

LES PLANTES TRANSGENIQUES RESISTANTES AUX MALADIES

Thierry CANDRESSE

INRA, Station de Pathologie Végétale
Boîte Postale 81
33883 VILLENAVE D'ORNON CEDEX

1 - INTRODUCTION

Au plan mondial, les pertes causées par les différents agents phytopathogènes : virus, champignons, bactéries, phytoplasmes sont estimées à environ 13,5 pour cent des récoltes, cette valeur variant dans une fourchette de 6-7 % à 15-17% selon les grandes régions géographiques et les cultures considérées. Malgré ses coûts économiques et écologiques élevés, la protection phytosanitaire est, dans de nombreuses situations, relativement inefficace puisqu'il est estimé qu'elle ne limite les pertes potentielles que d'environ 25% au plan mondial (environ 60-70% pour l'Europe de l'Ouest) (voir OERKE & DEHNE, 1997). Face à ces problèmes, l'utilisation de variétés résistantes aux pathogènes constitue une solution tout à la fois économiquement viable et sans danger pour l'environnement et donc particulièrement adaptée au développement d'une agriculture durable. Malheureusement, pour de nombreuses maladies, des sources de résistance efficaces ne sont pas disponibles. Dans de nombreux autres cas, leur contournement par les agents pathogènes a conduit à un effondrement rapide des résistances déployées. Outre la lourdeur des efforts à mettre en oeuvre, ces deux facteurs ont limité et limitent encore considérablement les possibilités de lutte contre les agents phytopathogènes par l'obtention de variétés résistantes par les voies de l'amélioration génétique traditionnelle. Le développement, au début des années 80 des techniques de transgénèse végétale puis l'obtention, en 1986 des premiers tabacs transgéniques résistants au virus de la mosaïque du tabac ont ouvert la voie à de très nombreux travaux visant à créer des plantes résistantes aux différents agents pathogènes par des approches biotechnologiques. On peut ainsi estimer qu'au plan mondial environ 10 à 15 % des essais au champ de plantes transgéniques correspondent à des plantes résistantes aux pathogènes. Ces travaux ont dès à présent débouché sur l'obtention de nombreuses lignées de plantes transgéniques présentant des caractéristiques de résistance originales et sur la commercialisation, aux USA, d'une variété de courgette (squash) transgénique rendue résistante à deux virus majeurs de cette espèce, le zucchini yellow mosaic virus (Z.Y.M.V.) et le watermelon mosaic virus II (W.M.V. II).

Cette présentation se propose de passer en revue les différentes stratégies qui ont été utilisées pour tenter d'obtenir des plantes transgéniques résistantes. Les caractéristiques des résistances obtenues seront ensuite rapidement abordées, avant une réflexion sur les limites actuelles que rencontre cette démarche biotechnologique et sur les problèmes de biosécurité potentiellement liés à l'utilisation à grande échelle de telles plantes résistantes.

2 - STRATEGIES UTILISEES POUR OBTENIR DES PLANTES TRANSGENIQUES RESISTANTES AUX PATHOGENES

Conceptuellement, les approches utilisées pour rendre résistantes aux pathogènes des plantes transgéniques reposent toutes sur l'introduction de gènes dont les produits seront capables d'interférer, directement ou indirectement, sur le développement normal du pathogène. Dans la pratique, plusieurs grands types de stratégies peuvent être distingués en fonction de l'origine et de la fonction initiale du transgène utilisé. Une première voie d'approche, sans aucun doute la plus originale, consiste à aller rechercher chez le pathogène lui-même l'information génétique qui permettra de rendre les plantes résistantes. Ce concept, initialement développé par SANFORD et JOHNSON (1985) sous le nom de "résistance dérivée du pathogène" a reçu une validation éclatante en ce qui concerne les résistances par transgénose contre les virus.

