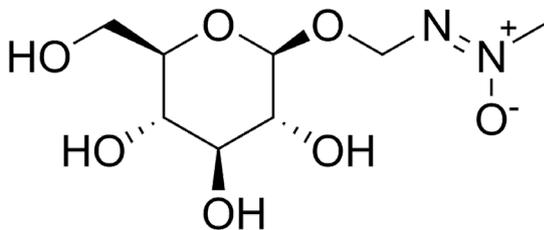


Figure 35 - Cycasine

<https://en.wikipedia.org/wiki/Cycasin>

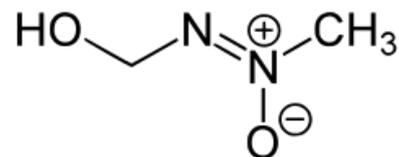


Figure 36 - Méthylazoxyméthanol

<https://en.wikipedia.org/wiki/Methylazoxymethanol>

Le MAM peut subir une hydrolyse et une oxydation spontanées, en particulier dans les neurones, conduisant à la formation des ions méthylcarbonium.

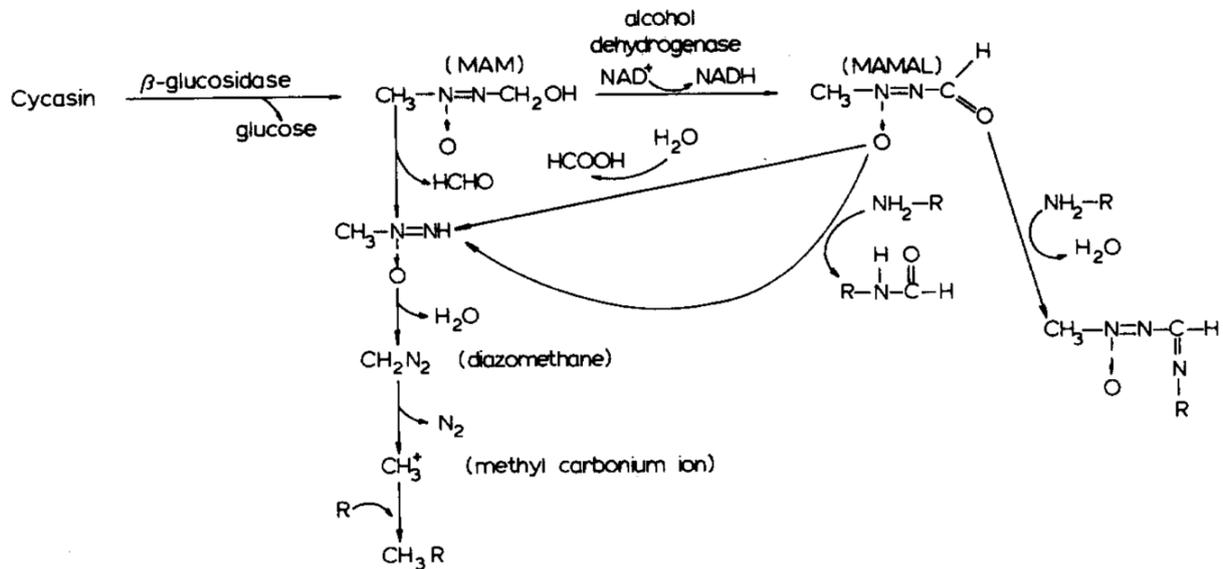


Figure 37 - Réactions enzymatiques et spontanées de la cycasine et du MAM (Feinberg et Zedeck, 1980 ; Miller et Miller, 1965 ; Zedeck et al., 1979)

La neurotoxicité de la MAM a été démontrée chez les animaux. Elle est associée à des maladies neurodégénératives suite à la prise alimentaire chez les singes (Spencer et al., 2016).

La métabolisation de la MAM dans les cellules et en particulier dans les neurones conduit à la formation de radicaux libres alkylants qui se lient avec les macromolécules présentes dans les cellules telles que l'ADN en formant des adduits. Ces adduits ont été mis en évidence chez des souris, des rats, des cobayes et des hamsters après exposition à la MAM (Becker et al., 1981 ; van Delft et al., 1997). Les adduits présents sur l'ADN sont pro-mutagènes (Larsen et al., 2006) et peuvent induire une diminution des fonctions de réparation de l'ADN. Faute de ce mécanisme de réparation, des nombreuses anomalies peuvent s'accumuler dans les cellules nerveuses et provoquer la mort de ces cellules (Nakasu et al., 2004). Les lésions de l'ADN sont associées à la fois aux cancers et aux maladies dégénératives. Plusieurs études ont montré que les lésions de l'ADN nucléaire et mitochondrial sont détectables dans le sang, le liquide céphalorachidien et les tissus cérébraux des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (Ferrante et al., 1997 ; Bogdanov et al., 2000 ; Martin et al., 2007 ; Murata et al., 2008).

