Veille citoyenne d'information sur les OGM et les semences

Modifier génétiquement une plante est loin d’être anodin

Par Eric MEUNIER

Publié le 30/06/2016, modifié le 09/03/2026



Actuellement, plusieurs nouvelles techniques de modification génétique font l’objet de discussion, pour déterminer si les produits qui en seront issus seront, ou non, réglementés comme les OGM transgéniques. Suite à une audition parlementaire [1] en avril 2016, nous allons essayer de comprendre certains des risques potentiels liés à la seule mise en œuvre d’une technique de modification génétique, qu’elle quelle soit, sur une culture de cellules végétales.

Les techniques de modification génétique, nouvelles ou anciennes, ne sont pas totalement maîtrisées : si elles permettent d'apporter certains nouveaux caractères à un être vivant (comme la capacité à tolérer un herbicide), elles produisent également de façon non intentionnelle d'autres modifications dénommées « hors-cible » (off-target en anglais) car ayant lieu en d'autres endroits du génome que celui initialement ciblé. Le 7 avril 2016, comme en écho aux remarques d'Yves Bertheau, ex-membre du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB), formulées depuis décembre 2015, Jean-Christophe Pagès, président du Comité Scientifique (CS) du HCB, expliquait à l'Office parlementaire sur l'évaluation des choix scientifiques et techniques (OPECST) à propos d'une de ces nouvelles techniques, Crispr/Cas9, qu'il « *faut ne pas oublier quelles sont les difficultés de son application [...] en particulier* in vivo *chez l'animal dans la mesure où il faut apporter une matrice et on a actuellement de gros soucis de vectorisation pour pouvoir le faire.* In vitro*, en culture, en revanche, c'est quelque chose de beaucoup plus aisé et c'est la raison pour laquelle la majorité des applications sont des applications de recherche et éventuellement des applications pour lesquelles on peut reconstituer des organismes à partir de culture* in vitro*, et là ça concerne effectivement certaines plantes* »… Des propos qui interpellent car, à y regarder de plus près, l'avis du CS du HCB du 4 février 2016 - devenu depuis rapport provisoire - ne fait pas état de telles difficultés *in vivo*, ou de telles « facilités » de mise en œuvre *in vitro*.

Inf'OGM vous propose un tour d'horizon des effets non souhaités et non contrôlables lors des différentes étapes du processus de modification génétique. Nous allons nous intéresser à l'étape dite de vectorisation qu'évoque Jean-Christophe Pagès, qui consiste à apporter dans une cellule le matériel destiné à générer la modification génétique souhaitée. Mais aussi aux étapes préalables à cette phase de vectorisation qui s'avèrent être sources de stress capables d'induire des mutations et des épimutations (voir encadré ci-dessous).

Mutation, épimutation : de quoi parle-t-on ?

Une mutation est couramment définie comme une modification de l'information génétique contenue dans un organisme, que ce soit sous forme d'ADN ou d'ARN. Les mutations sont héréditaires. Elles peuvent être « *silencieuses* », c'est-à-dire n'avoir aucune implication dans le métabolisme de l'organisme. Elles peuvent aussi affecter l'expression d'un ou plusieurs gènes, modifiant le métabolisme.
Les épimutations appartiennent à la famille des mutations affectant l'expression d'une séquence génétique mais qui ne sont pas dues à une modification de la séquence génétique elle-même. Elles peuvent par exemple être dues à un changement de la composition chimique de briques de base de l'ADN, les nucléotides.

Préparation des cellules à transformer

La première étape avant de pouvoir introduire du matériel dans des cellules (la vectorisation dont parle J.-C. Pagès) consiste à préparer les cellules végétales. Les techniciens de laboratoire vont casser la paroi des cellules, voire l'enlever complètement. Les cellules végétales dont la paroi a disparu, ou protoplastes, deviennent donc transformables et les biologistes peuvent alors faire entrer toute une panoplie d'outils comme des grosses protéines, des ARN et/ou des ADN codant dans ces cellules. Or, comme le rappelle Yves Bertheau, cette « simple » formation de protoplastes induit des mutations et épimutations, un phénomène abondamment observé dans la

littérature scientifique [2].

La simple mise en culture de cellules induit des mutations

La deuxième étape consiste à cultiver ces protoplastes. Or le fait même de mettre en culture des cellules est générateur de mutations et épimutations. Le plus étonnant est qu'une bibliographie scientifique montre que les mécanismes à la base de l'apparition de ces mutations et épimutations restent encore assez méconnus malgré des décennies d'utilisation [3]. Ce phénomène, appelé variation somaclonale, est tel qu'il a d'ailleurs été utilisé par des semenciers pour créer une « diversité génétique » nécessaire pour « améliorer » des plantes, pour reprendre un élément de langage des semenciers. Le Groupement national des industries semencières (GNIS) explique ainsi que « *la variation somaclonale est la modification observée chez certaines cellules, après un long cycle de cultures* in vitro *sans régénération. Elles ne sont plus alors identiques à la plante mère. Cette variation peut être due à une modification du génome nucléaire ou du génome des organites cytoplasmiques* » [4].
En d'autres termes, les plantes obtenues à partir de ces cellules auront des caractéristiques différentes. Le GNIS apporte une dernière précision intéressante : « *les modifications de caractères obtenues sont peu stables et ne se retrouvent pas toujours dans la plante régénérée, ou dans sa descendance* ». La raison ? Des modifications apparues (épimutations) peuvent faire disparaître les mutations obtenues [5]… Comme nous l'explique Yves Bertheau, « *il paraît difficile dans de telles conditions de prévoir quels impacts peut avoir cette étape de mise en culture de cellules lors de la mise en œuvre d'une nouvelle technique de modification génétique* ».