2.1 - Résistance dérivée du pathogène

Dans sa théorie, le concept de résistance dérivée du pathogène est relativement simple : il postule que l'expression non coordonnée d'informations génétiques provenant du pathogène peut, dans certains cas, induire des dérégulations du cycle biologique de celui-ci et, partant, des phénomènes de résistance. Dans le cas des virus phytopathogènes, après le succès initial des travaux démontrant qu'il était effectivement possible d'obtenir une résistance contre le virus de la mosaïque du tabac par l'expression de la protéine de capsid virale (C.P.) dans des tabacs transgéniques, de très nombreux travaux ont été menés, visant soit à valider cette approche "capsid" (C.P. mediated protection) sur d'autres systèmes viraux, soit à évaluer d'autres stratégies basées sur l'expression d'autres séquences dérivées du génome viral.

Avec maintenant une dizaine d'années de recul sur ce type d'expérimentation, il est aujourd'hui possible de dégager quelques grandes lignes générales concernant ces diverses approches (pour revue voir WILSON, 1993 ; BAULCOMBE, 1996a). Parmi les séquences, sous forme native ou mutée, dont l'éventuel effet protecteur a été évalué on peut citer :

- la protéine de capsid
- la protéine de mouvement
- la polymérase virale ainsi que d'autres protéines non structurales (hélicase, protéase...)
- des séquences A.R.N. en orientation sens ou antisens
- des A.R.N. satellites ou des A.R.N. défectifs interférents

Pour chacune de ces approches, des résultats positifs ont été rapportés sur un modèle ou sur un autre. Cependant, par les caractéristiques des protections observées seules certaines de ces stratégies semblent vraiment intéressantes. Parmi celles-ci, l'approche capsid apparaît aujourd'hui comme la plus généralement applicable. En effet, des protections ont été observées pour la quasi totalité des virus contre lesquels cette stratégie a été évaluée, une

exception notable semblant être certains virus à A.D.N. (pour revue voir BEACHY *et al.*, 1990). De spectre relativement large, la résistance observée se traduit le plus souvent par un blocage des événements précoces de l'infection. Dans le cas où cette première "barrière" de protection est dépassée, comme par exemple sous très forte pression en inoculum, d'autres phénomènes de résistance partielle sont fréquemment encore observés (réduction de l'accumulation virale, de la rapidité de systématisation virale, de la symptomatologie...).

L'expression de protéines de mouvement ou de polymérases sous forme mutée semble également permettre d'obtenir des résistances intéressantes, soit par leur spectre très large (protéines de mouvement) soit par leur niveau très élevé (polymérases). Malheureusement, ces approches ne semblent en général pas valides lorsque les protéines virales impliquées sont exprimées sous forme native, et les informations nécessaires pour une approche raisonnée, *a priori*, des mutations à introduire pour obtenir une résistance ne sont le plus souvent pas disponibles actuellement. Ces problèmes techniques limitent donc encore aujourd'hui assez fortement ces approches.

