infOGM

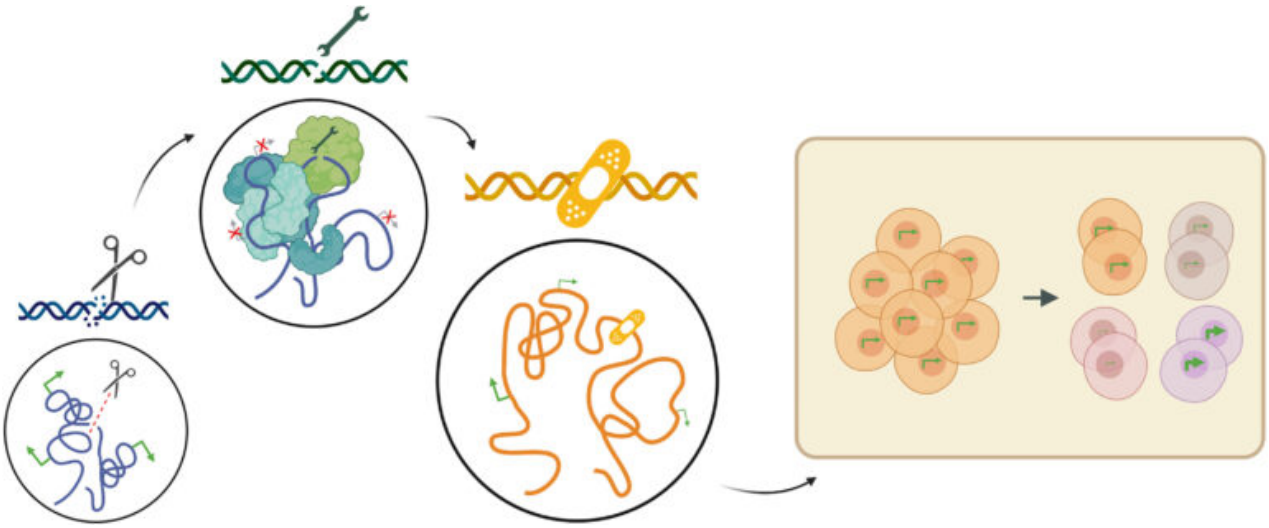
Veille citoyenne d'information sur les OGM et les semences

Effets hors-cibles des NTG : Crispr/Cas « fatigue la chromatine »

Par Annick BOSSU

Publié le 23/06/2026, modifié le 08/07/2026

Présenté comme précis, simple et peu coûteux, Crispr/Cas constitue l'outil phare des promesses que font miroiter les OGM issus de nouvelles techniques de modification génétique (NTG). Déjà au cœur de plusieurs controverses, l'outil Crispr/Cas fait encore parler de lui. Il s'agit cette fois de la découverte d'un nouveau type d'effets délétères.



S. Bantele et al. - La fatigue de la chromatine : une conséquence héréditaire de la rupture et de la réparation de l'ADN.

Les effets imprévus de l'usage de Crispr/Cas, ses effets non intentionnels sur l'ADN, hors-cible et sur-cible, sont renseignés depuis une dizaine d'années[i]. Ils sont pourtant invisibilisés dans le texte législatif adopté par le Parlement européen, le 17 juin 2026[ii], concernant les NTG. Quant aux effets épigénétiques et phénotypiques, souvent en rétro-action sur le génome, ils n'y sont pas non plus évoqués.

Nous abordons ici une publication scientifique de novembre 2025[iii] précisant justement les conséquences de l'usage de Crispr/Cas au niveau épigénétique et, plus précisément, au niveau de la chromatine. Qu'est-ce que la chromatine ? En quoi sa modification pourrait être importante et devrait remettre en cause l'utilisation de l'outil Crispr/Cas ?

Aperçu des connaissances actuelles sur la chromatine

Identifiée par Flemming[iv], au temps du microscope optique (vers 1880) pour observer les cellules eucaryotes, cette substance, située dans le noyau des cellules, forme des granulations qui se teintent en présence de certains colorants. Le scientifique la nomme « *chromatine* » (du grec ????? = chrôma = couleur). Flemming remarque également que la chromatine se transforme en filaments lors de la division cellulaire. Ces filaments seront plus tard nommés chromosomes (corps colorés).