Après la seconde guerre mondiale, et plus particulièrement à partir des années 1970, l'île de Guam s'est beaucoup occidentalisée et modernisée. De nombreux changements ont eu lieu dans le mode de vie des populations. L'alimentation s'est aussi modernisée et la consommation de chauve-souris a diminué. On observe une corrélation négative entre ce changement alimentaire et les cas de SLA. Ces derniers ont drastiquement diminué (Figure 38) jusqu'à atteindre une incidence équivalente à celle retrouvée aux USA (Plato et al., 2003).

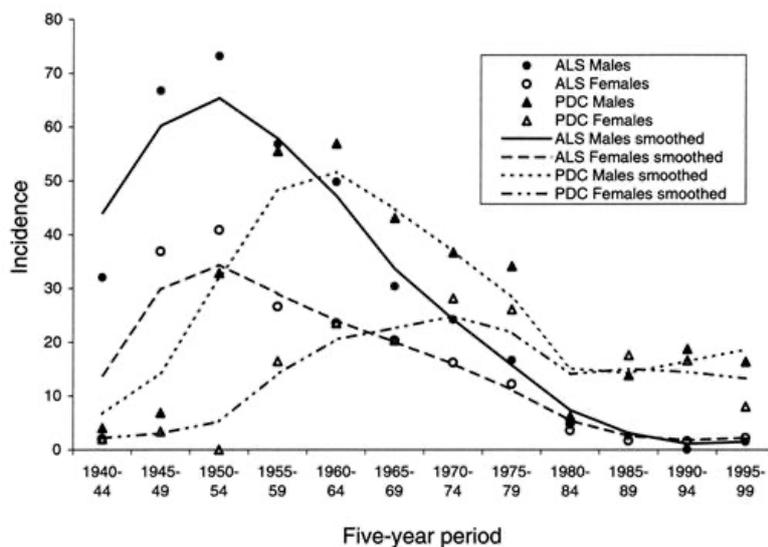


Figure 38 - Evolution de l'incidence de la SLA.

Incidence moyennes annuelles de la SLA et du complexe parkinsonien-démence (CPD) pour 100 000 Chamorros guaméens masculins et féminins par période de 5 ans de 1940 à 1999 (Plato et al., 2003).

3. Cas de SLA autour de l'étang de Thau

Entre 1994 et 2009, 381 patients ont développé une SLA et résidaient dans une des 26 communes bordant l'étang de Thau, dans le Sud de la France. L'incidence y est plus de 2 fois l'incidence de la population générale (Camu, 2017).

Une étude épidémiologie a été menée et a montré la présence, parfois en quantité élevée de BMAA dans les moules et les huîtres consommées par la population (Masseret et al., 2013). En filtrant l'eau pour se nourrir des phytoplanctons, les bivalves se chargent en BMAA.

L'étude ne conclut pas à un lien causal entre la SLA et les fruits de mer contaminés par les BMAA mais l'implication des BMAA est néanmoins fortement suspectée.

C. Potentielle implication des gyromitres dans la maladie de Charcot

Dans cette partie, nous allons discuter de l'implication potentielle des gyromitres dans la SLA en répondant aux questions suivantes.

Quelles sont les similitudes et quelles sont les différences entre une intoxication aux gyromitres et les SLA décrites ?

- Similitudes

1. Mode d'intoxication

Nous avons vu dans les études des cas de SLA décrites plus haut que l'origine de la SLA peut être liée à une intoxication alimentaire. Les toxines présentes dans les aliments en particulier la BMAA et la cycasine par l'intermédiaire d'un de ses métabolites, la MAM, sont susceptibles de pénétrer dans les cellules neuronales et entraîner leur dégénérescence. Il est donc possible qu'une consommation des gyromitres (intoxication alimentaire) entraîne les mêmes troubles si ces gyromitres contiennent des toxines qui ont des effets similaires à la BMAA et à la MAM.

2. Toxines et mécanismes de toxicité

Une des toxines impliquées dans la SLA est la MAM qui est une hydrazine. Elle est capable de pénétrer dans les neurones et provoquer leur dégénérescence *via* le stress oxydatif en produisant des radicaux libres alkylants capables de se fixer sur les macromolécules cellulaires. De la même façon, les gyromitres contiennent des hydrazines qui sont différentes de la MAM mais qui fonctionnent de façon similaire une fois qu'elles se trouvent dans leurs cellules cibles spécifiques.

- Différence

1. Identité des toxines impliquées

Bien que la MAM et les métabolites des gyromitres (la MFH et la MMH) soient des hydrazines, elles ne semblent pas agir de la même façon sur les mêmes organes. La MAM est décrite comme capable de pénétrer dans les neurones pour provoquer leur dégénérescence, alors que la MFH et la MMH sont plutôt décrites comme capables de pénétrer dans les cellules hépatiques et provoquer leur nécrose.

IV. Conclusion

Compte tenu des connaissances actuelles, il n'est pas possible d'affirmer l'implication des gyromitres dans la SLA. Des études sont nécessaires pour répondre à ces questions :

(i) la MAM est-elle présente dans les gyromitres ?