Les stratégies basées sur l'expression de molécules d'A.R.N. ont vu une évolution remarquable. En effet, si les modèles théoriques (interférence avec la réplication, avec la traduction...) ayant présidé à l'élaboration de telles approches se sont révélés très peu productifs, l'existence d'un mécanisme original et complètement insoupçonné, la co-suppression a conduit à l'obtention de résistances de niveau très élevé. De façon surprenante, alors que les approches anti-sens permettent fréquemment d'inhiber fortement l'activité d'enzymes cellulaires, seules des protections partielles de bas niveau sont en général observées par cette voie avec les virus phytopathogènes. Une exception semble être le cas des virus à A.D.N. dont la réplication nucléaire apparaît plus sensible à ce type d'interférence. Cette observation offre peut être un début d'explication pour le manque d'efficacité de l'approche anti-sens contre les virus à A.R.N. qui, eux, se répliquent dans un compartiment cellulaire différent, le cytoplasme. Le phénomène de co-suppression (également dénommé post-transcriptionnel gene silencing) est, par contre, actif au niveau cytoplasmique, ce qui pourrait expliquer sa très forte efficacité contre les virus à A.R.N.. Ce phénomène a initialement été décrit chez des plantes transgéniques dans lesquelles l'introduction d'un transgène se soldait par l'inactivation de gène(s) résident(s) homologue(s) (pour revue voir FINNEGAN & McELROY, 1994 ; MATZKE & MATZKE, 1995). L'analyse démontre que chez ces plantes, est mis en place un système de dégradation cytoplasmique des messagers issus du transgène ainsi que des molécules présentant une homologie de séquence avec l'A.R.N. ciblé. Lorsque le transgène ainsi ciblé correspond à un fragment d'A.R.N. viral, les A.R.N. d'un virus homologue seront également rapidement dégradés d'où le phénomène de résistance observé (BAULCOMBE, 1996a, 1996b). Deux phénotypes de résistance ont été rapportés pour de telles plantes. Dans le premier, les plantes se comportent initialement comme des plantes sensibles mais récupèrent ensuite de l'infection, éliminent le virus et restent ensuite dans un état de résistance très forte ou de quasi-immunité. Dans l'autre phénotype observé, les plantes présentent dès le départ une quasi-immunité à l'infection. De par leur niveau très élevé, les résistances basées sur la co-suppression présentent clairement un très grand intérêt pratique, intérêt qui n'est limité que par le spectre parfois étroit de la protection (absence de protection contre des souches trop divergentes en termes de séquence) et par le manque de connaissances sur les moyens ou constructions à employer pour induire la co-suppression, ce qui rend aléatoire l'obtention de plantes présentant les caractéristiques recherchées. On notera au passage que l'expression d'une protéine virale passant nécessairement par l'expression d'un

A.R.N. messenger, un certain nombre de lignées résistantes "capside" ou "polymérase" sont en fait protégées par un phénomène de co-suppression ciblant l'A.R.N. messenger produit à partir du transgène.

Pour mémoire, on notera que si des protections intéressantes ont souvent été obtenues par l'expression de molécules d'A.R.N. interférant naturellement avec la réplication virale (A.R.N. satellites, A.R.N. défectifs interférants), des considérations de biosécurité ont le plus souvent bloqué le développement de ce type d'approche.

Le concept de résistance dérivée du pathogène s'est donc révélé particulièrement fécond en ce qui concerne la lutte contre les virus phytopathogènes. La seule variété transgénique résistante aujourd'hui commercialisée est basée sur une stratégie capsidale (mais vraisemblablement résistante par co-suppression !) et la vaste majorité des plantes résistantes aux virus déjà obtenues ou encore en cours d'évaluation relèvent également de cette approche. Concernant les autres types d'agents pathogènes, les résultats de la résistance dérivée du pathogène sont beaucoup moins nombreux. Un exemple d'application réussie de ce concept est cependant l'obtention de plantes rendues résistantes par l'expression de cibles insensibles ou d'enzymes de détoxification de toxines bactériennes. Certaines bactéries phytopathogènes expriment des toxines qui constituent des déterminants majeurs de leur pouvoir pathogène. Ces toxines ont en général un spectre d'action très large et les bactéries les produisant ont élaboré des mécanismes de protection contre ces molécules. On conçoit alors que le transfert chez une plante des enzymes responsables de cette protection puisse rendre la plante résistante ou moins sensible à la toxine, et partant, à l'agent pathogène. Cette approche a effectivement permis d'obtenir des haricots résistants à *Pseudomonas syringae* pv. *phaseolicola* (résistance à la phaseolotoxine) et des tabacs résistants à *Pseudomonas syringae* pv. *tabaci* (résistance à la tabtoxine) (pour revue voir PANOPOULOS *et al.*, 1996).