Ce n'est que bien plus tard que l'on découvrira que le support de l'information génétique est une molécule, nommée ADN, et que la chromatine est une structure assemblant de l'ADN, des protéines (appelées histones) et de quelques brins d'ARN. Cette organisation forme un tout et assure la compaction de l'ADN dans le noyau (par enroulements successifs). Ainsi, les 2 mètres d'ADN d'une cellule humaine sont confinés sous forme de chromatine dans un compartiment, le noyau, de quelques micromètres (1 micromètre = 0,001 mm) tant que la cellule ne se divise pas (interphase) et de chromosomes lorsqu'elle se divise. Le chromosome est la compaction maximale d'une molécule d'ADN dans la cellule.

La chromatine, très décompactée comparée aux chromosomes, ressemble à un collier de perles et sa structure a été révélée par le microscope électronique à de très rares endroits du noyau dans la cellule en interphase.

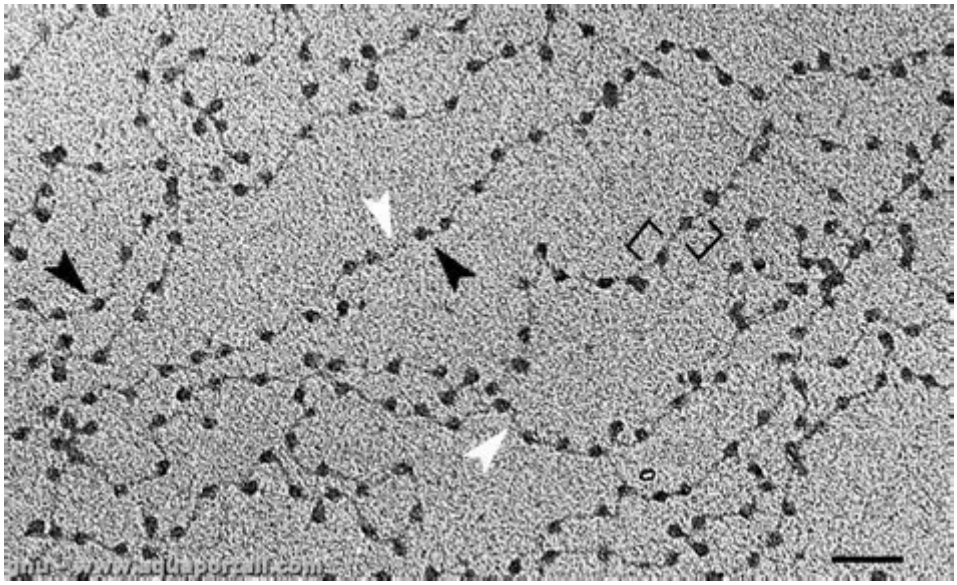


Figure 1 : Chromatine très décompactée et interprétation du collier de perles.
Flèches blanches : « *fil* » = molécule d'ADN
Flèches noires : « *perles* » = nucléosome (8 molécules de protéines histones regroupées)

C'est pendant cette étape de décompaction que l'ADN peut être actif, c'est-à-dire transcrit en ARN messager et répliqué, mais aussi réparé après coupure. En dehors de ce temps, l'ADN n'est pas accessible, car très condensé.

Cette structure de la chromatine n'est pas figée. En effet, « *les constituants protéiques du nucléosome ou histones existent sous forme de variants et peuvent être modifiés, le nucléosome représente un module variable, fournissant un répertoire élargi d'informations qui s'ajoutent à celles apportées par le code génétique* »[v]. On parle parfois de « *code histone* ».

Ces variants agissent sur l'expression génique, ce qui souligne l'importance du maintien de l'intégrité de la chromatine[vi]. Les stress génotoxiques (sur l'ADN) font partie des facteurs influençant les histones de la chromatine.

Crispr/Cas, un stress génotoxique modifiant la chromatine ?

On se rappelle que le complexe Crispr/Cas9 a pour capacité de couper les deux brins de la molécule d'ADN, ce qui perturbe l'intégrité de l'ADN (effets sur-cible et hors-cible), mais aussi, et c'est ce que vient de montrer l'étude publiée sur *Science*[vii], sur l'ensemble de la chromatine, c'est-à-dire la structure qui détermine l'expression de l'ADN en relation avec les histones. En utilisant Crispr/Cas9, les chercheurs ont introduit des ruptures double brin d'ADN ciblées (comme le font les bio-techniciens qui fabriquent des OGM), puis ont suivi les changements dans l'organisation de la chromatine et l'activité génique.