A l'heure actuelle, elle n'a pas été caractérisée dans les différentes espèces de gyromitres peut-être parce qu'elle n'existe pas ou parce que la méthodologie utilisée ne le permet pas. Il est intéressant de noter que la mise en évidence des toxines fongiques impliquées dans une intoxication n'est pas toujours aisée. Par exemple *Amanita proxima* est une espèce décrite comme mortelle. Cependant et à notre connaissance, la toxine responsable n'a toujours pas été identifiée alors que chez *A. smithiana*, espèce très proche d'*A. proxima*, mais poussant aux USA, la toxine a été identifiée et est responsable des mêmes symptômes.

(ii) Les deux autres toxines des gyromitres ainsi que les produits issus de leur métabolisation, sont-ils capables de pénétrer dans les neurones et provoquer leur dégénérescence ?

A notre connaissance, aucune donnée n'indique leur capacité à provoquer la dégénérescence neuronale.

Des études sont donc nécessaires pour comprendre le rôle potentiel des gyromitres dans la SLA.

THÈSE SOUTENUE PAR : Juliette HAVASI

TITRE :

Toxicité des champignons du genre Gyromitra et effets sur la santé humaine

CONCLUSION :

Cette thèse a pour objectif de présenter une analyse approfondie des champignons du genre Gyromitra, en mettant particulièrement l'accent sur l'étude de leur toxicité. Cette étude intègre les découvertes récentes pour enrichir notre compréhension de la nocivité de ces champignons.

Les champignons du genre Gyromitra ont longtemps été reconnus comme étant toxiques, responsables du syndrome gyromitrien. Les toxines impliquées et les mécanismes de toxicité sont bien connus. Notre étude a exploré l'étendue de la toxicité des gyromitres en particulier leur potentielle implication dans la maladie de Charcot ou sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Des études réalisées suite à un « hot spot » de SLA dans un village de Haute-Savoie ont mis en lumière en 2021 une possible corrélation entre la consommation de Gyromitra gigas et ces cas de SLA. Les patients atteints de SLA avaient consommé des champignons, notamment G. gigas. Tous les facteurs génétiques et environnementaux classiquement liés à la SLA ont été analysés et n'ont pas été retenus comme cause de cette sur-incidence. Nous avons dans cette thèse exploré la toxicité liée aux « hot spots » de la SLA décrits, c'est-à-dire les circonstances à l'origine de la SLA, les toxines impliquées et les mécanismes de toxicité. Nous les avons ensuite comparés à la toxicité connue des gyromitres.

Nous avons mis en évidence des indices pouvant mettre en cause l'implication des gyromitres dans la SLA. Il s'agit en particulier (i) du mode d'intoxication qui est alimentaire et (ii) de l'action des toxines impliquées. Une des toxines décrites comme à l'origine de la SLA est une hydrazine tout comme celles des gyromitres et ces toxines fonctionnent de façon similaire dans les cellules cibles spécifiques. Elles provoquent la dégénérescence cellulaire via le stress oxydatif en produisant des radicaux libres alkylants capables de se fixer sur les macromolécules cellulaires.

Le lien direct entre la SLA et la consommation de gyromitres ne peut pas encore être établi. Les enjeux résident dans la nécessité de mener des études approfondies sur les mécanismes impliqués afin de conclure sur la toxicité neuronale des gyromitres.

Parallèlement, il est impératif d'éduquer les patients sur les toxicités déjà connues et, compte tenu des risques évoqués, de les sensibiliser à ces risques afin d'éviter de nouvelles intoxications. Cette démarche revêt une importance cruciale pour assurer la sécurité publique et la santé des individus face à ces champignons potentiellement dangereux et souligne l'importance du pharmacien dans son rôle de conseil mycologique en officine.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 7/12/23

LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

Pr Michel SÈVE

Dr Bello MOUHAMADOU

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Bello

V. Annexes

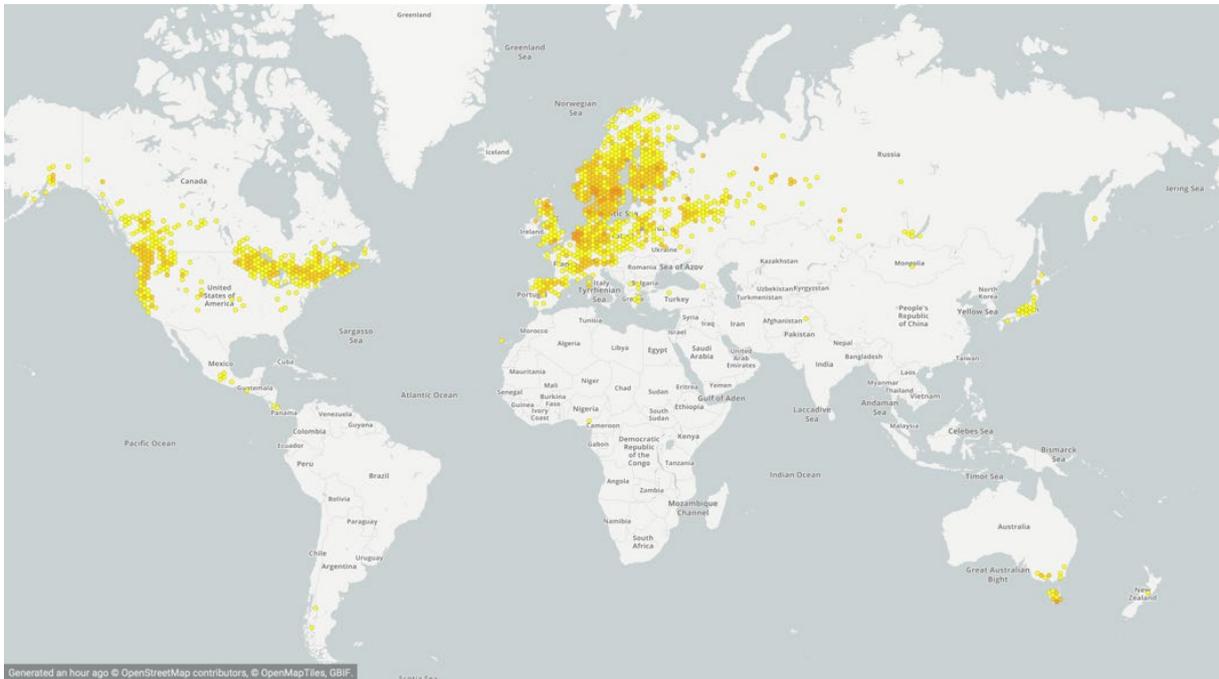
A. Annexe 1 : Liste des différentes espèces de gyromitre recensées

Noms de toutes les espèces de gyromitre selon COL

- *Gyromitra accumbens* Harmaja
- *Gyromitra ambigua* (P. Karst.) Harmaja
- *Gyromitra americanigigas* Dirks, A.N. Mill. &
- *Gyromitra anthracobia* Loizides, P.-A. Moreau
- *Gyromitra apiculatula* (McKnight) Berthet
- *Gyromitra arctica* Vassilkov
- *Gyromitra bubakii* Velen.
- *Gyromitra californica* (W. Phillips) Raitv.
- *Gyromitra chirripoensis* L.D. Gómez
- *Gyromitra columbiana* Harmaja
- *Gyromitra convoluta* (Seaver) Van Vooren
- *Gyromitra discinoides* (S. Imai) S. Imai
- *Gyromitra esculenta* Pers. ex Fr.
- *Gyromitra fluctuans* (Nyl.) Harmaja
- *Gyromitra gigas* (Krombh.) Quél.
- *Gyromitra grandis* (A. Cumino) Van Vooren & M. Carbone (2019)
- *Gyromitra infula* (Schaeff.) Quél.
- *Gyromitra intermedia* (Benedix) Harmaja
- *Gyromitra khanspurensis* Jabeen & Khalid
- *Gyromitra korfii* (Raitv.) Harmaja
- *Gyromitra korshinskii* (Jacz.) P.M. Kirk
- *Gyromitra labyrinthica* Fr.
- *Gyromitra lactea* J.Z. Cao, L. Fan & B. Liu
- *Gyromitra larryi* (McKnight) Harmaja
- *Gyromitra leucoxantha* (Bres.) Harmaja
- *Gyromitra longipes* Harmaja

- *Gyromitra macrospora* (Bubák) Harmaja
- *Gyromitra mcknightii* Harmaja
- *Gyromitra melaleucoides* (Seaver) Pfister
- *Gyromitra microspora* (Donadini) Harmaja
- *Gyromitra neuwirthii* Velen.
- *Gyromitra olympiana* (Kanouse) Harmaja
- *Gyromitra parma* (J. Breitenb. & Maas Geest.)
- *Gyromitra pratensis* Velen.
- *Gyromitra pseudogigas* X.C. Wang & W.Y.
- *Gyromitra recurva* (Snyder) Harmaja
- *Gyromitra sichuanensis* Korf & W.Y. Zhuang
- *Gyromitra slonevskii* V.P. Heluta
- *Gyromitra sphaerospora* (Peck) Sacc.
- *Gyromitra spinospora* (Lucchini & Pelland.)
- *Gyromitra splendida* Raitv.
- *Gyromitra suspecta* (Krombh.) J. Schröt.
- *Gyromitra tasmanica* Berk. & Cooke
- *Gyromitra tianshanensis* X.C. Wang & W.Y.
- *Gyromitra ticiniana* Littini
- *Gyromitra venenata* Hai J. Li, Z.H. Chen & Zhu
- *Gyromitra warnei* (Peck) Harmaja
- *Gyromitra xinjiangensis* J.Z. Cao, L. Fan & B. Liu