2.2 - Résistance non dérivée du pathogène : manipulation des composantes de la résistance naturelle des plantes

En dehors de la résistance dérivée du pathogène, une autre grande voie d'approche pour obtenir des plantes transgéniques résistantes aux agents pathogènes passe par la manipulation des composantes de la résistance naturelle des plantes. Les progrès majeurs réalisés au cours de ces 15 dernières années dans la compréhension de ces mécanismes de résistance ont ainsi identifié un grand nombre de pistes et de cibles nouvelles. Les avantages de ces approches sont multiples : utilisation de protéines déjà naturellement exprimées dans les plantes, spectre souvent assez large des protections observées, possibilité d'obtenir des résistances contre les champignons et les bactéries, agents qui ne sont que très peu accessibles à la résistance dérivée du pathogène. A l'heure actuelle, l'inconvénient majeur de la plupart de ces approches est que les résistances observées ne sont pas totales mais correspondent plutôt à des phénomènes de moindre sensibilité.

Parmi les différentes voies pour lesquelles des résistances par transgénose ont été rapportées on peut citer (pour revue voir CORNELISSEN & MELCHERS, 1993, PANOPOULOS *et al.* 1996) :

- l'expression d'enzymes lytiques produites par les plantes en réponse aux agressions (chitinases, glucanases, lysozyme...).
- l'expression d'autres protéines participant à la défense des plantes (protéines P.R., ribosome inhibiting proteins (R.I.Ps), thionines...).

- l'expression de nouvelles phytoalexines par manipulation des voies biosynthétiques.

Comme indiqué plus haut, les résistances obtenues par ces approches sont en général partielles. Ceci n'implique pas nécessairement qu'elles soient sans intérêt car il est très difficile de prédire le comportement de telles plantes en condition d'infection naturelle à partir des données obtenues à la suite d'inoculations artificielles. De plus, un certain nombre de résultats montrent que l'expression de plusieurs protéines de défense (par exemple chitinases plus glucanases) a souvent des effets additifs voir synergiques. Cette observation n'est pas surprenante dans la mesure où la résistance naturelle des plantes est acquise par l'expression coordonnée d'un grand nombre de protéines de défense et de mécanismes différents (voir HAMMOND-KOSACK & JONES, 1996).

Deux autres voies d'approche encore relativement peu explorées semblent extrêmement prometteuses en matière de résistance par transgénèse. Elles font appel à la manipulation des gènes clés de l'interaction plante-pathogène, gènes de résistance de la plante et gènes d'avirulence des pathogènes. Depuis 1994, plus d'une vingtaine de gènes de résistances spécifiques ont été clonés (pour revue voir HAMMOND-KOSACK & JONES, 1997). La démonstration que plusieurs de ces gènes sont capables de fonctionner efficacement chez d'autres espèces végétales après leur transfert par transgénèse ouvre des possibilités fascinantes en matière d'amélioration pour la résistance, avec la capacité de manipuler les gènes de résistance et de la transférer au travers des barrières d'espèces traditionnelles. L'autre voie passe par la construction de gènes hybrides destinés à induire soit la mort cellulaire, soit d'autres phénomènes de défense, en cas d'attaque par un agent pathogène. L'élément clé de ce type d'approche est de disposer d'un promoteur réprimé en conditions naturelles mais induit par une attaque par un pathogène. On peut alors placer sous le contrôle de ce promoteur un gène dont le produit est toxique pour la cellule (par exemple une R.N.Ase) pour obtenir un gène létal à expression conditionnelle, soit utiliser un gène d'avirulence dont l'expression, dans une cellule portant le gène de résistance correspondant, conduira à l'enclenchement des réactions de défense de la plante. Bien qu'elles soient encore relativement peu évaluées, la validité de telles approches semble confirmée par certaines données expérimentales récentes.