L'étude a été réalisée sur des cellules humaines dans le cadre d'une thérapie génique humaine en contexte expérimental.

Les chercheurs ont constaté que, même après la réparation de l'ADN (réunion des deux extrémités de chaque brin), la chromatine, dans le domaine ciblé par Crispr, connaît des changements substantiels de son organisation spatiale : la chromatine est restée mal repliée et a montré une expression réduite de plusieurs gènes, ce que l'on appelle des altérations transcriptionnelles. Les auteurs, Susanne Bantele *et al.*, appellent ce phénomène la « *fatigue de la chromatine* ». Ils notent qu'il s'agit d'un effet jusqu'ici inconnu des réponses des cellules à la rupture et à la réparation de l'ADN, avec le potentiel de modifier de façon permanente la composition et le fonctionnement des cellules génétiquement modifiées avec l'outil Crispr/Cas9. La rupture double brin de l'ADN est particulièrement délétère sur la chromatine[viii].

Cette « *fatigue de la chromatine* » apparaît aussi bien quand Crispr/Cas est utilisé pour éteindre un gène, que pour modifier un gène par mutagénèse ou réaliser une transgénèse.

La « *fatigue de la chromatine* », une altération durable

Les auteurs de l'étude ont montré que ces altérations de la chromatine sont durables. Ces effets post-réparation sont hérités par les cellules filles et modifient l'expression des gènes à travers plusieurs générations cellulaires. Les conséquences cellulaires et physiologiques potentielles de ces modifications durables restent à étudier, sachant, entre autres, que des patients ont déjà été traités par thérapie génique utilisant Crispr/Cas[ix].

Par ailleurs, l'organisation de l'ADN lui-même et au sein de la chromatine, avec des histones et des ARN, est très ancienne dans l'évolution du vivant et partagée entre tous les eucaryotes[x]. On découvre petit-à-petit qu'il existe une variabilité, spatiale et temporelle, de la chromatine. Cependant, même au sein de ce paysage dynamique, des domaines de chromatine entiers peuvent être maintenus de manière stable et le schéma global reste le même entre eucaryotes[xi].

Les conséquences de cette fatigue de la chromatine altérant l'expression des gènes chez les plantes génétiquement modifiées par Crispr/Cas pourraient être une modification de la biochimie, y compris la production de nouvelles toxines et d'allergènes, ou une valeur nutritionnelle altérée[xii].

Chez les animaux génétiquement modifiés par Crispr/Cas, dont l'espèce humaine, les perturbations de l'expression des gènes suite à la fatigue de la chromatine pourraient déclencher de graves conséquences physiologiques : « *L'architecture chromatine est un déterminant central de la stabilité génomique. Une réparation efficace de l'ADN nécessite un remodelage dynamique*

de la chromatine pour accorder aux facteurs de réparation un accès en temps opportun aux lésions et pour orchestrer le choix de la voie de réparation. La perturbation des mécanismes de régulation de la chromatine ou des voies de réponse aux dommages à l'ADN sape la fidélité à la réparation et contribue à un large éventail de troubles humains, y compris les syndromes de développement, le vieillissement prématuré et les cancers multiples »[xiii].

Cette nouvelle étude ouvre la voie à d'autres recherches[xiv]. Par exemple, la « *fatigue de la chromatine* » peut-elle affecter les cellules sexuelles et la descendance des organismes ? Chez les végétaux, les études sur les conséquences phénotypiques de cette fatigue de la chromatine devraient être menées, à l'heure ou l'outil phare des NTG, Crispr/Cas, semble en être une cause non négligeable.

La « *fatigue de la chromatine* » devrait être considérée comme une trace épigénétique, une cicatrice qui pourrait potentiellement être un danger pour l'organisme, mais aussi une marque de la modification du génome par Crispr/Cas ou d'autres procédés de modification génétique, et donc une possibilité de détection/identification évidente de ces modifications génétiques, intentionnelles ou non. Mais, dans leur volonté de déréglementer les OGM obtenus par NTG, la Commission européenne et le Conseil de l'Union européenne n'en n'ont pas tenu compte.