B. Annexe 2 : Cartes de répartition des principales espèces de gyromitre



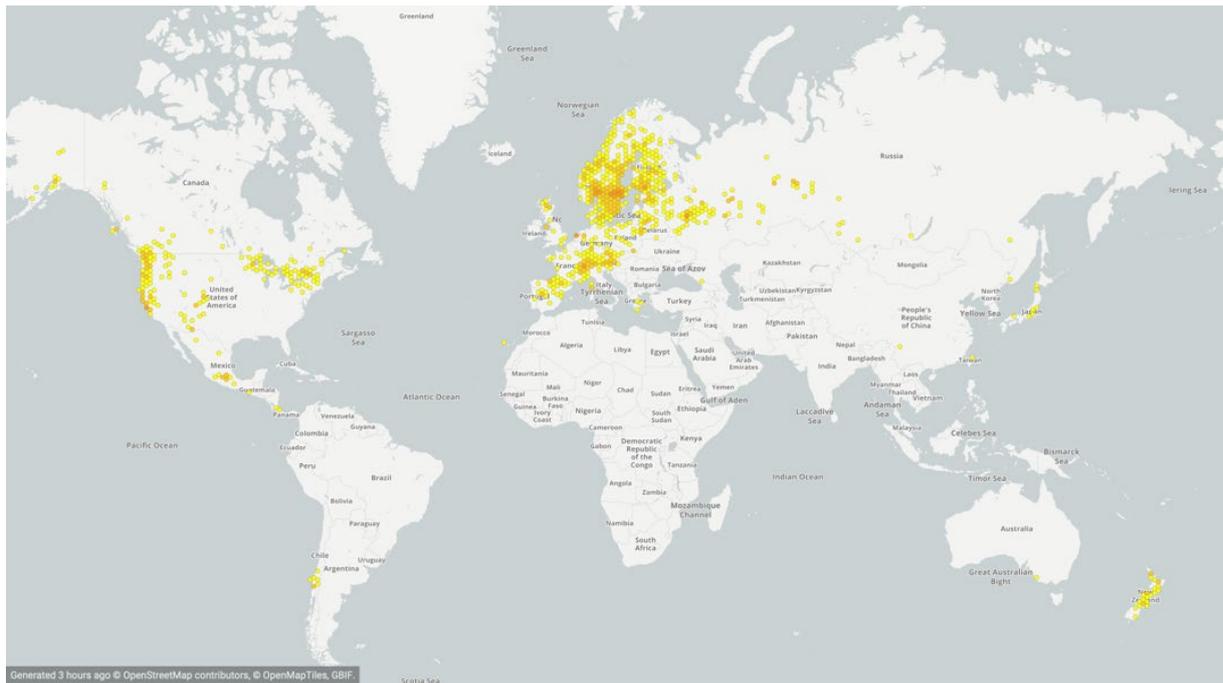
Annexe 2.1 - Répartition géographique de *Gyromitra esculenta*

[Source : <https://www.qbif.org/species/2593331>, consultée le 02/08/2023]



Annexe 2.2 - Répartition géographique de *Gyromitra qiqas*

[Source : <https://www.qbif.org/species/12197740>, consultée le 02/08/2023]



Annexe 2.3 - Répartition géographique de *Gyromitra infula*

[Source : <https://www.qbif.org/species/5258509>, consultée le 02/08/2023]

VI. Bibliographie

Andary, C, G Privat, et MJ Bourrier. 1985. «Variations of Monomethylhydrazine Content in *Gyromitra esculenta*.» *Mycological Society of America*, Mar-Apr: 259-264.

Apetrei, IM, et C Apetrei. 2016. «Amperometric Biosensor Based on Diamine Oxidase/Platinum Nanoparticles/Graphene/Chitosan Modified Screen-Printed Carbon Electrode for Histamine Detection.» *Sensors*.

Arshadi, M, C Nilsson, et B Magnusson. 2006. «Gas chromatography–mass spectrometry determination of the pentafluorobenzoyl derivative of methylhydrazine in false morel (*Gyromitra esculenta*) as a monitor for the content of the toxin gyromitrin.» *Journal of Chromatography* 229–233.

Azema, RC, et C Flahaut. 1967. «*Gyromitra*, champignon mortel ?» *Bull. Féd. Mycol. Dauphiné-Savoie* 26: 15-18.

Böhm, R., et E. Külz. 1885. «Über die giftigen Bestandteile der giftigen Lorchel.» *Archives of Experimental Pathology and Pharmacology*, 403.

Becker, RA, LR Barrows, et RC Shank. 1981. «Methylation of liver DNA guanine in hydrazine hepatotoxicity: dose- response and kinetic characteristics of 7-methylguanine and O6-methylguanine formation and persistence in rats.» (*Carcinogenesis*) 2: 1181–1188.

Bédry, R, et P Saviuc. 2002. «Intoxications graves par les champignons à l'exception du syndrome phalloïdien.» *Réanimation*, 524-532.

Bieganski, T, R Braun, et J Kusche. 1984. «N-methyl-N-formylhydrazine: a toxic and mutagenic inhibitor of the intestinal diamine oxidase.» *Agents and Actions*, 351-355.

Blackwell, M. 2011. «The Fungi : 1, 2, 3... 5,1 million species ?» *American Journal of Botany* 98 (3): 426-438.