2.3 - Manipulation de gènes hétérologues

La troisième grande voie d'approche concerne l'utilisation de gènes issus d'organismes hétérologues (insectes, bactéries, levures, animaux supérieurs...). Les gènes manipulés correspondent à nouveau, en général, à des protéines participant aux mécanismes de défense des organismes donneurs concernés. On retrouve dans cette catégorie l'utilisation de certains peptides lytiques provenant d'insectes, de toxines bactériennes, de composants des systèmes antiviraux provenant de mammifères ou de levures (2'-5' oligo-A synthétase, R.N.Ase L, R.N.Ase *Pac1* spécifique des A.R.N. double brin...). A ranger également dans cette catégorie est l'expression d'anticorps plus ou moins modifiés (planticorps, anticorps simple chaîne). A nouveau, on ne dispose encore, en général, que d'assez peu de données sur l'efficacité et le spectre d'action de ces stratégies. Cependant, plusieurs publications convergentes semblent indiquer un potentiel intéressant (résistance de niveau élevé, spectre d'action large) pour l'utilisation de gènes participant à la réponse antivirale induite par l'interféron (2'-5' oligo-A synthétase, R.N.Ase L).

Une autre stratégie, qui a généré beaucoup d'espoir et a initialement reçu beaucoup d'intérêt est l'utilisation de ribozymes. Ces courtes molécules d'A.R.N. capables de catalyser le

clivage spécifique de molécules d'A.R.N. cibles semblaient en effet pouvoir constituer des armes très efficaces contre les virus à A.R.N.. Malheureusement, la très vaste majorité des tentatives dans ce sens se sont révélées peu concluantes : soit aucune résistance n'a été observée, soit la résistance obtenue ne semble pas liée à l'action catalytique des ribozymes mais plutôt à un mécanisme de co-suppression ciblant les molécules antisens servant de support d'expression aux ribozymes. Tout comme les approches anti-sens elles-mêmes, il est possible que ce manque d'efficacité des approches ribozymes soit lié à des problèmes de compartimentation cellulaire. Une donnée allant dans ce sens est l'observation récente que les ribozymes semblent présenter une efficacité contre les viroïdes, pathogènes à A.R.N. ayant une réplication nucléaire.

3 - CONTRAINTES TECHNIQUES ET RISQUES POTENTIELS ASSOCIES A L'UTILISATION DES PLANTES TRANSGENIQUES RESISTANTES

Même si des progrès très substantiels ont été réalisés, il reste encore aujourd'hui un certain nombre de contraintes techniques limitant les possibilités de création de plantes transgéniques résistantes aux agents phytopathogènes. Ces contraintes sont d'une part liées aux techniques de transgénose elles mêmes, qui ne sont pas encore complètement maîtrisées pour certaines espèces végétales et sont encore limitées dans le nombre de gènes qu'elles permettent de manipuler et d'introduire dans un génome végétal. Compte tenu du nombre des agents pathogènes capables d'attaquer une culture et de la variété des autres traits qu'il pourrait être intéressant de modifier par transgénose, les techniques actuelles imposent d'effectuer des choix stratégiques sur les gènes qui seront manipulés. Cette limitation explique tout l'intérêt des résistances à large spectre susceptibles d'être obtenues par certaines des stratégies présentées plus haut. Une autre limitation importante provient d'un manque d'information sur certains des mécanismes impliqués (co-suppression, résistance au mouvement viral...) ce qui oblige à des approches empiriques, et partant, relativement lourdes. Enfin, une dernière limitation, et non des moindres dans le contexte Européen, provient des risques perçus ou réels qui pourraient être associés à l'utilisation à grande échelle de telles plantes transgéniques résistantes aux pathogènes.

Certains de ces risques, comme par exemple les problèmes de toxicité, d'allergénicité, de pollution génique ou de perte de variabilité génétique ne sont pas spécifiques aux plantes résistantes mais sont associés, de façon plus générale, à l'ensemble des plantes transgéniques. Ils ne seront pas discutés ici. Par contre, certains risques potentiels sont directement associés aux nouvelles propriétés de résistance aux pathogènes.