Ironie de l'histoire et fait pour le moins curieux : certains auteurs de l'article de *Science*[xv] sont des employés d'une société bien connue des bitechs... ou plutôt, une famille de sociétés danoises : la famille Novo ! Cette dernière fait d'ailleurs activement pression pour déréguler les micro-organismes génétiquement modifiés ! Les lobbyistes des entreprises Novo ont-ils lu les découvertes sur la chromatine de leurs propres scientifiques ?[xvi]

i Quelques exemples :
Annick Bossu, « Médecine : les technologies Crispr/Cas se cherchent encore », *Inf'OGM*, 20 février 2024.
Annick Bossu, « OGM : quand la biologie met Crispr au pas », *Inf'OGM*, 10 novembre 2022.
Eric Meunier, « OGM – Crispr/Cas peut « éclater » les génomes », *Inf'OGM*, 28 octobre 2021.

ii Eric Meunier, « La déréglementation des OGM/NTG adoptée à Strasbourg », *Inf'OGM*, 17 juin 2026.

iii S. Bantele *et al.*, « Repair of DNA double-strand breaks leaves heritable impairment to genome function », Science, Vol. 390, Issue 6773, 6 novembre 2025.

iv Pionnier de la cytologie (ou biologie cellulaire), il a décrit la mitose, la chromatine...

v Geneviève Almouzni, « La chromatine, un véhicule d'informations au-delà de la séquence d'ADN : sa
dynamique et sa stabilité », 25 novembre 2014.

vi *Ibid.*

vii S. Bantele *et al.*, « Repair of DNA double-strand breaks leaves heritable impairment to genome function », Science, Vol. 390, Issue 6773, 6 novembre 2025.

viii Il existe deux voies principales de réparation de l'ADN, dont une plus fidèle que l'autre. Pour cette dernière, moins fidèle, elle aurait un effet mutagène avec un risque de provoquer des tumeurs malignes. De nombreux mécanismes de régulation influencent le choix de l'une ou l'autre de ces voies pour la réparation des cassures double brins. Un de ces mécanismes relève justement des effets de la chromatine.

Joonyoung Her, Samuel F. Bunting, « How cells ensure correct repair of DNA double-strand breaks », *Journal of Biological Chemistry*, Volume 293, Issue 27, 6 juillet 2018.

ix Annick Bossu, « Médecine : les technologies Crispr/Cas se cherchent encore », *Inf'OGM*, 20 février 2024.

x Les histones ne sont même pas propres aux cellules eucaryotes :
Janet Iwasa, « La molécule du mois : les histones à travers l'arbre du vivant », 26 février 2026.

xi Jannon Fuchs *et al.*, « Chromosomal histone modification patterns - from conservation to diversity », *Trends in Plant Science*, Vol. 11, mai 2026.

xii GMWatch, « Gene editing disrupts multiple gene functions through large-scale epigenetic changes in a way that persists through successive cell generations », 17 décembre 2025.

xiii Joonyoung Her, Samuel F. Bunting, « How cells ensure correct repair of DNA double-strand breaks », *Journal of Biological Chemistry*, Volume 293, Issue 27, 6 juillet 2018.
Adriana Chiaramida *et al.*, « Chromatin Remodeling, DNA Double-Strand Break Repair, and Human Disease: How a Breakup Changes You », *Biomolecules*, 15 avril 2026.

xiv Lingjiang Chen, Zhiyong Mao, Yu Chen, « Chromatin fatigue: An epigenetic legacy of DNA repair », *Ageing Cancer Res Treat*, 2026.

xv S. Bantele *et al.*, « Repair of DNA double-strand breaks leaves heritable impairment to genome function », Science, Vol. 390, Issue 6773, 6 novembre 2025.

xvi GMWatch, « Gene editing disrupts multiple gene functions through large-scale epigenetic changes in a way that persists through successive cell generations », 17 décembre 2025.
Christophe Noisette, « Novonesis, un nouveau géant danois promoteur de « *biosolutions* » ? », *Inf'OGM*, 25 avril 2024.

Adresse de cet article : https://infogm.org/effets-hors-cibles-des-ntg-crispr-cas-fatigue-la-chromatine/