Bogdanov, M, RH Brown, W Matson, R Smart, D Hayden, H O'Donnell, M Flint Beal, et M Cudkowicz. 2000. «Increased oxidative damage to DNA in ALS patients.» *Free Radical Biology and Medicine*, 652-658.

Bon, Marcel. 2004. *Champignons de France et d'Europe occidentale*. Flammarion.

- Brachet, V. 1990. «La toxicité des gyromitres.» *Sciences pharmaceutiques*.
- Braun, R, G Weyl, et KJ Netter. 1981. «The Toxicology of 1-acetyl-2-methyl-2-formylhydrazine (Ac-MFH).» *Toxicology Letters*, 271-277.
- Braun, R, U Greeff, et KJ Netter. 1980. «Indications for nitrosamide formation from the mushroom poison gyromitrin by rat liver microsomes.» *Xenobiotica*, 557-564.
- Bunton-Stasyshyn, R KA, R Saccon, P Fratta, et E Fisher. 2015. «SOD1 Function and Its Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathology : New and Renascent Themes.» *The Neuroscientist* 21 (5): 519-529.
- C Andary, G Privat, Bourrier MJ. 1985. «Variations of Monomethylhydrazine Content in *Gyromitra esculenta*.» *Mycological Society of America*, Mar-Apr: 259-264.
- Camu, W. 2017. *Pathologies neurologiques et environnement: SLA et environnement*. Toulouse: Journées de Neurologie de Langue Française.
- Chiu, AS, MM Gehringer, N Braidy, GJ Guillemin, JH Welch, et BA Neilan. 2013. «Gliotoxicity of the cyanotoxin, β -methyl-amino-L-alanine (BMAA).» (Science Reporters) 3 (1482).
- Coulot, M, et J Guillot. 1982. «Poisoning by Gyrimtra : a possible mechanism.» *Medical Hypotheses*, 325-344.
- Cox, PA, SA Banack, et SJ Murch. 2003. «Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam.» *National Academy of Sciences* 23: 13380-13383.
- Desai, J. 2010. «Pyridoxal kinase (PL kinase): Role in vitamin B6 metabolism .» *Virginia Commonwealth University*.
- Eriksson, OE, et K Winka. 1997. «Supraordinal taxa of Ascomycota.» *Myconet*, 1–16.
- Feinberg, A, et MS Zedeck. 1980. «Production of a highly reactive alkylating agent from the organospecific carcinogen methylazoxymethanol by alcohol dehydrogenase.» *Cancer Research* 40 (12): 4446-4450.

- Ferrante, RJ, SE Browne, Shinobu LA, AC Bowling, MJ Baik, U MacGarvey, NW Kowall, RH Brown, et MF Beal. 1997. «Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis.» *Journal of Neurochemistry*, 2064-2074.
- Gannett, PM, C Garrett, T Lawson, et B Toth. 1991. «Chemical oxydaytion and metabolism of N-methyl-N-formylhydrazine. Evidence for diazenium and radical intermediates.» *Food and Chemical Toxicology*, 49-56.
- Gerault, A, et L Girre. 1977. «Mise au point sur les intoxications par les champignons supérieurs.» *Bulletin de la Société Mycologique de France* 93 (3): 373-405.
- Giusti, GV, et A Carnevale. 1974. «A Case of Fatal Poisoning by Gyromitra esculenta.» *Arch. Toxicol.*, 26 Juin: 49-54.
- Grzymala, S. 1965. «Les recherches sur la fréquence des intoxications par les champignons.» *Bull. Med. Leg*, 200-210.
- Haun, CC, JD MacEwen, EH Vernot, et GF Eagan. 1970. «Acute inhalation toxicity of monomethylhydrazine vapor.» *American Industrial Hygiene Association Journal*, Nov-Déc: 667-677.
- Hibbett, DS, M Binder, JF Bischoff, M Blackwell, PF Cannon, et OE Eriksson. 2007. «A higher-level phylogenic classification of the Fungi.» *Mycol Res.*, 509-47.
- Huisgen, R, et H Reimlinger. 1956. «L'isomérisation des nitroso-acyl-alkylamines en diazoesters et leur cinétique.» *Justus Liebigs Ann. Chem*, 161.
- Inami, K, M Takada, M Nagata, T Higashi, et M Mochizuki. 2017. «The mutagenic mechanism of oxygenated alkylhydrazones occurs through alkyl radicals and alkyl diazonium ions(Camb). 2017 Feb 2;6(2):173-178.» *Toxicology Research (Camb)*, 2 Fev: 173-178.
- Kiernan, MC, S Vucic, BC Cheah, MR Turner, A Eisen, et O Hardiman. 2012. «Amyotrophic Lateral Sclerosis.» *Lancet* 377: 942-955.
- Kirk, P. 2023. «Catalogue of Life Checklist.» *Species Fungorum Plus*, Jan.
- Kisby, G. E., H. Moore, et P. S. Spencer. 2013. «Animal models of brain maldevelopment induced by cycad plant genotoxins.» *Birth Defects Research*, Décembre: 247-255.