La vectorisation, enfin...

Cellules préparées et mises en cultures, nous voilà enfin prêts à introduire le matériel destiné à générer la modification souhaitée. Selon les techniques, ce matériel peut consister en protéines et/ou séquences génétiques de type ARN ou ADN – molécule plus fréquemment utilisée dans le cas des plantes - codant (oligonucléotides, plasmides, virus…). Les méthodes utilisées pour faire pénétrer ce matériel dans les cellules consistent tout simplement à faire des trous dans les membranes restantes (cytoplasmique et nucléaire) de la cellule. Or, comme nous l'explique Yves Bertheau, faire de tels trous induit, là encore, des mutations et des épimutations [6]. Surtout, le chercheur estime qu'il est impossible de prévoir une grille générale d'appréciation des risques. Car il faut choisir entre plusieurs techniques de vectorisation, entre différents types de matériel, le tout selon les séquences génétiques à introduire et les espèces ciblées. Au final, seule une analyse au cas par cas comme prévu pour les OGM permet d'évaluer les potentiels risques liés à tous ces effets non intentionnels.

Le rapport provisoire du CS du HCB silencieux sur ces mutations

Dans un article publié en 2011, des scientifiques ont estimé que 35% de tous les effets non intentionnels observés suite à une modification génétique de la variété de riz Senia par transgenèse sont dus au processus même de transformation des cellules [7]. Le phénomène n'est donc pas anodin.

Étonnamment, et malgré les déclarations de son Président devant l'OPECST, le comité scientifique du HCB n'a pas fait état de ces risques dans son rapport provisoire sur les risques liés aux nouvelles techniques [8]. Si la question de la « vectorisation » est bien abordée dans les fiches du CS de chaque technique, il s'agit seulement de faire état des moyens de mise en œuvre d'une technique et de décrire comment le matériel est introduit dans les cellules. Nulle part il n'est fait état des mutations et épimutations qui peuvent émerger à chacune des étapes comme nous

venons de le voir. Le HCB étant composé d'un comité d'experts scientifiques, on attend de ce comité qu'il discute et explique, pas qu'il ignore ces points. D'autant que la vectorisation – pour ne parler que de ce qui est évoqué dans le rapport du CS – n'apparaît pas complètement au point selon les techniques, le même CS notant ainsi pour la mutagenèse dirigée par oligonucléotides que « *de nombreuses molécules ou mélanges moléculaires sont en cours d'essais pour améliorer la vectorisation qui fonctionne relativement bien* in vitro *mais très peu sur des organismes entiers (Liang et al., 2002)* » [9].

*****

LIRE LA SUITE

---

[1] Eric MEUNIER, « Crispr/Cas9 : encore inefficient en santé, mais déjà bon en agriculture ? », *Inf'OGM*, 2 mai 2016

[2] « Stress induces plant somatic cells to acquire some features of stem cells accompanied by selective chromatin reorganization », Florentin, A. et al. (2013), *Developmental Dynamics*, 242(10), 1121-1133 ;
« Developmental stage specificity and the role of mitochondrial metabolism in the response of *Arabidopsis* leaves to prolonged mild osmotic stress », Skirycz, A. et al., (2010). *Plant Physiology*, 152(1), 226-244 ;
« *Arabidopsis* mesophyll protoplasts : a versatile cell system for transient gene expression analysis », Yoo, S.-D.et al. (2007). *Nat. Protocols*, 2(7), 1565-1572.

[3] « Cell culture-induced gradual and frequent epigenetic reprogramming of invertedly repeated tobacco transgene epialleles », Krizova, K. et al., (2009). *Plant Physiology*, 149(3), 1493-1504 ;
« Extended metAFLP approach in studies of tissue culture induced variation (TCIV) in triticale », Machczy?ska, J. et al., (2014). *Molecular Breeding*, 34(3), 845-854 ;
« Tissue culture-induced novel epialleles of a Myb transcription factor encoded by pericarp color1 in maize », Rhee, Y. et al., (2010). *Genetics*, 186(3), 843-855 ;
« Transformation-induced mutations in transgenic plants : analysis and biosafety implications », Wilson, A.K. et al., (2006). *Biotechnol Genet Eng Rev*, 23(1), 209-238 ;
« A whole-genome analysis of a transgenic rice seed-based edible vaccine against cedar pollen allergy », Kawakatsu, T. et al., (2013).. *DNA Research* 20, 623-631 ;
« Recent progress in the understanding of tissue culture-induced genome level changes in plants and potential applications », Neelakandan et al.,, 2012,. *Plant Cell Reports,* 31(4), 597-620

[4] http://www.gnis-pedagogie.org/biotechnologie-amelioration-introduction-caractere.html

[5] « Meiotic transmission of epigenetic changes in the cell-division factor requirement of plant cells », Meins, F. et al., (2003). *Development*, 130(25), 6201-6208.

[6] « Cell biology : delivering tough cargo into cells », Marx, V. (2016). *Nat Meth*, 13(1), 37-40.

[7] « Only half the transcriptomic differences between resistant genetically modified and conventional rice are associated with the transgene », Montero, M. et al., (2011). *Plant Biotechnology* Journal, 9(6), 693-702.

[8] Eric MEUNIER, « FRANCE – Cacophonie au HCB sur les nouvelles techniques de transformation du vivant », *Inf'OGM*, 9 février 2016

[9] Rapport du CS du HCB, page 50

Adresse de cet article : https://infogm.org/modifier-genetiquement-une-plante-est-loin-detre-anodin/