



**Les Amis  
de la Terre**

# **Pesticides inhibiteurs de gènes**

*Risques et inquiétudes*





## Remerciements

.....

Ce dossier a été écrit par  
Dre Eva Sirinathsinghji,  
Dre Kendra Klein, Attachée scientifique senior aux Amis de la Terre États-Unis  
et Dana Perls, Membre du Collège des Médecins, Responsable de programmes sur  
l'alimentation et la technologie aux Amis de la Terre États-Unis.

Nous remercions  
Dr Jack Heinemann,  
Dr Michael Hansen de Consumer Reports  
et Dre Ricarda Steinbrecher de EcoNexus  
pour leur examen de ce rapport.

Traduction de Yann Meurot, avec la contribution d'ETC Group, Pollinis et d'inf'OGM.



### À propos des Amis de la Terre:

À propos des Amis de la Terre:  
L'association Les Amis de la Terre (USA) milite pour la protection de notre environnement et la mise en place d'un monde plus juste et plus sain. Nous sommes plus d'un million de membres et de militants à travers les 50 États des États-Unis, engagés pour faire de ce rêve une réalité.

Nous faisons partie de la Fédération Internationale des Amis de la Terre, un réseau travaillant pour la justice sociale et environnementale dans 74 pays.

Visitez [www.foe.org](http://www.foe.org) pour en savoir plus.

Toute erreur ou omission dans ce rapport relève de la responsabilité des Amis de la Terre États-Unis  
© Octobre 2020, Tous droits réservés par les Amis de la Terre États-Unis.

# SOMMAIRE

<b>Résumé</b> .....	<b>4</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>Aperçu de la technologie ARNi</b> .....	<b>11</b>
Comment fonctionnent les pesticides ARNi inhibiteurs de gènes .....	11
<b>Le développement de produits ARNi</b> .....	<b>14</b>
Défis liés à la commercialisation .....	14
Autres utilisations de la technologie ARNi .....	14
Pulvérisations foliaires .....	14
Trempage des racines et injections dans le tronc .....	16
Traitements alimentaires après récolte .....	16
Incorporation dans les produits alimentaires .....	16
<b>Risques, inquiétudes et déficit de connaissances</b> .....	<b>17</b>
Risques potentiels pour l'environnement .....	18
Risques potentiels pour la Santé Humaine .....	20
Préoccupations socio-économiques .....	21
Inquiétudes liées à l'utilisation de nanoparticules .....	22
Déficit de connaissances .....	23
<b>Réponses aux fausses allégations de l'industrie</b> .....	<b>24</b>
Les effets des pesticides ARNi ne sont pas "temporaires" et peuvent parfois être transmis sur plusieurs générations.....	24
Les pesticides ARNi ne sont pas "naturels" .....	25
Les pesticides ARNi ne sont pas "précis" .....	25
<b>Réglementations fédérales et directives internationales</b> .....	<b>27</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>29</b>
<b>Références</b> .....	<b>30</b>



## Résumé

# Les Pesticides inhibiteurs de gènes

## Risques et inquiétudes

### Introduction

Les pesticides ont déjà été liés à toute une série de conséquences considérables et inattendues: ils nuisent à notre santé, déciment la biodiversité, provoquent des dommages au niveau des sols et des ressources en eau dont nous avons besoin pour produire l'alimentation d'aujourd'hui et de demain.<sup>1</sup> L'industrie agrochimique développe désormais une nouvelle vague de produits employant des techniques d'ingénierie génétique, qui présentent de nombreux risques et soulèvent de nouvelles préoccupations.

Les industries agrochimiques, dont Bayer, BASF et Syngenta, sont en train de développer des "pesticides inhibiteurs de gènes" qui exploitent un procédé appelé ARN interférent (ARNi). Ces pesticides sont censés inactiver ou "inhiber" des gènes qui sont essentiels à la survie des espèces ravageuses, ce qui les tue.<sup>1</sup>

Plutôt que d'être en soi des organismes génétiquement modifiés (OGM), les pesticides inhibiteurs de gènes sont conçus comme des produits externes, qui vont modifier les organismes

exposés en milieu ouvert. Les organismes touchés commenceraient leur vie en tant que non-OGM et seraient modifiés au cours de leur vie, constituant ainsi une vaste expérimentation génétique à ciel ouvert.<sup>2,3</sup>

Les pesticides ARNi inhibiteurs de gènes seraient épanchés dans des champs entiers, et tout organisme exposé qui dispose d'une séquence génétique correspondante ou similaire pourrait être modifié génétiquement, et ce, qu'il s'agisse d'un organisme ciblé ou non.

Les pesticides ARNi inhibiteurs de gènes sont quasiment non-règlementés, que ce soit au niveau national ou international. Ils sont donc en voie d'être commercialisés sans évaluation des risques ni mesures de précaution adéquates. Étant donné l'ampleur des risques potentiels et les lacunes majeures dans les connaissances dont nous disposons sur ces pesticides ARNi, il est impératif que la société civile, les agriculteurs et les scientifiques concernés fassent pression pour des réglementations strictes ainsi que pour une évaluation adéquate des risques avant que cette technologie ne soit mise sur le marché.

***Les pesticides ARNi inhibiteurs de gènes constituent une expérimentation génétique à ciel ouvert. Des modifications génétiques involontaires pourraient être transmises et persister dans l'environnement pendant des générations.***

<sup>1</sup> L'ARN (Acide RiboNucléique) est une molécule essentielle pour diverses fonctions biologiques telles que le codage, le décodage, la régulation ou encore l'expression génique. L'ARN et l'ADN sont des acides nucléiques. Avec les lipides, les protéines et les carbohydrates, les acides nucléiques constituent une des quatre grandes macromolécules essentielles pour toutes les formes de vie connues. Certaines molécules d'ARN jouent un rôle actif au sein des cellules, elles catalysent les réactions biologiques, contrôlent l'expression des gènes, captent et transmettent des réponses aux signaux cellulaires. L'interférence ARN est un processus régulateur essentiel qui use de certains types d'ARN "interférents" pour contrôler l'expression de gènes, en les réprimant ou en les inactivant.

## Comment fonctionnent les pesticides inhibiteurs de gènes

L'interférence de l'ARN (ARNi) est un processus qui se produit naturellement chez les plantes, les champignons et les animaux, y compris chez les insectes. Le mécanisme ARNi contrôle l'activation ou non d'un gène. Les généticiens ont trouvé une façon de jouer sur ce processus dans les organismes, à travers des molécules synthétiques d'ARN interférent produites en laboratoire. Les pesticides inhibiteurs de gènes ainsi obtenus peuvent tuer un ravageur en déclenchant dans l'organisme un processus qui désactive des gènes essentiels à sa survie.

Par exemple, l'ARNi peut être appliqué sur des feuilles par pulvérisation foliaire. Lorsqu'un ravageur mange la feuille, l'ARN interférent entre dans l'estomac de l'insecte et inhibe un gène essentiel à la division cellulaire. Il s'ensuit que le ravageur ne peut plus produire de nouvelles cellules, ce qui provoque sa mort.

Les pesticides inhibiteurs de gènes peuvent être appliqués aux plantes ou insectes, directement dans les champs ou dans d'autres milieux agricoles à ciel ouvert, par pulvérisations, trempages des racines, ou injections dans les troncs.

Des utilisations de l'ARNi pour diverses autres fonctions sont envisageables, telles que pour optimiser la croissance, réduire la résistance aux herbicides, modifier certaines caractéristiques post-récolte comme le mûrissement, accroître la résistance aux maladies dans des cultures ou des élevages cibles, et plus encore.

### Risques, inquiétudes et déficit de connaissances

Le manque de connaissances sur cette nouvelle technologie ainsi que notre incapacité à prédire et contrôler ses effets sont considérables.

### Risques potentiels pour l'environnement

- **Expérimentation à ciel ouvert:** Modifier génétiquement des organismes dans un environnement ouvert rend le contrôle de l'exposition difficile voire impossible. Des écosystèmes entiers pourraient être affectés. Des modifications génétiques inattendues pourraient être transmises aux plantes et aux insectes, et potentiellement persister dans l'environnement pendant des générations.
- **Inhibition indésirable de gènes:** Les technologies ARNi sont largement impliquées dans des effets hors-cible tels que l'inhibition de gènes que l'on ne

voulait pas inactiver, que ce soit dans le génome des organismes ciblés comme dans ceux d'espèces proches non-ciblées.<sup>4,5</sup>

- **Les effets sur les organismes non-ciblés, y compris les abeilles et les coléoptères:** Les pesticides à ARN interférent censés cibler spécifiquement les gènes d'un ravageur pourraient se fixer sur les gènes d'autres organismes et les inhiber. Cet effet hors-cible pourrait aller au-delà des seules espèces fortement apparentées à celle ciblée et s'étendre à des milliers d'espèces différentes.<sup>6,7</sup> La recherche démontre d'ores et déjà de probables dommages causés sur des insectes auxiliaires, abeilles<sup>8</sup> et coléoptères inclus.<sup>9,10</sup>
- **Le cercle vicieux des pesticides continue:** Comme avec d'autres pesticides, il existe des études qui suggèrent que les ravageurs ciblés développeront rapidement une résistance aux pesticides ARNi.

*Des conséquences inattendues liées à l'usage de ces pesticides ARNi pourraient provoquer la mort de certains insectes auxiliaires ainsi que présenter des risques pour la santé publique.*

### Risques potentiels pour la santé humaine

- **Inhalation d'ARN interférent synthétique:** Les agriculteurs, les ouvriers agricoles et les communautés rurales pourraient être exposés à l'ARN interférent synthétique à travers la dérive des pulvérisations. Les risques liés à leur inhalation sont totalement inconnus.
- **Altération de la composition génétique des cultures:** Une inhibition involontaire de gènes pourrait se produire suite à une exposition aux pesticides ARNi. Ceci pourrait altérer la composition génétique des cultures de façon préoccupante, à travers l'accroissement du taux de toxines ou d'allergènes par exemple.<sup>11</sup>
- **Ingestion d'ARNi synthétique via les aliments:** Les recherches préliminaires suggèrent que l'ARN interférent naturel joue un rôle de régulateur des conditions physiologiques ou pathologiques du corps.<sup>12,13</sup> Ceci indique que les produits ARNi interféreraient dans la régulation des gènes humains, avec des conséquences imprévisibles sur la santé. De plus amples recherches sont nécessaires pour comprendre pleinement les enjeux liés à la consommation d'ARN interférent synthétique, notamment en termes de sécurité.
- **La recherche médicale au sujet de l'ARN interférent indique une toxicité potentielle:** La recherche sur l'utilisation thérapeutique d'ARN interférents a été freinée lorsqu'il a été observé que l'ARN pouvait potentiellement provoquer une réaction immunitaire déclenchant une réponse inflammatoire indésirable.<sup>14,15</sup>

## Préoccupations socio-économiques

Les entreprises de biotechnologies déposent actuellement des brevets pour les pesticides ARNi. À travers ces brevets, elles revendiquent des droits de propriété sur les organismes exposés et sur leur progéniture, et ce, que l'exposition soit intentionnelle ou non.<sup>16</sup> De tels brevets feraient des propriétaires des pulvérisateurs d'ARNi les propriétaires des organismes exposés, "incluant éventuellement des champs entiers de cultures conventionnelles ou de vieux arbres et leurs graines." Ceci constituerait une extension massive des droits de propriété sur la nature, renforçant encore davantage le pouvoir des entreprises de biotechnologies et du secteur agroalimentaire sur notre système alimentaire, sur les agriculteurs, et même sur le monde naturel.