- Kisby, GE, M Ellison, et PS Spencer. 1992. «Content of the neurotoxins cycasin (methylazoxymethanol beta-D-glucoside) and BMAA (beta-N-methylamino-L-alanine) in cycad flour prepared by Guam Chamorros.» *Neurology* 42 (5): 1336-1340.
- Lagrange, E, JP Vernoux, J Reis, V Palmer, W Camu, et PS Spencer. 2021. «An amyotrophic lateral sclerosis hot spot in the French Alps associated with genotoxic fungi.» *Journal of the Neurological Sciences* 427.
- Larsen, E, K Reite, G Nesse, C Gran, E Seeberg, et A Klungland. 2006. «Repair and mutagenesis at oxidized DNA lesions in the developing brain of wild-type and Ogg1^{-/-} mice.» (*Oncogene*) 25: 2425–2432.
- Larsson, BK, et TK Eriksson. 1989. «The analysis and occurrence of hydrazine toxins in fresh and processed false morel, *Gyromitra esculenta*.» *National Food Administration*.
- Légifrance. s.d. «Article 15 : Décret du 15 avril 1912 pris pour l'application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications de denrées alimentaires en ce qui concerne les denrées alimentaires et spécialement .»
- List, PH, et P Luft. 1968. «Gyromitrin, the poison of *Gyromitra esculenta*.» *Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges*, 294-305.
- Liu, X, T Rush, J Zapata, et D Lobner. 2009. «β-N-methylamino-L-alanine induces oxidative stress and glutamate release through action on system Xc(-).» *Experimental Neurology*, 429-433.
- Longinetti, E, et F Fang. 2019. «Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature.» *Current Opinion in Neurology* 32 (5): 771-776.
- Mäkinen, SM, M Kreula, et M Kauppi. 1977. «Acute oral toxicity of ethylidene gyromitrin in rabbits, rats and chickens.» *Food and Cosmetics Toxicology*, 575-578.
- Maintz, L, et N Novak. 2007. «Histamine and histamine intolerance.» *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1185-1196.

- Martin, LJ, Z Liu, K Chen, AC Price, Y Pan, JA Swaby, et WC Golden. 2007. «Motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis mutant superoxide dismutase-1 transgenic mice : mechanisms of mitochondriopathy and cell death.» *Journal of Comparative Neurology*, 20-46.
- Masseret, E, S Bannack, et F Boumédiène. 2013. «Dietary BMAA exposure in an amyotrophic lateral sclerosis cluster from southern France.» *Plos One* 8 (12).
- McBean, GJ. 2017. «Cysteine, Glutathione, and Thiol Redox Balance in Astrocytes.» *Antioxidants*.
- Michelot, D. 1987. *Bulletin Trimestriel de la Société Mycologique de France*.
- Michelot, D, et B Toth. 1991. «Poisoning by Gyromitra esculenta - a Review.» *Journal of applied toxicology* II (4): 235-243.
- Miller, JA, et EC Miller. 1965. «Metabolism of drugs in relation of carcinogenicity.» (Annals of the New York Academy of Sciences journal) 123: 125-140.
- Murata, T, C Ohtsuka, et Y Terayama. 2008. «Increased mitochondrial oxidative damage and oxidative DNA damage contributes to the neurodegenerative process in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.» *Free Radical Research*, 221-225.
- Nagel, D, L Wallcave, B Toth, et R Kupper. 1977. «Formation of methylhydrazine from acetaldehyde N-methyl-N-formylhydrazone, a component of Gyromitra esculenta.» *Cancer Research*, 3458-3460.
- Nakasu, S, T Fukami, K Baba, et M Matsuda. 2004. «Immunohistochemical study for O6-methylguanine-DNA methyl- transferase in the non-neoplastic and neoplastic components of gliomas.» *Journal of Neuro-Oncology* 70: 333-340.
- Patocka, J, R Pita, et K Kuca. 2012. «Gyromitrin, mushroom toxin of Gyromitra Spp.» *Military Medical Science Letters*, 61-67.
- Pierrot, F, et M Vessiller. 2017. *Place thérapeutique et biosynthèse de deux immunosuppresseurs d'origine fongique, la ciclosporine A et l'acide mycophénolique.* <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:103338765>.