3.1 - Risques spécifiques aux plantes résistantes

Un risque de ce type, déjà largement discuté en ce qui concerne les plantes transgéniques résistantes aux herbicides concerne la diffusion des transgènes vers des espèces sauvages qui pourraient ainsi devenir plus compétitives dans l'environnement, devenant ainsi des sortes de "super mauvaises herbes". De nombreuses données indiquent aujourd'hui clairement que, pour certaines espèces végétales comme le colza ou la betterave, les transgènes introduits diffuseront très vraisemblablement vers des populations sauvages. Concernant les plantes transgéniques résistantes aux pathogènes, l'estimation du risque qui serait ainsi encouru est relativement malaisée du fait de l'absence quasi totale de données précises sur l'impact des agents pathogènes sur la compétitivité des espèces sauvages ou des

mauvaises herbes. Faute de données de ce type, ainsi que de données sur la prévalence des pathogènes dans les populations sauvages, l'estimation de ce risque éventuel est pour l'instant extrêmement subjective. Dans une étude relativement importante réalisée dans le cadre de la commercialisation des courgettes Z.W. 20 (Freedom 2) résistantes au Z.Y.M.V. et au W.M.V. II, il a été montré que les virus considérés peuvent avoir un impact important sur des courges sauvages (*Cucurbita texana*) mais qu'ils ne semblent pas se retrouver de façon significative dans les populations sauvages, ce qui semble limiter les conséquences d'une diffusion éventuelle des transgènes vers ces populations (FUCHS & GONSALVES, 1997). Une autre observation qui tend à minimiser l'impact de ce type de scénario est que la diffusion de gènes de résistance vers des populations sauvages s'est probablement déjà produite en vraie grandeur dans les cas des variétés dérivant de l'amélioration génétique traditionnelle, apparemment sans que des effets néfastes aient été observés.

Un autre risque potentiel concerne l'éventuel impact sur les microorganismes bénéfiques et sur les équilibres microbiens de plantes transgéniques présentant des résistances à large spectre. Il est en effet concevable que des plantes rendues ainsi résistantes à certains pathogènes présentent également une moins bonne aptitude à la mycorhization ou à la mise en place d'autres associations qu'elles soient symbiotiques ou simplement bénéfiques (colonisation de la rhizosphère par des bactéries favorables...). Il semble aujourd'hui clair qu'un certain nombre de mécanismes de colonisation des plantes sont communs aux symbiotes et aux pathogènes. Une protection large contre des pathogènes serait donc éventuellement capable d'interférer avec le développement de micro-organismes bénéfiques, pouvant potentiellement même aller jusqu'à modifier de façon importante les équilibres microbiens, en particulier au niveau du sol. A nouveau, les données expérimentales sont trop limitées pour pouvoir estimer la magnitude voire la réalité même d'un tel phénomène.

3.2 - Risques spécifiques aux plantes résistantes exprimant des séquences virales

Enfin, les plantes transgéniques exprimant des séquences virales présentent certains risques encore plus spécifiques, liés à la nature et à l'origine des séquences exprimées. Schématiquement, trois risques potentiels ont été identifiés concernant de telles plantes. Les deux premiers sont liés à l'expression de protéines virales : il s'agit de phénomènes d'hétéroencapsidation et de phénomènes de complémentation ou de synergisme. Ils correspondent à l'utilisation, par un virus plus ou moins distant du virus donneur du transgène, des protéines virales produites dans les plantes transgéniques. De tels phénomènes sont bien connus dans le cas d'infections virales mixtes et leur possibilité dans des plantes transgéniques a maintenant été démontrée. En particulier, l'hétéroencapsidation, c'est à dire l'encapsidation d'un génome viral par la protéine de capsid dérivée du transgène a été mise en évidence sur plusieurs couples plante transgénique / virus surinfectant. La protéine de capsid portant fréquemment les fonctions d'interaction avec les vecteurs, un tel phénomène d'hétéroencapsidation peut conduire à des modifications de la spécificité de vection du virus hétéroencapsidé (pour revue voir TEPFER, 1993). Cependant, ces risques sont généralement considérés comme d'importance relativement limitée pour deux raisons : de tels phénomènes se produisent déjà, apparemment sans effets négatifs majeurs, dans les cas d'infections mixtes (connus pour être fréquents dans la nature), et de plus, ils sont strictement liés à la culture transgénique puisqu'ils ne modifient pas le patrimoine du virus assisté ou complétement. Ce dernier point indique qu'en cas de problème important, il serait au moins théoriquement possible de retourner à la situation initiale en éliminant simplement la variété transgénique posant problème.