**Les brevets sur les pesticides ARNi constitueraient donc une extension massive des droits de propriété des entreprises sur la nature.**

## Déficit de connaissances

De nombreuses importantes lacunes dans les connaissances - du génome à l'organisme en passant par l'écosystème - limitent notre capacité à évaluer de manière adéquate les impacts potentiels des pesticides ARNi.

- Actuellement, les mécanismes ARNi ne sont pas pleinement compris et ils sont bien plus complexes que les théories linéaires et simplistes utilisées par leurs développeurs.
- Il n'est pas possible aujourd'hui de prédire les effets hors-cible au sein des génomes des organismes, et ce, pour diverses raisons: l'expression des gènes cibles n'est pas toujours statique. Elle est induite par des facteurs physiologiques et environnementaux. Certains ARN interférents visent des centaines d'ADN cibles. Une fois activés, des processus additionnels peuvent étendre l'effet du mécanisme ARNi dans l'espace et le temps, et des facteurs indépendants de la séquence peuvent influencer les liaisons hors-cible aux gènes.<sup>17,18,19</sup>
- Il n'est pas possible actuellement de concevoir des outils bioinformatiques adéquats, susceptibles d'améliorer notre compréhension des effets hors-cible.
- Nous sommes donc aujourd'hui incapables de répondre à des questions fondamentales comme le fait de savoir quelles espèces pourraient être exposées, quelles sont les séquences de leur génome, ou encore à quel point les génomes

d'organismes hors-cible sont similaires à ceux des organismes cibles.

- Jusqu'ici, les recherches menées sur les mécanismes ARNi ont principalement porté sur la modélisation des organismes et non sur la diversité des espèces à l'état sauvage. Ceci limite sérieusement notre compréhension de la façon dont certaines espèces répondraient à une exposition aux pesticides ARNi.
- Le niveau de concentration en ARN interférents dans un produit pourrait engendrer des effets différents selon l'ARN des espèces et des individus, compliquant ainsi davantage l'évaluation de l'exposition et des risques.

**Les technologies ARNi sont largement impliquées dans des processus hors-cible – l'inhibition indésirable de gènes que l'on ne voulait pas inactiver.**

## Réponses aux fausses allégations de l'industrie

Les entreprises de biotechnologies et du secteur agroalimentaire qui développent les produits inhibiteurs de gènes créent de fausses distinctions entre l'ARNi et les autres technologies d'ingénierie génétique. Elles minimisent les risques potentiels afin d'éviter toute réglementation et d'aboutir à une commercialisation rapide des produits ARNi.

- Les effets des pesticides ARNi ne sont pas temporaires et peuvent parfois être transmis sur plusieurs générations.<sup>20</sup> La recherche démontre que les pesticides ARNi peuvent aboutir à des modifications transmissibles sur 80 générations. Les demandes de brevets de l'industrie revendiquent d'ailleurs leur caractère héréditaire.
- Les pesticides ARNi ne sont pas "naturels". Les compositions des pesticides ARNi sont basées sur des dérivés synthétiques de molécules d'ARN interférent. Les développeurs peuvent y ajouter des produits chimiques, des nanoparticules et d'autres matières synthétiques pour renforcer leur fonction – par exemple pour qu'ils se dégradent plus lentement.
- Les pesticides ARNi ne sont pas "précis". Il y a des lacunes considérables dans notre compréhension des procédés sous-jacents du mécanisme ARNi et la recherche suggère une multitude de potentiels effets indésirables, pouvant affecter jusqu'au génome, l'organisme ou encore l'écosystème.

## Réglementations nationales et directives internationales

La technologie des pesticides ARNi est une source de défis pour les systèmes de réglementation qui n'ont pas été initialement conçus pour faire face à des agents de modifications génétiques répandus dans l'environnement. Les pesticides ARNi se situent en dehors du champ des réglementations nationales et internationales. Ils doivent donc encore être réglementés dans la plupart des régions du monde.

Sur la base des éléments de preuve disponibles et détaillés dans ce rapport, il est crucial que les pesticides ARNi soient réglementés comme une forme d'ingénierie génétique. Les procédés ARNi peuvent aboutir à des changements génétiques dans les organismes exposés ainsi qu'à l'altération de caractères pouvant être transmis à leur progéniture. Ce point a été soulevé par les représentants des Nations Unies lors de la Convention des Nations Unies sur la Diversité Biologique (CDB), en particulier en vertu du protocole de Carthagène sur la Biosécurité (PCB).<sup>21,22</sup>

À ce jour, les réglementations nationales ne reconnaissent toujours pas les pesticides ARNi comme des formes d'ingénierie génétique, et ont donc échoué à mettre en place des évaluations des risques et des mesures de précaution adéquates pour cette nouvelle technologie. Aux États-Unis et dans l'Union Européenne, il est prévu que les pesticides ARNi soient soumis à la réglementation existante sur les pesticides. Cependant, à l'heure actuelle, ces réglementations sont inadéquates pour répondre aux défis environnementaux et de biosécurité inédits que posent les pesticides et les autres produits ARNi.

**Les mécanismes ARNi peuvent aboutir à des changements génétiques au sein des organismes exposés qui peuvent être transmis à leur descendance. Les pesticides ARNi devraient donc être réglementés comme une forme d'ingénierie génétique.**

## Conclusion

Les pesticides ARNi répresseurs de gènes représentent à la fois la continuité d'un vieux paradigme en échec, celui d'une agriculture usant intensivement de pesticides, ainsi que l'avènement d'une série de dommages potentiels complètement

inédits. Sur la base des informations émanant des études scientifiques disponibles, il est impossible d'assurer une utilisation sûre et sans danger des produits ARNi qui sont conçus pour induire des modifications génétiques dans les organismes en milieu ouvert.

L'industrie agrochimique lance ses pesticides ARNi comme une solution au problème qu'elle a elle-même créé: l'émergence et la résistance des mauvaises herbes et des ravageurs.<sup>23</sup> En dépit de l'augmentation drastique et coûteuse de l'usage de pesticides, des analyses montrent que les agriculteurs perdent aujourd'hui, du fait des ravageurs, une part plus importante de leurs récoltes que dans les années 1940.<sup>24,25</sup>

Plutôt que de perpétuer l'engrenage provoqué par les pesticides, dans lequel les agriculteurs utiliseraient de nouvelles formules de pesticides toxiques pour traiter des ravageurs résistants, les méthodes d'agroécologie offrent une véritable solution.<sup>26</sup> Un corpus scientifique grandissant montre que, dans la gestion des ravageurs, les agriculteurs qui utilisent des méthodes issues de l'agroécologie au lieu des pesticides peuvent égaler, voire surpasser, leurs homologues conventionnels en termes de rendements et de bénéfices.<sup>27,28,29,30</sup> Les techniques agroécologiques respectent les sols, qui restent sains, aidant ainsi les plantes à faire face aux ravageurs. Cela permet également d'accroître la biodiversité existante au sein des systèmes agricoles, ce qui contribue à perturber le développement des ravageurs et à favoriser leurs prédateurs naturels. Ces techniques incluent la rotation des cultures, le compostage, la réduction du labourage ou encore la plantation d'habitats pour les insectes auxiliaires.

Au cours de la dernière décennie, toute une série de rapports émanant d'un consensus d'experts ont appelé à un changement rapide pour passer d'une agriculture industrielle, basée sur l'utilisation intensive d'intrants, à des méthodes d'agroécologie.<sup>31,32</sup> Le statu-quo n'est pas une option. Ce qui est en jeu, c'est notre capacité à pouvoir continuer de nourrir les générations actuelles et futures.

Pour plus d'informations et pour consulter le rapport complet: [foe.org/RNAI-report](https://foe.org/RNAI-report)



## Introduction

Les pesticides ont déjà été liés à toute une série de conséquences considérables et inattendues: ils nuisent à notre santé, déciment la biodiversité, provoquent des dommages au niveau des sols et des ressources hydrauliques dont nous avons besoin pour produire l'alimentation d'aujourd'hui et de demain.<sup>33</sup> L'industrie agrochimique est maintenant en train de développer une nouvelle vague de produits employant des techniques d'ingénierie génétique qui font surgir de nombreux risques et de nouvelles préoccupations.

Les industries agrochimiques, dont Bayer, BASF, et Syngenta, développent des "pesticides inhibiteurs de gènes" qui exploitent un procédé appelé ARN interférent (ARNi). Ces pesticides sont censés inactiver ou "inhiber" des gènes qui sont essentiels à la survie des espèces ravageuses, ce qui les tue.<sup>ii</sup>

Plutôt que d'être en soi des organismes génétiquement modifiés (OGM), les pesticides inhibiteurs de gènes sont conçus comme des produits externes, qui vont modifier les organismes exposés en milieu ouvert. Les organismes touchés commenceraient leur vie en tant que non-OGM et

seraient modifiés au cours de leur vie, constituant ainsi une vaste expérimentation génétique à ciel ouvert.<sup>34,35</sup> Cette application d'ingénierie génétique en agriculture marque un écart important par rapport aux applications actuelles, telles que les cultures génétiquement modifiées. Les cultures OGM peuvent, au moins en théorie, être testés en laboratoire pour évaluer certains effets involontaires avant la culture, et peuvent être cultivées pendant une seule saison.<sup>iii</sup>

Les pesticides ARNi répresseurs de gènes seraient épandus dans des champs entiers, et tout organisme exposé qui dispose d'une séquence génétique correspondante ou similaire pourrait être modifié génétiquement, qu'il s'agisse d'une cible visée ou non.

***Les pesticides ARNi inhibiteurs de gènes constituent une expérimentation génétique à ciel ouvert. Des modifications génétiques inattendues pourraient être transmises et persister dans l'environnement pendant des générations.***

Cette technologie risque d'ouvrir une boîte de Pandore renfermant toute une multitude de conséquences génétiques inattendues, qui pourraient

ii L'ARN (Acide RiboNucléique) est une molécule essentielle pour diverses fonctions biologiques telles que le codage, le décodage, la régulation ou encore l'expression génique. L'ARN et l'ADN sont des acides nucléiques. Avec les lipides, les protéines et les carbohydrates, les acides nucléiques constituent une des quatre grandes macromolécules essentielles pour toutes les formes de vie connues. Certaines molécules d'ARN jouent un rôle actif au sein des cellules, elles catalysent les réactions biologiques, contrôlent l'expression des gènes, captent et transmettent des réponses aux signaux cellulaires. L'interférence ARN est un processus régulateur essentiel qui use de certain types d'ARN "interférents" pour contrôler l'expression de gènes, en les inhibant ou en les inactivant.

iii La technologie ARNi fait partie d'une série grandissante de techniques d'ingénierie génétique. L'application d'ingénierie génétique la plus commune en agriculture est l'insertion d'ADN étranger ou "transgènèse" qui confère une tolérance aux herbicides dans des cultures telles que le maïs, le soja, le canola et le coton. L'insertion de transgènes peut aussi être utilisée conjointement avec la technologie ARNi dans laquelle les transgènes sont insérés dans les cultures pour qu'elles procèdent à l'encodage de l'ARNi. Des techniques émergentes d'ingénierie génétique telles que l'édition de génome via CRISPR sont distinctes des cultures OGM standard et des cultures OGM qui utilisent le mécanisme ARNi.



être transmises et persister dans l'environnement pendant des générations.<sup>iv</sup> Nous devons interroger sérieusement la sûreté et l'efficacité de cette nouvelle vague de pesticides avant qu'ils ne soient commercialisés.