- Plato, CC, RM Garruto, D Glasko, UK Craig, et M Plato. 2003. «Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years.» (*American Journal of Epidemiology*) 157: 149–157.
- Pyysalo, H. 1975. «Some New Toxic Compounds in False Morels, *Gyromitra esculenta*.» *Naturwissenschaften* 62: 395.
- Pyysalo, H, et A Niskanen. 1977. «On the Occurrence of N-Methyl-N-formylhydrazones in fresh and processed False Morel, *Gyromitra esculenta*.» *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 25 (3): 644-647.
- Ruggiero, MA, DP Gordon, TM Orrell, N Bailly, T Bourgoin, et RC Brusca. 2015. «A Higher-Level Classification of All Living Organism.» *Plos One* 10 (4).
- Saviuc, P, et PA Moreau. 2012. «Intoxications par les champignons : syndromes à latence longue.» *EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement* 7 (3): 1-13.
- Soulard, C, C Salsac, K Mouzat, C Hilaire, J Roussel, A Mezghrani, S Lumbroso, C Raoul, et F Scamps. 2020. «Spinal Motoneuron TMEM16F Acts at C-boutons to Modulate Motor Resistance and Contributes to ALS Pathogenesis.» 30.
- Spatafora, JW, GH Sung, D Johnson, C Hesse, B O'Rourke, M Serdani, R Spotts, et al. 2006. «A five-gene phylogeny of Pezizomycotina.» *Mycologia*, Nov-Déc: 1018-28.
- Spencer, PS. 1987. «Guam ALS/Parkinsonism-dementia: A long-latency neurotoxic disorder caused by “slow toxin(s)” in food?» (*Canadian Journal of Neurological Sciences*) 14: 347-357.
- Spencer, PS, CE Garner, VS Palmer, et GE Kisby. 2016. «Vervets and macaques: Similarities and differences in their responses to L-BMAA.»
- Spencer, PS, PB Nunn, J Hugon, AC Ludolph, SM Ross, DN Roy, et RC Robertson. 1987. «Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin.» (*Science*) 237: 517-522.
- Spencer, PS, VS Palmer, et GE Kisby. 2020. «Western Pacific ALS-PDC: Evidence implicating cycad genotoxins.» *Journal of the Neurological Science*.

- Toth, B, et D Nagel. 1978. «Tumors induced in mice by N-methyl-N-formylhydrazine of the false morel *Gyromitra esculenta*.» *J Natl Cancer Inst*, 201-204.
- Toth, B, K Patil, J Erickson, et R Kupper. 1979. «False morel mushroom *Gyromitra esculenta* toxin: N-methyl-N-formylhydrazine carcinogenesis in mice.» *Mycopathologia*, 17 Sept: 121-128.
- van Delft, JH, MJ Steenwinkel, AJ de Groot, AA van Zeeland, G Eberle-Adamkiewicz, MF Rajewsky, J Thomale, et RA Baan. 1997. «Determination of N7- and O6-methylguanine in rat liver DNA after oral exposure to hydrazine by use of immunochemical and electrochemical detection methods.» (*Fundamental and Applied Toxicology*) 35: 131-137.
- Weiss, JH, et DW Choi. 1988. «Beta-N-methylamino-L-alanine neurotoxicity: requirement for bicarbonate as a cofactor.» (*Science*) 241 (4868): 973-975.
- White, J, SA Weinstein, L De Haro, R Bédry, A Schaper, BH Rumack, et T Zilker. 2018. «Mushroom poisoning: a proposed new clinical classification.» *Toxicon*.
- Zarei, S, K Carr, L Reiley, K Diaz, O Guerra, PF Altamirano, W Pagani, D Lodin, G Orozco, et A China. 2015. «A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis.» *Surgical Neurology International* 6: 171.
- Zedeck, MS, N Frank, et M Wiessler. 1979. «Metabolism of the colon carcinogen methylazoxymethanol acetate.» *Gastroenterology Research* 4: 32-37.



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Résumé

L'objectif de cette thèse est d'étudier la toxicité des champignons du genre *Gyromitra* en vue de comprendre leur potentielle implication dans la maladie de Charcot ou sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Les gyromitres sont, pour la plupart, des champignons toxiques car elles contiennent de la gyromitrine et sont à l'origine du syndrome gyromitrien pouvant entraîner le décès. Les symptômes sont variés : troubles digestifs, troubles neurologiques tels que des convulsions et troubles hépatiques. Le taux de mortalité est d'environ 10%.

En 2021, des investigations menées dans un « hot spot » de la SLA en Haute-Savoie ont montré que les habitants atteints de cette maladie avaient consommé des *Gyromitra gigas*. Tous les autres facteurs environnementaux et d'exposition à des toxines n'ont montré aucune différence avec les habitants ne présentant pas la maladie.

Nous avons exploré dans cette thèse les toxines impliquées dans la SLA et nous les avons comparées à celles contenues dans les gyromitres. Nous avons mis en évidence des indices pouvant mettre en cause l'implication des gyromitres dans la SLA. Il s'agit en particulier (i) du mode d'intoxication qui est alimentaire et (ii) de l'action des toxines impliquées. Une des toxines décrites comme à l'origine de la SLA est une hydrazine, tout comme celles contenues dans les gyromitres. Ces toxines ont des actions similaires sur leurs cellules cibles spécifiques. Elles provoquent la dégénérescence des cellules via le stress oxydatif en produisant des radicaux libres alkylants capables de se fixer sur les macromolécules cellulaires.

Le lien direct entre la SLA et la consommation de gyromitres ne peut pas encore être établi. Il est nécessaire que des études approfondies soient menées afin de caractériser d'éventuelles toxines non encore identifiées chez les gyromitres et d'étudier spécifiquement les effets des toxines gyromitriennes sur les neurones.