L'autre risque potentiel implique, lui, un phénomène irréversible. Il s'agit de la possibilité d'apparition de virus recombinants ayant intégré des séquences dérivées d'un transgène. La contribution des phénomènes de recombinaison A.R.N.-A.R.N. à l'évolution des virus n'est aujourd'hui plus contestée. De la même façon, l'apparition d'isolats recombinants, que ce soit dans des situations d'infection mixte ou dans des situations impliquant des plantes transgéniques a maintenant été démontrée (ALLISON *et al.*, 1997). Le risque de voir apparaître des isolats viraux recombinants est donc clairement identifié. Il est, par contre, beaucoup plus difficile de prévoir le degré d'agressivité et de compétitivité de ces isolats dans l'environnement ou de déterminer si l'utilisation à grande échelle de plantes transgéniques exprimant des séquences virales augmenterait significativement la fréquence actuelle d'apparition d'isolats recombinants (dérivant d'infections mixtes) (TEPFER, 1993). En conséquence, bien qu'un risque ait été identifié et que la réalité des phénomènes impliqués ait été expérimentalement démontrée, des travaux sont aujourd'hui nécessaires pour déterminer si l'introduction des plantes transgéniques résistantes augmenterait significativement les risques par rapport à la ligne de base que constitue la situation agricole actuelle. Il faut également mentionner ici que des connaissances commencent à s'accumuler sur la façon de construire des transgènes afin de minorer les fréquences de recombinaison (ALLISON *et al.*, 1997).

4 - STABILITE DES RESISTANCES OBTENUES ET RISQUES POTENTIELS A LONG TERME

Un autre problème sur lequel il faudra s'interroger est celui de la durabilité des résistances obtenues par transgénose. Bien que cette question ne conditionne pas directement le développement voire la commercialisation de telles plantes, elle influera nécessairement sur la durée de vie utile des variétés et sur le retour sur investissement qui peut en être espéré. Une fois de plus, les données à long terme font défaut et il semble bien que seule une expérimentation en vraie grandeur soit à même de fournir les réponses dont nous aurons besoin. Une autre interrogation sur le long terme concerne les plantes rendues résistantes par l'expression de composantes des réactions naturelles de défense des plantes. Dans la situation naturelle, les plantes répondent à une agression par l'expression coordonnée d'un grand nombre de molécules de défense (HAMMOND-KOSACK & JONES, 1996) qui agissent de façon additive voire synergique pour limiter le développement du pathogène. Il semble raisonnable de s'intéresser à la possibilité que la confrontation d'un pathogène avec un seul ou avec un nombre très limité des composantes de cette réponse globale ne puisse conduire à la sélection de mutants capables de contourner la résistance partielle ainsi créée. De façon globale et à long terme, un tel scénario pourrait avoir pour conséquence un effritement graduel de l'efficacité des mécanismes de défense naturels des plantes. L'état actuel des connaissances ne permet malheureusement pas une évaluation objective d'un tel scénario.

CONCLUSION : ORIENTATIONS A POURSUIVRE

Depuis la première description, en 1986, de plantes transgéniques rendues résistantes à une infection virale, les travaux visant à créer, par transgénose, de nouvelles résistances aux agents phytopathogènes ont fait des progrès considérables. Ces progrès se sont traduits par l'obtention de plantes présentant des résistances vraies ou de moindres sensibilités pour l'ensemble des groupes d'agents pathogènes : virus mais aussi bactéries et champignons.