À cette fin, ce rapport fournit des informations importantes sur la façon dont les pesticides inhibiteurs de gènes fonctionnent et sur les produits en développement. Il détaille les risques potentiels pour l'environnement, la santé humaine et des risques d'ordre socio-économique engendrés par ces nouveaux pesticides. Il déconstruit les mythes créés par l'industrie qui prétendent que ces produits sont "précis" et "naturels". Le rapport identifie les lacunes majeures dans les connaissances scientifiques actuelles et dans notre capacité à prédire les conséquences d'une application massive de ces pesticides dans les milieux agricoles ou dans les écosystèmes urbains. Enfin, le rapport montre comment les pesticides ARNi inhibiteurs de gènes ne sont pratiquement pas réglementés, que ce soit au niveau national ou international, et qu'ils sont donc en voie d'être commercialisés sans évaluation des risques ni mesures de précaution adéquates. De tels développements doivent être remis en cause de toute urgence, avant qu'à nouveau une technologie à risque ne soit conçue et présentée comme une solution afin de perpétuer les modèles agricoles industriels extrêmement néfastes pour notre alimentation et notre environnement.



<sup>iv</sup> Des inquiétudes ont aussi émergé quant à l'utilisation potentielle des techniques ARNi pour créer des armes biologiques, ainsi que pour des applications civiles qui pourraient aboutir à des dommages intentionnels ou accidentels. Ces utilisations sont particulièrement préoccupantes sachant que ces agents de modification génétique pourraient échapper à la réglementation existante, ce qui créerait un vide juridique permettant le développement d'armes biologiques inédites. En parallèle, des organismes génétiquement modifiés peuvent être créés par inadvertance, ce qui pourrait avoir des effets néfastes sur la santé humaine ou l'environnement.



## Aperçu de la technologie ARNi

### *Comment fonctionnent les pesticides ARNi inhibiteurs de gènes*

L'interférence de l'ARN (ARNi) est un processus qui se produit naturellement chez les plantes, les champignons et les animaux, y compris chez les insectes. Le mécanisme ARNi contrôle l'activation ou non d'un gène. Les généticiens ont trouvé une façon de jouer sur ce processus dans les organismes, à travers des molécules synthétiques d'ARN interférent produites en laboratoire. Les pesticides inhibiteurs de gènes ainsi obtenus peuvent tuer un ravageur en déclenchant dans l'organisme un processus qui désactive des gènes essentiels à sa survie.

Par exemple, l'ARNi peut être appliqué sur des feuilles par pulvérisation foliaire. Lorsqu'un ravageur mange la feuille, l'ARN interférent entre dans l'estomac de l'insecte et inhibe un gène essentiel à la division cellulaire, il s'ensuit que le ravageur ne peut plus produire de nouvelles cellules, ce qui provoque sa mort.

Un autre exemple est celui du pulvérisateur ARNi visant à inverser la résistance au glyphosate chez les mauvaises herbes. L'ARN interférent serait absorbé par les mauvaises herbes via les racines ou par pénétration dans les feuilles, après quoi il entrerait dans les cellules des mauvaises herbes et inhiberait le gène qui permet de résister au glyphosate, rendant ainsi ces mauvaises herbes de nouveau vulnérables

au glyphosate. De tels ARN interférents pourraient être utilisés conjointement avec le glyphosate dans une formulation singulière du produit, ce qui protégerait le marché des cultures génétiquement modifiées tolérantes aux herbicides.

Pour contrôler les insectes avec l'ARNi, les développeurs ciblent différents types de gènes, à savoir les gènes létaux (des gènes essentiels qui tueraient le ravageur s'ils étaient perturbés), les gènes de résistance / liés à l'immunité (pour réduire la résistance des insectes aux pesticides), les gènes de croissance / liés au développement, les gènes liés à la ponte (pour empêcher les ravageurs parasites de pondre des œufs) et les gènes olfactifs (pour empêcher les insectes d'identifier les cultures).

***Les pesticides ARNi interfèrent avec l'activité des gènes dans un organisme. Ils peuvent tuer un ravageur en déclenchant un processus dans l'organisme qui réprime des gènes nécessaires à sa survie.***

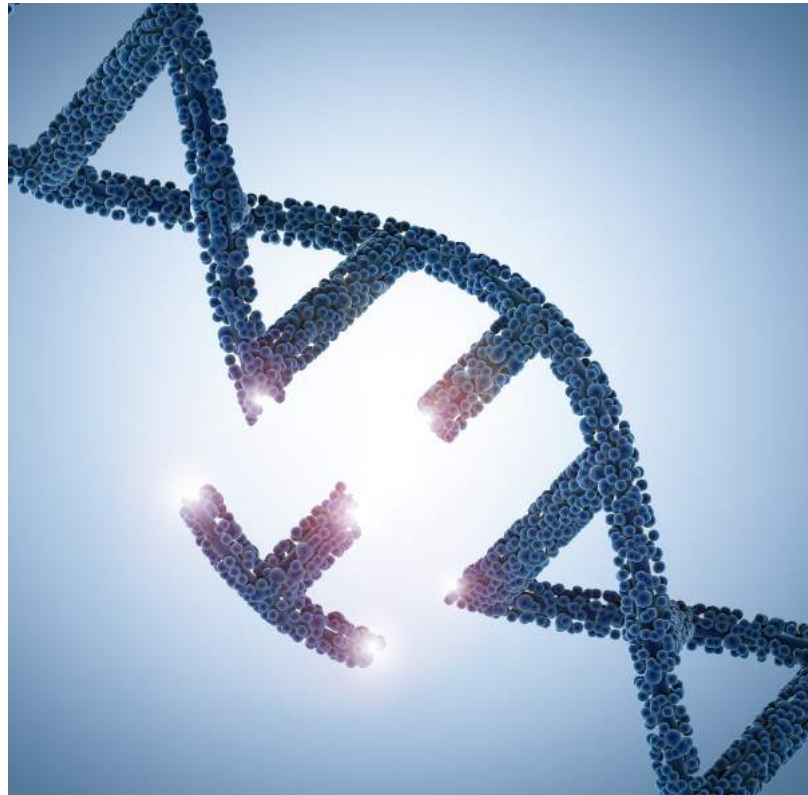
Les pesticides d'ARNi synthétique sont généralement composés de "molécules d'ARN interférent" (voir encadré 1) en tant qu'ingrédient actif, avec des composants additionnels qui pourraient accroître leur efficacité – par exemple, des nanoparticules qui retardent leur dégradation dans l'environnement ou qui les aident à pénétrer dans les cellules. (Voir la section ci-après sur les inquiétudes liées à l'utilisation de nanoparticules.) Les formulations peuvent compter plus d'un ingrédient actif. Les formulations peuvent être appliquées aux plantes ou aux insectes, directement dans les champs ou

dans d'autres milieux agricoles à ciel ouvert, par pulvérisation, trempage des racines, ou injection dans les troncs.

Les pesticides ARNi peuvent atteindre les ravageurs par diverses voies en fonction de l'organisme. Après avoir été appliqués à une culture, ils peuvent être absorbés par contact direct ou ingérés par le ravageur ou l'agent pathogène. Des espèces, telles que certains vers, sont capables d'absorber les ARN interférents par contact alors que d'autres espèces peuvent les ingérer,<sup>36</sup> ce qui les rend actifs dans l'organisme après digestion.<sup>37</sup> Ils peuvent aussi être absorbés par inhalation. Alternativement, les ARN interférents peuvent être appliqués à la surface d'une plante ou absorbés par les plantes elles-mêmes, que ce soit par absorption directe des feuilles, par absorption des racines, suite à une légère abrasion des feuilles ou encore suite à des traitements au laser administrés par des drones. Les ARN interférents pourraient ensuite être transportés à travers toute la plante et transmis aux ravageurs ou aux agents pathogènes qui la consomment.

Les pesticides ARNi sont conçus pour interagir avec des séquences de gènes spécifiques. Tout organisme exposé qui dispose d'une séquence génétique correspondante ou similaire pourrait être modifié génétiquement, qu'il s'agisse de l'organisme ciblé ou non.

**Tout organisme exposé disposant d'une séquence génétique correspondante ou similaire pourrait être modifié génétiquement, qu'il s'agisse d'une cible ou non.**



## ***Immersion dans les mécanismes des pesticides ARNi***

Les développeurs de pesticides ARNi visent à exploiter les voies ARNi naturellement existantes dans les plantes, les animaux et les champignons en fabriquant des ARN interférents synthétiques d'une séquence particulière afin d'inactiver un ou plusieurs gènes spécifiques. Il convient de noter que l'ARNi peut également conduire à terme à une augmentation de l'expression des gènes.

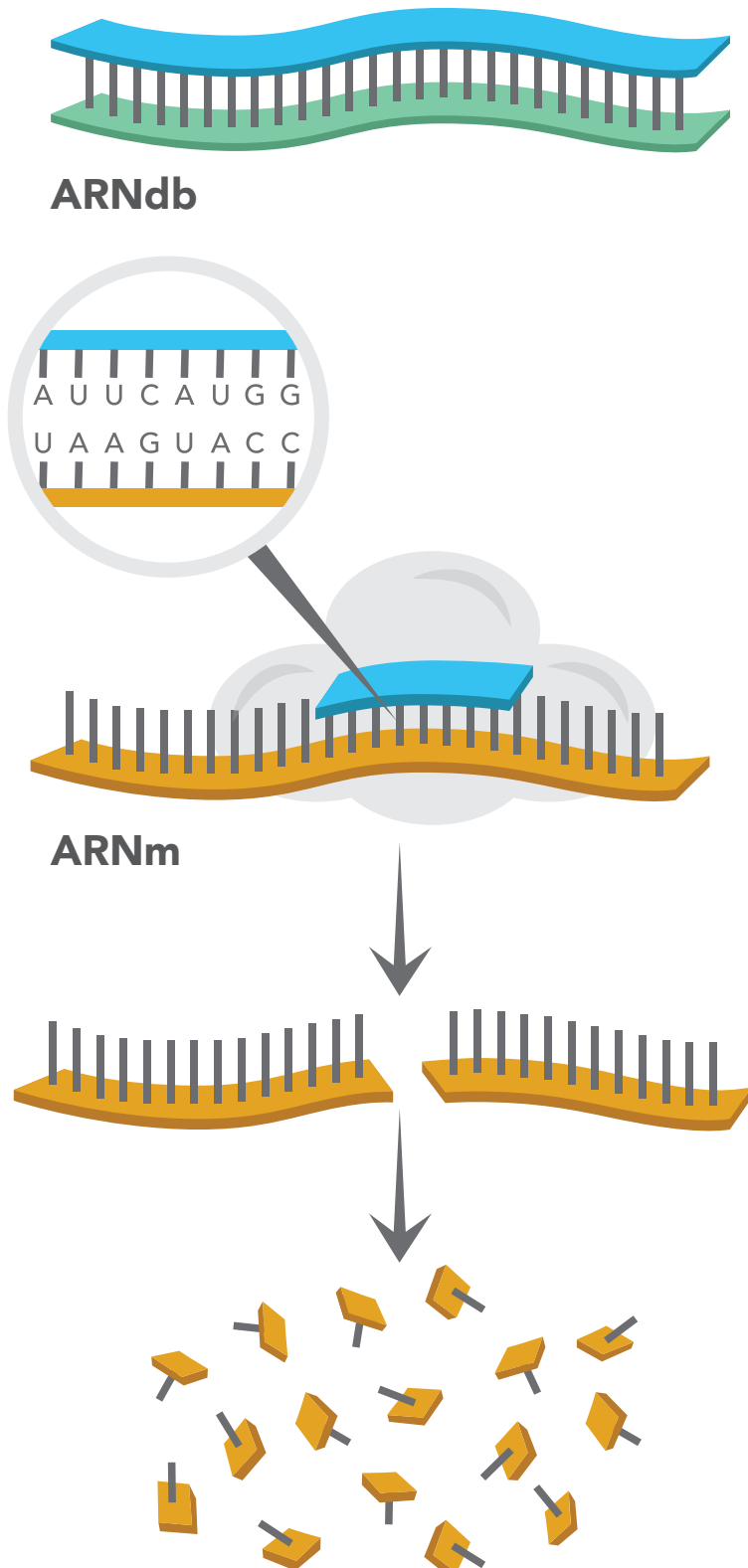
L'interférence ARN régule l'activité des gènes par la production d'un type de molécules d'ARN (techniquement appelées molécules d'ARN double brin (ARNdb)). Ces molécules sont appelées "ARN interférents" et constituent un type de molécule d'acide nucléique similaire à l'ADN. (Des réactions similaires se produisent également chez les bactéries mais ne sont pas techniquement de l'ARNi).

Les scientifiques produisent maintenant des ARN interférents synthétiques qui ont pour fonction d'éteindre ou de rendre les gènes "silencieux". Le fait de réduire un gène au silence finit par bloquer son "expression". Cela peut arrêter la traduction en une protéine, ou parfois les étapes précédentes, un processus appelé "transcription". Dans le processus de synthèse des protéines, les gènes fournissent les codes d'instruction, ce qui implique deux étapes majeures : la transcription du gène en ARN messager - une molécule intermédiaire - et la "traduction" de cette molécule d'ARN messager en une protéine. Les protéines sont considérées comme responsables de la plupart des fonctions cellulaires d'un organisme, de sorte que l'altération de leur expression peut modifier les caractéristiques des organismes.

L'ARNi a pour fonction de bloquer la production de la protéine, soit en détruisant les molécules d'ARN messager, soit en bloquant leur capacité à être traduites en protéines, ou encore en modifiant l'ADN pour qu'il ne soit pas transcrit. Parfois, ces modifications sont transmissibles.

## Figure 1: Le mécanisme de l'ARN interférent

L'interférence ARNi a pour fonction de réguler l'expression génique. Les ARN interférents bloquent la synthèse des protéines. Les protéines fournissent les instructions permettant d'effectuer de nombreux processus importants au sein d'un organisme.



Les ARN double brin (ARNdb), appelés «ARN interférents», sont transformés en fragments actifs plus petits.

L'ARN interférent se lie avec un ARN messager cible lorsqu'ils partagent l'un et l'autre une séquence génétique identique ou similaire.

L'ARN messager est ensuite coupé et détruit. Aucune protéine n'est produite, ce qui entraîne une «interférence» dans l'expression génique également connue sous le nom de "silencage des gènes".



## Le développement de produits ARNi

Ce sont les entreprises de biotechnologies qui développent des pesticides ARNi, notamment Bayer, BASF, Syngenta, Viaqua Therapeutics, GreenLight Biosciences, alors que la recherche fondamentale est réalisée dans les universités.<sup>38</sup> Divers produits ARNi sont en voie de commercialisation (voir tableau 2). Ces pesticides sont utilisés par pulvérisation, trempage des racines ou encore par injection dans les troncs. En parallèle des pesticides, des recherches concernant d'autres utilisations agricoles topiques basées sur l'ARNi sont également en cours, telles qu'une pulvérisation qui inverserait la résistance des mauvaises herbes aux herbicides, des additifs alimentaires pour les poissons, crevettes et abeilles qui créeraient une résistance aux maladies ou encore des utilisations permettant de modifier certaines caractéristiques post-récolte telles que le mûrissement afin d'étendre la durée de conservation des aliments.

### *Défis liés à la commercialisation*

Il existe actuellement de nombreux défis liés à la commercialisation de ces types de produits ARNi. L'un d'eux réside dans le coût élevé de la production d'ARN synthétique, même s'il a été affirmé dans un rapport que les coûts ont considérablement baissé, passant d'environ 600 \$ le gramme d'ARN en 2017 à 1 \$ le gramme en 2020.<sup>39</sup> D'autres défis portent sur la manière dont les molécules ARNi vont être amenées à travers les feuilles d'une plante jusque dans ses cellules, sur la faible sensibilité à l'ARNi de certains ravageurs<sup>40</sup> tels que les lépidoptères et

les diptères ou encore sur les variations génétiques qui peuvent limiter l'efficacité de l'ARNi chez certaines populations non-porteuses de la séquence génétique visée. Un autre défi majeur est le manque de stabilité de l'agent actif ARNi une fois introduit dans l'environnement — les ARN interférents sont supposés se décomposer en quelques jours. Les chercheurs travaillent sur différentes façons de rendre les molécules ARNi plus stables dans l'environnement, notamment en les encapsulant dans des nanoparticules synthétiques. (Voir ci-après les inquiétudes que soulève l'utilisation de nanoparticules pour la santé et l'environnement.)







### *Autres utilisations de la technologie ARNi*

Tandis que ce rapport se focalise sur les utilisations topiques de la technologie (c'est-à-dire celles qui seraient appliquées en extérieur aux cultures ou ajoutées à la nourriture), la technologie ARNi est aussi utilisée pour modifier génétiquement des cultures et des insectes (voir encadré 2). Le développement de cultures transgéniques est un processus long et coûteux avec un risque d'échec élevé, ce qui renforce l'intérêt des firmes pour les produits topiques ARNi parce qu'ils pourraient être développés et commercialisés plus vite et parce qu'ils échappent pour l'instant aux réglementations existantes sur les OGM.<sup>41</sup>

### *Pulvérisations foliaires*

Les pulvérisations sont une des utilisations majeures des technologies ARNi. Elles pourraient être utilisées pour différents usages tels que sous forme de pesticides, de stimulateurs de croissance, d'agents permettant d'inverser une résistance aux herbicides ou, au contraire, pour créer une résistance aux maladies dans des cultures ou des élevages cibles.<sup>42</sup>

**Tableau 2: Produits ARNi agricoles clés en cours de développement**

Développeur	Produit	Cible	Stade de développement
 We create chemistry	Pulvérisateur	Pathogène fongique fusarien des plantes	Incertain
	Pulvérisateur	Inverser la résistance des mauvaises herbes au glyphosate	Incertain
	Pulvérisateur	Altise du canola	Stade préliminaire
	Additif alimentaire pour abeilles mellifères	Varroa	Soumis à l'EPA pour homologation en 2019
	Pulvérisateur	Doryphore de la pomme de terre	Devait être soumis à l'EPA en 2020
	Pulvérisateur	Doryphore de la pomme de terre	Commercialisation attendue d'ici 7 à 10 ans
	Pulvérisateur	Teigne des crucifères	Incertain
	Additif alimentaire pour crevettes	Maladie des points blancs de la crevette	Commercialisation potentielle en 2021

Bayer aurait développé divers pulvérisateurs d'ARNi sous la marque BioDirect. L'un d'eux est un pulvérisateur conçu pour cibler la résistance aux herbicides chez les mauvaises herbes. Cette utilisation consiste à inverser le problème croissant de la résistance aux herbicides à base de glyphosate et, à plus grande échelle,<sup>43</sup> à préserver le marché des cultures génétiquement modifiées tolérantes aux herbicides. De tels ARN interférents pourraient être utilisés conjointement avec le glyphosate dans une formule singulière du produit. La gamme "BioDirect" comprend aussi des pulvérisateurs ciblant l'altise du canola (apparemment aux premiers stades de développement en 2016).<sup>44</sup>

GreenLight Biosciences aurait apparemment développé un produit ciblant le doryphore de la pomme de terre. Il pourrait être soumis en 2020 pour homologation à l'U.S. EPA (Agence américaine

de protection de l'environnement), malgré le peu d'information disponible sur ce produit.<sup>45</sup> Syngenta a aussi annoncé récemment qu'il y aurait des pesticides ciblant le doryphore de la pomme de terre, qui pourraient être commercialisés d'ici 7 à 10 ans.<sup>46</sup>

Le Centre Donald Danforth pour les sciences du vivant et TechAccel ont créé une nouvelle start up appelée RNAissance Ag, qui développe aussi un pulvérisateur visant à contrôler la teigne des crucifères.<sup>47</sup> Ce centre cherche à étendre sa plateforme afin de développer des produits similaires qui ciblent d'autres ravageurs, tels que le légionnaire d'automne et le ver de l'épi du maïs. Des publications de recherches préliminaires semblent indiquer que RNAissance Ag fournit Bayer en ARN interférents.<sup>48</sup>

BASF et ses collaborateurs développent également des produits topiques ARNi qui ciblent le pathogène fongique des plantes *Fusarium graminearum*. Leur publication de recherche datant de 2016 affirme que les ARN interférents pulvérisés ont été absorbés par les plants d'orge et transportés vers les sites d'infection où ils ont pu inhiber les gènes essentiels du *Fusarium*, entraînant ainsi une réduction de la croissance fongique.<sup>49</sup>

### ***Trempage des racines et injections dans le tronc***

Les insectes, qui se nourrissent en consommant les racines ou en perçant puis en suçant les tiges, ne seraient pas exposés aux pulvérisations foliaires appliquées à la surface des plantes. C'est pourquoi les entreprises développent également des méthodes de trempage des racines et d'injection dans les troncs pour diffuser l'ARN interférent.<sup>50</sup> Celles-ci pourraient être utilisées pour traiter des cultures comme celle des citrus qui poussent lentement et pour lesquels les stratégies transgéniques ne sont pas idéales. Il semble qu'il n'y ait pas encore de produit employant ces stratégies de diffusion qui soit sur le point d'être commercialisé, bien que des brevets de produits ARNi couvrent toutes les méthodes de diffusion potentielles, y compris le trempage des racines et les injections.

### ***Traitements alimentaires après récolte***

Les traitements ARNi pour les cultures récoltées, notamment les légumes frais, les fruits, les céréales et les fleurs, font l'objet de recherches en tant qu'outils permettant de prolonger la durée de conservation en s'attaquant aux moisissures ou à d'autres formes de pathogènes<sup>2,9</sup> ou en modifiant les gènes qui provoquent la sénescence - c'est-à-dire le vieillissement - des cultures alimentaires.

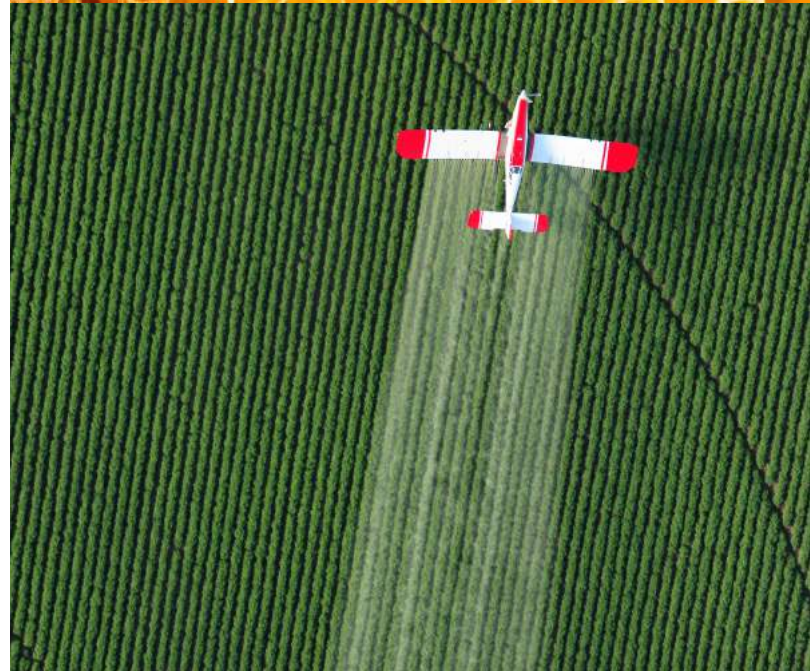
### ***Incorporation dans les produits alimentaires***

Les ARN interférents sont aussi développés pour être administrés par voie orale aux animaux tels que les crustacés, les petits poissons et les abeilles, pour combattre divers ravageurs et agents pathogènes.