De très nombreuses expérimentations en laboratoire mais aussi au champ, en conditions d'infection naturelle, ont démontré l'intérêt pratique des résistances ainsi créées et ont dès à présent conduit à la commercialisation aux U.S.A. d'une première variété transgénique résistante.

Face à ces progrès considérables et au potentiel très important des stratégies déjà élaborées, des interrogations importantes et des besoins en recherches existent encore. Ces besoins concernent d'une part la compréhension des mécanismes mis en jeu et l'évaluation de nouvelles stratégies de résistance, afin d'améliorer encore notre capacité à développer des plantes résistantes, en particulier en limitant la part d'empirisme encore présente dans de telles recherches. D'autre part, des travaux importants sont aujourd'hui nécessaires pour évaluer l'innocuité des plantes résistantes obtenues. Certaines des données manquantes pourront être obtenues par des expériences à petite échelle, réalisées en laboratoire. Pour d'autres, il semble bien que seules des expérimentations à grande échelle soient susceptibles de fournir des réponses pertinentes. Ce dernier point explique et démontre tout l'intérêt du système de biovigilance, destiné au suivi des conséquences de la dissémination des variétés transgéniques, qui est actuellement mis en place au niveau Français.

Journée de l'A.S.F. du 5 février 1998

BIBLIOGRAPHIE

- ALLISON R.F. et al. -1997- Significance of R.N.A. recombination in capsid protein-mediated virus-resistant transgenic plants. In "Virus resistant transgenic plants : potential ecological impact", M. Tepfer & E. Balazs Eds, INRA Edition and Springer Verlag, pp 40-44.
- BAULCOMBE D.C. -1996a- Mechanisms of pathogen-derived resistance to viruses in transgenic plants. *The Plant Cell*. 8, 1833-1844.
- BAULCOMBE D.C. -1996b- R.N.A. as a target and an initiator of post-transcriptional gene silencing in transgenic plants. *Plant Mol. Biol.* 32, 79-88.
- BEACHY R.N. et al. -1990- Coat protein-mediated resistance against virus infection. *Ann. Rev. Phytopath.* 28, 451-474.
- CORNELISSEN B.J.C. & MELCHERS L.S. -1993- Strategies for control of fungal diseases with transgenic plants. *Plant Physiol.* 101, 709-712.
- FINNEGAN J. & McELROY D. -1994- Transgene inactivation : plants fight back! *Biotechnology*. 12, 883-888.
- FUCHS M. & GONSALVES D. -1997- Risk assessment of gene flow associated with the release of virus-resistant transgenic crop plants. In "Virus resistant transgenic plants : potential ecological impact", M. Tepfer & E. Balazs Eds, INRA Edition and Springer Verlag, pp 114-120.
- HAMMOND-KOSACK K.E. & JONES J.D.G. -1996- Resistance gene-dependent plant defense responses. *The Plant Cell* 8, 1773-1791.
- HAMMOND-KOSACK K.E. & JONES J.D.G. -1997- Plant disease resistance genes. *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 48, 575-607.
- MATZKE M.A. & MATZKE A.J.M. -1995- How and why do plants inactivate homologous (trans)-genes ? *Plant Physiol.* 107, 679-685.
- OERKE E.C. & DEHNE H.W. -1997- Global crop production and the efficacy of crop protection - current situation and future trends. *Eur. J. Plant Path.* 103, 203-215.
- PANOPOULOS N.J. et al. -1996- Transgenic crop resistance to bacteria. *Field Crops Res.* 45, 85-97.
- SANFORD J.C. & JOHNSTON S.A. -1985- The concept of parasite-derived resistance : deriving resistance genes from the parasite's own genome. *J. Theor. Biol.* 113, 395-405.
- TEPFER M. -1993- Viral genes and transgenic plants : what are the potential environmental risks ? *Biotechnology* 11, 1125-1130.
- WILSON T.M.A. -1993- Strategies to protect crop plants against viruses : pathogen-derived resistance blossoms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 3134-3141.