Viaqua Therapeutics développe son premier produit conçu pour s'attaquer au syndrome des points blancs qui touche certaines espèces de crevettes. L'entreprise affirme avoir surmonté le problème de l'instabilité de l'ARN en milieux aquatiques et dans les processus de production d'aliments ainsi que le problème de dégradation dans le système digestif.

Les derniers rapports suggèrent que la société vise un lancement commercial en 2021.<sup>51</sup>

Bayer développe au sein de la gamme BioDirect un additif alimentaire pour abeilles mellifères, dont l'objectif est de tuer le varroa. Cependant, depuis 2019 Bayer fait état d'un succès limité avec ce produit, même lorsqu'il est combiné avec le traitement classique contre le varroa.<sup>52</sup> Bayer possède aussi Beelogics, une entreprise qui développe des produits alimentaires ARNi ciblant le virus israélien de la paralysie aiguë, un virus qui s'attaque aux abeilles. Les produits Beelogics ont été testés aux États-Unis en 2010.<sup>53</sup> Toutefois, depuis l'acquisition de Beelogics par Bayer en 2012, le statut de ce produit semble incertain.



# Risques, inquiétudes et déficit de connaissances

Les limites de nos connaissances et de notre capacité à prédire ou à contrôler les résultats de cette nouvelle technologie sont nombreuses et considérables. Actuellement, les mécanismes de l'ARNi ne sont pas pleinement compris, et ils sont bien plus complexes que les théories linéaires et simplistes qui sont utilisées par leur développeurs. Les chercheurs ont déjà identifié une série d'impacts hors-cible, aussi bien à l'intérieur du génome des organismes visés que d'organismes non ciblés. La recherche démontre que les effets imprévus des pesticides ARNi pourraient inclure la destruction d'insectes auxiliaires ou des risques pour la santé publique, affectant les consommateurs ou les personnes exposées à la dérive de pulvérisation de pesticides ARNi.

Figure 3: Pesticides ARNi inhibiteurs de gènes

## COMMENT FONCTIONNENT-ILS?

Les ARN interférents modifient génétiquement les organismes au cours de leur vie. Ils peuvent tuer des ravageurs ou d'autres insectes en inhibant les gènes nécessaires à leur survie.



La technologie est imprécise. Une inactivation indésirable des gènes peut se produire, à la fois dans le génome de l'organisme ciblé et dans celui d'espèces non ciblées. Des répercussions génétiques involontaires pourraient être transmises à leur descendance et persister dans l'environnement pendant des générations.



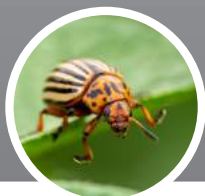
Les sociétés développant des pesticides ARNi déposent des demandes de brevets qui leur octroieraient la propriété des organismes exposés. Cela entraînerait une extension massive des droits de propriété sur la nature et menacerait les droits des agriculteurs.



Le déficit de connaissances - du génome à l'écosystème, en passant par l'organisme - limite notre capacité à comprendre et évaluer correctement les impacts potentiels des pesticides ARNi.



Les travailleurs agricoles et les communautés rurales peuvent être exposés à des ARN interférents par la dérive des pulvérisations. Les risques pour la santé liés à une exposition par inhalation sont totalement inconnus.



Comment cela fonctionne-t-il?: Une fois appliqués sur une culture, les pesticides ARNi peuvent tuer les ravageurs par contact direct, lorsqu'un organisme les ingère sur une plante recouverte de pesticide, ou lorsqu'il consomme une plante ayant absorbé le pesticide.



Les pesticides ARNi peuvent contaminer les champs et les écosystèmes avoisinants qui abritent des organismes d'une grande diversité génétique.

Tout organisme exposé qui dispose d'une séquence génétique correspondante ou similaire à celle de la cible, pourrait être modifié génétiquement et tué, y compris les insectes auxiliaires.





La recherche démontre que les effets hors-cible des pesticides ARNi pourraient inclure l'élimination d'insectes auxiliaires ou des risques pour la santé publique.

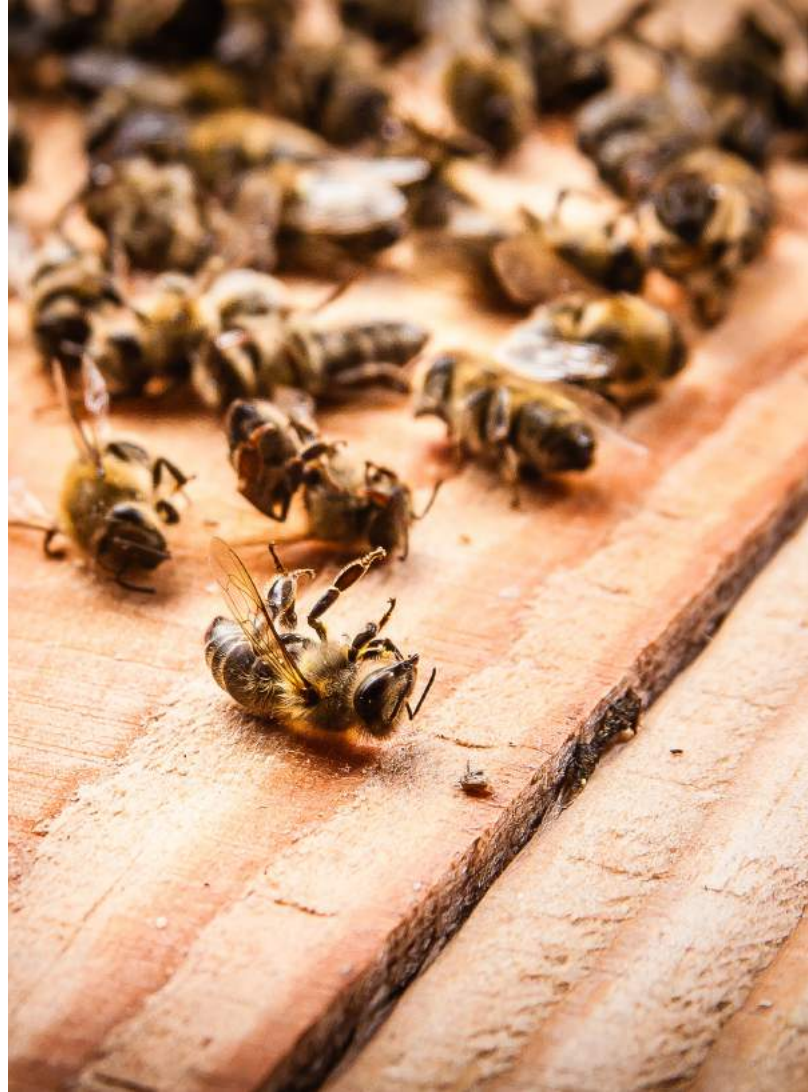
## **Risques potentiels pour l'environnement** **Expérimentation génétique à ciel ouvert.**

Les pesticides ARNi sont une technique de modification génétique conçue pour agir en extérieur. Dans un environnement ouvert, le contrôle de l'exposition devient difficile, voire impossible. Des agroécosystèmes entiers pourraient être affectés, et des répercussions génétiques inattendues pourraient persister dans l'environnement pendant des générations. Les risques potentiels sont amplifiés dans un environnement ouvert, qui abrite des organismes d'une grande diversité génétique et où les conditions environnementales peuvent affecter l'expression génétique de manière inconnue. En fait, la majorité des organismes potentiellement exposés sont inconnus, y compris les multitudes de bactéries utiles et de protistes.<sup>54</sup>

***Lorsque les modifications génétiques des organismes surviennent dans un environnement ouvert, le contrôle de l'exposition est rendu difficile, voire impossible. Des agroécosystèmes entiers pourraient être affectés, et des conséquences génétiques inattendues pourraient être transmises par les organismes à leur descendance et persister dans l'environnement pendant des générations.***

## **Inhibition indésirable de gènes**

Les technologies ARNi sont fortement impliquées dans des effets hors cible – l'inhibition imprévue de gènes qui n'étaient pas censés être désactivés.<sup>55</sup> Cela n'est pas surprenant; les ARN interférents sont des molécules de petite taille qui ne ciblent qu'une courte séquence d'un gène. Ces séquences courtes peuvent être présentes dans plusieurs régions du génome d'un organisme. Ces séquences courtes peuvent également être présentes chez des espèces apparentées. Cela augmente le risque que des séquences de gènes, qui n'étaient pas censées être affectées, le soient pourtant de façon significative, que ce soit dans les organismes ciblés ou dans les organismes non ciblés.



## Effets sur les organismes non ciblés, notamment les abeilles et les coléoptères

Il n'est pas nécessaire que les ARN interférents soient totalement complémentaires d'une séquence cible pour se lier avec elle. Un insecte auxiliaire tel qu'un pollinisateur peut partager un gène avec un ravageur cible. Et quand bien même les gènes du ravageur et du pollinisateur ne seraient pas identiques, un ARN interférent ciblant un gène du ravageur pourrait aussi se lier à un gène du pollinisateur. Notre capacité à prédire quels organismes non ciblés pourraient être sensibles à un pesticide ARNi donné est limitée. La recherche montre que les effets hors-cible ne se limitent pas aux espèces fortement apparentées partageant une similarité de séquence sur un gène cible.<sup>56,57</sup>

Même si les pesticides ARNi étaient suffisamment spécifiques pour ne désactiver que les séquences génétiques voulues, il existe potentiellement des milliers d'espèces différentes dans un environnement donné qui possèdent des séquences identiques dans leur génome et pourraient ainsi voir leurs gènes inactivés. De plus, les génomes de nombreux insectes ne sont pas encore connus, de sorte que les scientifiques ne peuvent pas prédire si leurs gènes correspondent ou non à la cible d'un ARNi. En 2014, un comité consultatif scientifique convoqué par l'EPA (l'Agence américaine de protection de l'environnement) a conclu que «le manque de connaissances rend difficile la prévision» exacte des problèmes qui pourraient survenir chez les espèces non ciblées.<sup>58</sup>

***Les technologies ARNi sont fortement impliquées dans des effets hors cible – l'inhibition imprévue de gènes qui n'étaient pas censés être désactivés. Même si les pesticides ARNi étaient suffisamment spécifiques pour ne désactiver que les séquences génétiques voulues, il existe potentiellement des milliers d'espèces différentes dans un environnement donné qui possèdent des séquences identiques dans leur génome et pourraient ainsi voir leurs gènes inactivés.***

## Abeilles

Une méta-analyse a révélé que les abeilles mellifères pourraient être directement affectées par les ARN interférents.<sup>59</sup> Les auteurs ont analysé 24 études sur les ARN interférents ciblant un large éventail d'organismes, y compris les ravageurs urbains, les parasites, les agents pathogènes et les ravageurs agricoles. Les auteurs ont découvert que 101 ARN interférents pourraient potentiellement se lier avec des séquences du génome de l'abeille. Si ces ARN interférents étaient libérés dans l'environnement, ils pourraient chacun activer une réponse ARNi chez l'abeille, et perturber son activité génétique avec des conséquences imprévisibles.

Une autre étude sur les colonies d'abeilles démontre l'importance d'évaluer le taux de dégradation des ARN interférents, leur persistance et leur déplacement à travers les écosystèmes - des connaissances qui font généralement défaut. L'étude de 2019 a mis en évidence de quelle manière les ARN interférents étaient échangés et absorbés au sein des colonies d'abeilles. Publiée par des laboratoires universitaires basés au Royaume-Uni et en Israël, l'étude a démontré que les ARN interférents ont été absorbés par les abeilles ouvrières, et ont ensuite été transférés horizontalement dans la gelée royale, puis transmis à d'autres individus, et partagés à travers les générations.<sup>60</sup> Cette propagation horizontale des ARN interférents à travers les populations et les générations met en évidence leur persistance et leur propagation potentielle. Et pourtant, la recherche se limite encore largement actuellement à la compréhension des rôles fonctionnels que jouent les mécanismes de l'ARNi dans les organismes et les populations.

## Coléoptères

Des expériences menées sur des cultures génétiquement modifiées, conçues pour produire leurs propres ARN interférents, illustrent également la toxicité des ARNi pour les organismes non ciblés. Une étude a révélé qu'une variété de maïs OGM (Bayer / Monsanto) dont les ARNi ont été conçus pour détruire la chrysomèle des racines du maïs, pouvait également tuer des espèces de coléoptères non ciblées. Pourtant les gènes de ces coléoptères non ciblés ne sont qu'à 79-83% identiques à ceux du ravageur cible. Ceci démontre un manque de spécificité des technologies ARNi, qui ne sont pas en capacité de modifier uniquement le gène cible dans un organisme cible, contrairement à ce qu'affirment leurs concepteurs.<sup>61,62</sup>

## L'engrenage des pesticides se perpétue

Des preuves indiquent que les espèces ravageuses ciblées vont rapidement développer une résistance aux pesticides ARNi, comme cela se produit avec d'autres types de pesticides. Comme cela a pu être observé avec d'autres stratégies transgéniques telles que les cultures OGM tolérantes aux insecticides et aux herbicides, la résistance généralisée des mauvaises herbes au glyphosate, ainsi que la résistance des insectes aux toxines Bt rendent de plus en plus inefficaces certaines variétés de cultures génétiquement modifiées.<sup>63</sup> Les chercheurs ont déjà documenté des cas de résistance du virus de la mosaïque de la papaye à une variété de papaye génétiquement modifiée commercialisée dans le sud de la Chine qui se sert du mécanisme de l'ARNi.<sup>64</sup> La résistance a été documentée en 2012, six ans seulement après la commercialisation de cette variété. Les chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une nouvelle lignée virale avait évolué en réponse au mécanisme ARNi.

Ce type de résistance est à prévoir. L'ARNi est un mécanisme de défense antiviral majeur et, en tant que tel, les virus ont développé des méthodes pour le contrer, en inhibant pratiquement toutes les étapes du mécanisme. Il en résulte ce qui a été décrit comme une «course aux armements complexe de défense, de contre-défense et de contre-contre-défense entre l'hôte et l'agent pathogène».<sup>65</sup> Ceci indique que l'utilisation de pesticides ARNi perpétuera le cercle vicieux des pesticides, caractéristique de l'agriculture industrielle, et nécessitera le développement de nouveaux ARN interférents pour remplacer les versions plus anciennes et inefficaces. Le développement d'une

telle résistance pourrait mener, parmi les organismes cibles et non-cibles, à une sélection de survivants qui ne possèdent pas de systèmes ARNi pleinement fonctionnels, ce qui les rendrait d'autant moins capables d'utiliser leurs propres défenses ARNi naturelles contre les agents pathogènes.

**Comme avec d'autres pesticides, il existe des preuves indiquant que les espèces ravageuses ciblées vont rapidement développer une résistance aux pesticides ARNi perpétuant encore le "cercle vicieux des pesticides" caractéristique de l'agriculture industrielle.**

## Risques potentiels pour la santé humaine

### Inhalation d'ARN interférent synthétique

Alors que les agriculteurs, les ouvriers agricoles et les communautés rurales seraient exposés à l'ARN interférent synthétique par la dérive des pulvérisations, les risques liés à l'inhalation de ces produits sont totalement inconnus. Il est essentiel de combler le déficit de connaissances sur ce sujet majeur.

Les agriculteurs, les travailleurs agricoles et les communautés rurales peuvent être exposés aux ARN interférents synthétiques par la dérive de pulvérisation. Les risques liés à l'exposition par inhalation sont totalement inconnus. Il s'agit d'une grave et importante lacune dans les connaissances qui doit être comblée.



## Altération de la composition génétique des cultures

L'exposition aux pesticides ARNi pourrait provoquer une inhibition involontaire de gènes chez les plantes ciblées. Ceci pourrait conduire à altérer la composition génétique des cultures, et engendrer des effets préoccupants pour la sécurité des consommateurs, en cas d'augmentation des taux de toxines ou d'allergènes par exemple. À ce jour, il est démontré que les procédés d'ingénierie génétique modifient le niveau des composants naturellement présents dans une plante, en perturbant l'activité de leurs gènes et donc la production de leurs protéines. Par exemple, une étude récente a établi un profil moléculaire du maïs «Roundup Ready» tolérant au glyphosate ; cette étude a révélé que l'activité de certains gènes était augmentée, conduisant à une production accrue de certains composés toxiques pour la santé, dans certains contextes.<sup>66</sup>

## Ingestion d'ARNi synthétique via les aliments

Des études récentes sur les ARN interférents présents naturellement dans notre alimentation soulèvent des questions sur la sécurité de l'introduction d'ARN interférents synthétiques dans notre système alimentaire. Une enquête plus poussée est nécessaire pour comprendre pleinement les implications pour la santé de la consommation d'ARN interférents synthétiques.

Les recherches préliminaires suggèrent que l'ARN interférent naturel joue un rôle de régulateur de la condition physiologique et pathologique du corps. Ceci indique que les produits ARNi de synthèse pourraient interférer dans la régulation des gènes humains, avec des répercussions imprévues sur la santé.

Et tandis que certains développeurs de produits ARNi affirment que les ARN interférents se décomposent lors de la digestion chez les mammifères, éliminant ainsi le risque d'effets toxiques potentiels,<sup>67</sup> la recherche suggère le contraire. Une étude a détecté une absorption sélective de nombreux ARN interférents du riz chez différentes espèces de mammifères. Ils ont été retrouvés en circulation dans le sérum sanguin d'humains, de souris, de veaux, de rats, de chevaux et de moutons. Lorsque les chercheurs ont étudié plus en détail ce phénomène chez des souris de laboratoire, ils ont découvert que l'un de ces ARN interférents inhibait un gène

hépatique impliqué dans le métabolisme du cholestérol. Cette découverte a conduit les auteurs à se demander si les ARN interférents avaient une importance sur le plan fonctionnel. Une autre étude a révélé que, non seulement les ARN interférents survivent à la digestion chez les mammifères, mais qu'ils peuvent même continuer à réguler leurs gènes.<sup>68</sup> Depuis, d'autres études ont confirmé la présence dans le corps humain d'ARN interférents naturels OU existants dans la nature. Ces ARNi proviennent notamment du riz, du maïs, de l'orge, de la tomate, du soja, du blé, du chou, du raisin et des carottes.<sup>69</sup> Des recherches plus poussées sont nécessaires pour comprendre les implications de la consommation d'ARN interférents.

## Apprendre de la recherche médicale sur les ARN interférents

La recherche sur l'utilisation thérapeutique d'ARN interférents a été freinée lorsqu'il a été observé que l'ARN pouvait potentiellement provoquer une réaction immunitaire déclenchant une réponse inflammatoire indésirable.<sup>70</sup> On pense qu'il s'agirait d'un mécanisme cellulaire naturel, par lequel les organismes peuvent détecter et combattre les agents pathogènes étrangers. L'effet immunostimulateur peut produire des effets toxiques indésirables, tels que des taux réduits de globules blancs chez les mammifères.<sup>71</sup> Ces effets vont au-delà des risques pour la santé humaine. Comme l'a noté l'EPA (Agence américaine de protection de l'environnement) les conséquences de cette immunostimulation sur les organismes hors-cibles ou, à une autre échelle, sur des réseaux trophiques entiers, ne sont pas connues.

## Préoccupations socio-économiques

La technologie des pesticides ARNi soulève des préoccupations socio-économiques, car les entreprises de biotechnologies déposent des brevets pour des produits pesticides ARNi, qui incluent des revendications de droits de propriété sur les organismes exposés et sur leur progéniture,<sup>72</sup> que l'exposition soit intentionnelle ou non. Comme le précise Heinemann, les détenteurs de tels brevets deviendraient ainsi également propriétaires des organismes exposés «ce qui inclurait potentiellement des champs entiers de cultures conventionnelles ou d'arbres longévifs et de leurs graines, qui n'ont jamais été modifiés par insertion d'ADN.» Ceci constituerait une extension massive des droits de propriété sur

la nature, enracinant encore davantage le pouvoir des entreprises de biotechnologies sur le circuit alimentaire et sur la nature elle-même. Si les produits pesticides ARNi dérivent et contaminent des cultures non traitées et non ciblées, la responsabilité de cette pollution génétique incombera probablement aux agriculteurs, comme cela a été le cas avec la contamination génétique provenant des cultures OGM.<sup>73,74</sup> Le développement de produits ARNi soulève donc des préoccupations majeures sur le fait que de tels abus de pouvoir puissent se répéter, menaçant à l'avenir les moyens de subsistance des agriculteurs ainsi que les exploitations agricoles agroécologiques. Celles-ci ne pourraient peut-être pas coexister avec des exploitations utilisant des pesticides ARNi.

**Les brevets de sprays ARNi octroieraient également à leurs propriétaires des droits de propriété sur les organismes exposés, constituant une extension massive des droits de propriété sur la nature.**

### **Préoccupations liées à l'usage de nanoparticules**

Les concepteurs de pesticides ARNi assurent que leurs produits sont sûrs en arguant du fait que les ARN interférents se dégradent rapidement dans l'environnement, ce qui limiterait l'exposition humaine ou environnementale.<sup>75</sup> Pourtant, ils travaillent activement sur des méthodes pour augmenter la persistance des sprays ARNi, afin qu'ils puissent remplir leur fonction prévue en tant que pesticide. Les méthodes en cours de développement incluent l'utilisation de nanoparticules,<sup>v</sup> car il a été démontré que certaines nanoparticules augmentent de 5 à 30 jours la persistance des ARN interférents dans l'environnement et évitent que les pesticides ne ruissellent des feuilles.<sup>76</sup>

Ceci soulève à la fois des problèmes pour la santé et l'environnement. Il a été démontré, au cours d'expériences de laboratoire sur des mammifères,<sup>77</sup> que certaines nanoparticules provoquent une toxicité cellulaire, y compris le déclenchement de réponses immunitaires et la mort de cellules. Chez les plantes, il

<sup>v</sup> D'autres méthodes comprennent l'utilisation de bactéries et de virus génétiquement modifiés. Cependant, ces utilisations seront probablement réglementées en tant que micro-organismes génétiquement modifiés; par conséquent, nous ne les abordons pas ici.

a été démontré que les nanoparticules endommagent l'ADN, réduisent l'absorption des nutriments et interfèrent avec la photosynthèse.<sup>78</sup> Ces risques importants ont incité les scientifiques à demander des évaluations de sécurité avant l'utilisation de nanoparticules sur les cultures.<sup>79</sup> Les études évaluant les risques environnementaux liés aux nanoparticules restent limitées, pourtant la recherche indique que les nanoparticules peuvent persister dans les eaux de surface, les eaux souterraines et les sols. L'utilisation de nanoparticules agrochimiques a ainsi été décrite comme une «source intentionnelle de nanoparticules artificielles dans l'environnement» qui peut contaminer les sources d'eau et les produits



alimentaires.<sup>80</sup>

En plus de ces préoccupations, des produits ARN interférents plus persistants pourraient conduire à leur utilisation sur des zones plus vastes et, par conséquent, augmenter l'exposition environnementale des organismes ciblés et non ciblés. Cependant, même si elles sont «instables», les formules pourraient être appliquées si fréquemment que leur persistance ne serait pas le problème.

## **Déficit de connaissances**

Le déficit de connaissances dans ce domaine limite notre capacité à comprendre et évaluer correctement les impacts potentiels des pesticides ARNi. Il est difficile de catégoriser ces limitations, car il existe des niveaux de complexité imbriqués, depuis le génome jusqu'à l'écosystème, en passant par l'organisme. Nous sommes aujourd'hui incapables de répondre à des questions fondamentales comme le fait de savoir quelles espèces pourraient être exposées, quelles sont les séquences de leur génome, ou encore à quel point les génomes d'organismes hors-cible sont similaires à ceux des organismes cibles.

***De nombreuses lacunes dans les connaissances limitent notre capacité à comprendre et évaluer correctement les impacts potentiels des pesticides ARNi.***

Idéalement, nous serions capables de modéliser les effets potentiels. Mais il n'est pas possible actuellement de prédire les effets hors-cible, et il est difficile de concevoir des outils bioinformatiques adéquats, susceptibles d'éclairer notre compréhension.<sup>81</sup> Le fait d'ignorer quels gènes seront exposés au processus ARNi, sur quelle surface et sur quelle durée, rend difficile l'évaluation des effets hors-cible dans des conditions de laboratoire. L'analyse est également compliquée par des facteurs tels que les retards potentiels dans l'activation du mécanisme ARNi à l'intérieur d'un organisme, ainsi que le potentiel de transmission de la modification aux générations futures. De plus, de nombreux gènes ne sont pas exprimés de manière constante et leur expression dépend du contexte environnemental. Les recherches menées à ce jour sur les mécanismes ARNi ont principalement porté sur des organismes modèles, et non sur la diversité des espèces qui existent dans la nature, ce qui limite sérieusement notre compréhension de la façon dont certaines espèces peuvent répondre à l'exposition aux

pesticides ARNi.

***Les recherches menées à ce jour sur les mécanismes ARNi ont principalement porté sur des organismes modèles, et non sur la diversité des espèces qui existent dans la nature, ce qui limite sérieusement notre compréhension de la façon dont certaines espèces peuvent répondre à l'exposition aux pesticides ARNi.***

Ces préoccupations sont encore compliquées par un certain nombre de facteurs. Par exemple, certains ARN interférents peuvent toucher des centaines de cibles dans l'ADN, qui ne nécessitent pas une séquence exactement identique pour être inhibées. En outre, une fois que le mécanisme ARNi est activé dans un organisme par l'exposition à un ARN interférent, il existe divers processus supplémentaires qui étendent son effet à travers le temps et l'espace. Par exemple, l'amplification des ARN interférents via la production de nouveaux ARN interférents «secondaires» peut se produire chez certaines espèces (par exemple, les nématodes). Cela peut générer un ensemble d'ARN interférents de différentes tailles et augmenter les effets imprévisibles potentiels sur l'expression des gènes. Enfin, la liaison hors-cible avec des gènes non ciblés est aussi influencée par des facteurs indépendants de la séquence, tels que la structure et les propriétés biochimiques, qui sont spécifiques à chaque ARN interférent.<sup>82</sup> Tous ces facteurs, pris individuellement et combinés, défient notre capacité à prédire avec précision l'activité hors-cible.

Au niveau de l'écosystème, il existe actuellement d'énormes lacunes dans notre connaissance du nombre d'organismes pouvant absorber des ARN interférents. En fonction de la forme de diffusion, des plantes autres que la culture ciblée peuvent absorber des ARN interférents via la formulation (qui dans certains cas peut être aussi simple que de l'eau). Et certains organismes autres que ceux ciblés sont capables d'absorber facilement l'ARN interférent par contact direct, comme les nématodes et les arthropodes, tandis que d'autres espèces semblent résistantes aux effets d'ARNi externes. De plus, le niveau de concentration en ARN interférents dans un produit nécessaire pour provoquer des modifications peut varier selon les espèces et selon les différents ARN, compliquant davantage l'évaluation de l'exposition et des risques.



## Réponses aux affirmations erronées de l'industrie

Les entreprises de biotechnologies et d'agrochimie qui développent des produits ARNi créent des distinctions erronées entre l'ARNi et d'autres technologies d'ingénierie génétique. Elles minimisent ainsi les risques potentiels afin de contourner la réglementation et de parvenir à commercialiser plus rapidement les produits ARNi.

### ***Les effets des pesticides ARNi ne sont pas "temporaires" et peuvent parfois être transmis sur plusieurs générations.***

Les développeurs affirment que les pesticides ARNi ne sont pas une forme d'ingénierie génétique mais plutôt une «modification génétique temporaire». Cette distinction vise à éviter les réglementations et le rejet du public associés aux produits agricoles génétiquement modifiés. Les promoteurs soutiennent que si une modification ne peut être héritée - c'est-à-dire transmise aux générations futures - alors cela ne relève pas de la définition d'un OGM. Le principe central de cette affirmation est que les effets des technologies ARNi sur les organismes sont «transitoires» - en d'autres termes, temporaires. Cependant, la compréhension de l'hérédité épigénétique, ainsi que les recherches émergentes sur l'héritabilité des altérations de l'ARNi démentent cette affirmation. De plus, certaines demandes de brevets de l'industrie pour des produits RNAi ont revendiqué l'héritabilité, ce qui suggère que certains

développeurs comprennent que la technologie peut avoir des effets héréditaires et durables.

***Les entreprises de biotechnologies qui développent des produits ARNi créent de fausses distinctions entre l'ARNi et d'autres technologies d'ingénierie génétique. Elles minimisent les risques potentiels afin d'éviter la réglementation.***

De nouvelles connaissances sur l'épigénétique démontrent l'héritage d'informations qui ne sont pas codées dans la séquence d'ADN. L'ARNi est l'un des principaux mécanismes d'un tel héritage épigénétique. Il a été démontré que l'activité de l'ARNi induit des effets héréditaires qui durent jusqu'à 80 générations.<sup>83</sup> Une revue de Heinemann (2019) résume les différents mécanismes par lesquels les ARN interférents peuvent entraîner des altérations héréditaires dans les organismes. Les effets héréditaires peuvent être causés par l'induction de modifications épigénétiques telles que le marquage chimique de l'ADN et de ses protéines associées (modifications de l'ADN ou des histones), qui sert à activer ou inactiver un gène. En outre, les ARN interférents peuvent être hérités via leur amplification. Par exemple, après l'activation du mécanisme de l'ARNi, l'organisme génère de nombreuses copies d'ARN interférents ou de nouveaux ARN interférents secondaires. Ces ARN interférents peuvent ensuite être transmis à sa descendance. De plus, lors d'une amplification d'ARN interférents, des effets à long terme pourraient aussi se produire dans des organismes à longue durée de vie, tels que les arbres.

Les ARN interférents peuvent également provoquer des modifications directes de l'ADN de certains organismes, via trois mécanismes différents: les délétions, les réarrangements chromosomiques et la modification des nucléotides individuels. Heinemann (2019) souligne également que la compétition entre les ARN interférents endogènes et les ARNi synthétiques introduits dans l'organisme peut conduire à un déséquilibre des niveaux naturels de molécules d'ARN interférents. Cette compétition entre les ARN interférents au sein d'un organisme peut ainsi perturber sa capacité naturelle à réguler étroitement l'activité des gènes. Cela pourrait conduire à des effets néfastes pour l'organisme, tels que l'inhibition indésirable de gènes, qui pourraient aussi être transmis aux générations futures ; ou au contraire, l'inactivation insuffisante de gènes censés être inactivés.

De telles découvertes d'effets à long terme indiquent que les organismes exposés à des ARN interférents synthétiques devraient être définis - et donc réglementés - comme des organismes génétiquement modifiés. Et quand bien même les effets seraient temporaires, un organisme exposé et modifié par une pulvérisation d'ARNi doit toujours relever de la définition d'être «modifié» et «vivant», comme défini dans le Protocole de Carthagène sur la Biosécurité.<sup>84,85</sup>

### ***Les pesticides ARNi ne sont pas "naturels"***

Les pesticides ARNi sont décrits par les développeurs comme «écologiques» et «naturels» parce que leur ingrédient actif, l'ARN interférent, est une forme de matériel génétique qui existe dans tous les organismes. Mais il y a un manque de fondement scientifique dans le fait d'assimiler la sécurité des ARN interférents naturels dans les aliments, avec celle de nouveaux ARN interférents produits synthétiquement. De la même manière, les protéines ingérées à travers les aliments, ne sont pas toutes inoffensives pour la santé humaine. Il est vrai que les insectes consomment quotidiennement des ARN interférents naturels, car ils sont présents dans les plantes, les animaux ou les champignons qui composent leur alimentation naturelle. Mais des ARN interférents synthétiques sont en cours de développement en tant qu'insecticides. Tout comme les protéines, les différents ARN interférents peuvent présenter un danger ou non pour la consommation. En outre, les développeurs peuvent ajouter des produits chimiques, des nanoparticules et d'autres

matériaux synthétiques aux produits ARNi pour les rendre plus efficaces - par exemple, pour les rendre plus résistants à la dégradation. Ils doivent donc être jugés au cas par cas, et non pas juste être supposés équivalents à leurs homologues naturels.

### ***Les pesticides ARNi ne sont pas "précis"***

Les développeurs affirment que les pesticides ARNi peuvent fournir une approche plus ciblée que les pesticides chimiques. Ils argumentent que l'utilisation d'ARN interférents cible des gènes à travers une séquence spécifique. Cependant, comme expliqué en détail ci-dessus, les données actuelles révèlent que ces hypothèses ont des fondements scientifiques limités et sont fausses pour certains organismes. Il existe des lacunes importantes dans notre compréhension scientifique des mécanismes sous-jacents du circuit ARNi. Le recherche nous avertit d'une multitude d'effets potentiels inattendus, pouvant affecter jusqu'au génome, l'organisme ou encore l'écosystème.





## Encadré 2: Autres utilisations de la technologie ARNi - cultures et insectes

Bien que ce rapport se concentre sur les pesticides ARNi, qui seraient appliqués de façon topique, il est important de comprendre que certaines entreprises ont déjà utilisé la technologie ARNi pour développer des insectes génétiquement modifiés, tels que des moustiques, ainsi que des cultures, telles que la pomme de terre Innate® et la pomme Arctic®. Ces cultures d'ARNi sont réglementées dans le cadre des structures réglementaires existantes sur les OGM, bien que des préoccupations aient été soulevées à plusieurs reprises quant à la nécessité d'améliorer la réglementation, afin de faire face aux risques inédits et spécifiques associés aux produits et applications à base d'ARNi.<sup>86</sup>

### Cultures ARNi

La première culture génétiquement modifiée, la tomate Flavr Savr commercialisée en 1994, utilisait une forme d'inhibition génique à base d'ARN, avant même que l'on comprenne qu'elle activait le circuit ARNi.<sup>87</sup>

Plus récemment, du maïs, des pommes de terre, des pommes, du soja et de la papaye utilisant des mécanismes ARNi ont été commercialisés. Le SmartStax Pro (MON87411) de Monsanto et Dow Agrosience est une gamme de maïs génétiquement modifié qui a été approuvée par l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) en 2017 et autorisée à la commercialisation dans plusieurs pays.<sup>88</sup> SmartStax Pro code des instructions dans l'ADN du maïs pour fabriquer un ARN interférent, qui perturbe un gène critique de la chrysome des racines afin de tuer le ravageur.

La pomme de terre Innate de JR Simplot (SPS-ØØE12-8 (E12)) a été approuvée pour la culture aux États-Unis en 2014, puis pour l'importation dans divers pays, dont la Malaisie, le Canada, le Mexique, le Japon, l'Australie et la Nouvelle-Zélande. La pomme de terre Innate porte quatre gènes interférents codeurs d'ARN, trois ciblant les niveaux d'acrylamide pour «améliorer» la friture, et un quatrième ciblant le contrôle du virus des anneaux noirs.

La pomme Arctic®, qui cible les niveaux d'oxydase polyphénol pour empêcher le brunissement de la pomme, est commercialisée au Canada et aux États Unis d'Amérique depuis 2017.<sup>89</sup>

Bayer, qui a acquis Monsanto en 2018, a commercialisé une variété de soja génétiquement modifiée (MON87705), conçue pour modifier les profils d'acides gras. L'entreprise a demandé l'exportation internationale de cette culture.

La papaye transgénique «Rainbow» ou «Sunup», développée par l'Université Cornell et l'Université d'Hawaï pour être résistante au virus de la mosaïque, a été commercialisée aux États-Unis et en Chine. L'université d'agriculture de Chine du Sud a également conçu et commercialisé une papaye appelée «Huanong No.1», modifiée génétiquement pour être résistante au virus de la mosaïque.

Une culture de manioc qui porte un gène AMY3 (breveté par Syngenta) pour modifier les niveaux d'amidon, a été développée dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut international d'agriculture tropicale (IITA) et le laboratoire de biotechnologie végétale de l'ETHZ à Zurich. Elle a également

reçu l'approbation pour des essais sur le terrain au Nigéria.<sup>90</sup> En 2019, la start-up Tropical Biosciences a obtenu l'autorisation de développer une nouvelle plateforme technologique, qui utilise des systèmes d'édition du génome, ciblant des gènes qui codent les ARN interférents.<sup>91</sup> L'objectif est de modifier l'expression des gènes dans des cultures tropicales, mais cette technologie a également été autorisée pour une gamme plus large de cultures, telles que le café et les bananes.

La littérature scientifique a également décrit diverses autres plantes transgéniques utilisant la technologie ARNi, y compris des plantes dont les traits ciblés sont l'amélioration nutritionnelle, la tolérance aux stress biotique et abiotique, l'augmentation de la biomasse et du rendement, l'amélioration des fruits.<sup>92</sup> Mais, actuellement, ces OGM ne semblent pas prêts à être mis en circulation sur le marché.

### Insectes ARNi

Des insectes aussi ont récemment été modifiés génétiquement en utilisant la technologie ARNi. Par exemple, les moustiques Aedes ont été modifiés pour exprimer des séquences d'ARN interférents ciblant le génome du virus Zika. L'idée est de rendre les moustiques résistants à l'infection, afin qu'ils ne puissent pas transmettre la maladie aux humains.<sup>93</sup> Ce travail sert également de pré-requis pour une éventuelle inclusion de cette modification dans une version de «forçage génétique». Dans le cadre du forçage génétique, les transgènes qui codent les molécules d'ARN interférent pourraient se propager à travers les populations de moustiques de façon «super-mendélienne» (voir Simoni et al. pour un exemple de forçage génétique<sup>94</sup>). En d'autres termes, le forçage génétique a pour fonction de fausser les modèles d'héritage naturel, de sorte que ce n'est plus seulement 50%, mais jusqu'à 100% de la progéniture qui hérite de la modification, ce qui étend l'ingénierie génétique à des populations entières.

Les recherches portent également sur le ciblage des gènes essentiels à la survie des moustiques, ou perturbant des fonctions telles que l'olfaction et l'alimentation sanguine.<sup>95</sup>

Une société appelée Forrest Innovations Ltd. développe une méthode pour stériliser les moustiques avec des traitements larvaires à ARN interférents. L'intention est de rendre les mâles stériles, dans le but de réduire la population globale et de réduire ainsi l'incidence des maladies transmises par les moustiques.<sup>96</sup> Les techniques de stérilisation d'insectes (TSI) sont une ancienne forme de lutte contre les insectes vecteurs, où les mâles sont irradiés pour les rendre stériles. La même société développe un deuxième produit à base de traitements ARNi, pour inverser la résistance aux pesticides dans les populations de moustiques. Les traitements seraient effectués en laboratoire, et les insectes modifiés seraient ensuite relâchés dans l'environnement. Il semble que l'entreprise doive encore produire des données prouvant que les traitements peuvent effectivement induire la stérilité. Néanmoins, en 2016, des chercheurs de Forrest Innovations Ltd ont publié une étude rapportant que le traitement des larves était capable de maintenir une certaine sensibilité aux pesticides pyréthroïdes chez les adultes.<sup>97</sup> On ne sait toujours pas quand ces produits pourraient être commercialisés.



## Réglementations fédérales et directives internationales

Les pesticides ARNi de répression génique et d'autres organismes ARNi inédits en développement se trouvent actuellement largement hors des cadres réglementaires existants pour les organismes génétiquement modifiés (OGM). Ils doivent donc encore être réglementés dans la plupart des régions du monde. Il s'agit d'un état de fait préoccupant, étant donné les inquiétudes environnementales et sanitaires soulevées ci-dessus. La technologie des pesticides ARNi présente des défis pour les systèmes de réglementation, qui n'étaient pas initialement conçus pour traiter le développement d'agents de modification génétique libérés dans l'environnement.

***Les procédés ARNi peuvent provoquer des changements génétiques dans les organismes exposés, qui peuvent être transmis à leur progéniture. Les pesticides ARNi devraient donc être réglementés comme une forme d'ingénierie génétique.***

Sur la base des preuves décrites dans ce rapport, les pesticides ARNi devraient être réglementés comme une forme d'ingénierie génétique. Les preuves démontrent que les processus ARNi peuvent entraîner des changements génétiques dans les organismes exposés, ainsi que l'altération de traits qui peuvent être transmis à la progéniture - c'est-à-dire des effets héréditaires.

Ce point a été soulevé par les délégués à la Convention des Nations Unies sur la Diversité Biologique (CDB), en particulier sous le Protocole de Carthagène sur la Biosécurité (PCB). Les pesticides

ARNi sont classés sous l'étiquette des «techniques biologiques synthétiques» (synbio) qui devraient être considérées par la réglementation comme une technologie de «modification transitoire».<sup>98</sup> Cette approche reconnaît que ces techniques peuvent modifier génétiquement des organismes, même si le produit lui-même n'est pas un OGM vivant, raison pour laquelle il ne relève pas du champ d'application de la réglementation OGM actuelle de la CDB.

En vertu de la CDB, la définition d'un OGM est «tout organisme vivant qui possède une nouvelle combinaison de matériel génétique obtenue grâce à l'utilisation de la biotechnologie moderne». La CDB étend la définition du matériel génétique à travers la fonction de transmission des traits héréditaires à la progéniture. En outre, le groupe d'experts techniques ad hoc de la CDB sur la biologie synthétique a reconnu «l'interférence ARN sous forme de sprays» comme un «développement technologique» qui nécessitera une attention particulière de la part des délégués des Nations Unies à la CDB.<sup>99</sup> Les futures discussions dans le cadre de la CDB devront déterminer comment les produits pesticides ARNi (ou leurs composants), ainsi que les organismes exposés à ces produits et composants peuvent être évalués, sauvegardés et réglementés, afin d'englober l'intégralité des effets volontaires et involontaires de ces «modifications temporaires» et des technologies de biologie synthétique.

À ce jour, les réglementations nationales n'ont pas reconnu les pesticides ARNi comme une forme d'ingénierie génétique. Elles n'ont donc pas réussi à adopter des évaluations ou des précautions appropriées pour cette application inédite de la technologie. Certaines autorités, telles que l'Agence néo-zélandaise de protection de l'environnement, ont récemment exclu les applications ARNi du champ d'application de leur réglementation sur les OGM, déclarant que les organismes exposés à des ARN interférents ne sont pas une forme d'ingénierie génétique.

Aux États-Unis et dans l'UE, il est attendu que les pesticides ARNi soient réglementés en vertu des réglementations existantes sur les pesticides, mais ces réglementations sont insuffisantes pour relever les défis inédits en matière de biosécurité et d'environnement que posent ces produits. Avec cette nouvelle application de technologie d'ingénierie génétique, la nature même de ce qui constitue un pesticide est en train de changer. Les réglementations sur les pesticides se limitent aux ingrédients commerciaux définis d'un produit. Ce qui ne permet pas d'étendre l'évaluation sanitaire ou environnementale aux changements génétiques produits au sein d'un organisme suite à une exposition à des ARN interférents synthétiques. Dans certains cas, de longues molécules d'ARN «précurseurs» sont utilisées dans la formulation. Ces molécules d'ARN précurseurs sont transformées en ingrédient actif final - un ARN interférent plus court - seulement une fois qu'elles se trouvent à l'intérieur d'un organisme exposé. Dans de tels cas, la plupart des ARN interférents importants qui émergeraient finalement dans les plantes, les animaux ou les insectes ne seraient pas connus et ne seraient donc pas évalués.

Même si les produits agricoles ARNi étaient réglementés dans le «cadre coordonné» des politiques d'ingénierie génétique aux États-Unis, les problèmes de santé et d'environnement ne seraient toujours pas traités de manière adéquate. Premièrement, les produits alimentaires dérivés de l'ingénierie génétique sont souvent évalués sur la base des normes GRAS (Généralement Reconnues Comme Sûres) de la Food and Drug Administration des États-Unis (Administration de l'alimentation et des médicaments), et par conséquent, bon nombre des préoccupations soulevées dans ce rapport ne seraient pas évaluées. De plus, l'EPA (Agence américaine de protection de l'environnement) n'exige pratiquement aucune évaluation des impacts environnementaux des organismes issus de l'ingénierie génétique. Et la nouvelle règle SECURE de l'USDA (la réglementation fédérale révisée sur les organismes génétiquement modifiés) institue comme norme l'autogouvernance des entreprises.<sup>100,101</sup> Autrement dit, les développeurs de l'industrie peuvent déterminer eux-mêmes si un produit végétal génétiquement modifié doit faire l'objet d'un examen réglementaire ou d'une évaluation des risques environnementaux.

***Devant les risques potentiels et les lacunes majeures dans les connaissances entourant les pesticides ARNi, il est impératif que la société civile, les agriculteurs et les scientifiques concernés fassent pression pour à une réglementation stricte, avant que cette technologie ne soit commercialisée.***

Compte tenu des dommages potentiels posés par les produits agricoles ARNi, ils devraient idéalement faire l'objet d'une surveillance réglementaire plus approfondie et plus anticipatrice. Les organismes de réglementation devraient utiliser le principe de précaution pour guider leur action. Cela signifie que pour restreindre ou éviter les menaces pour la santé humaine ou l'environnement, les mesures de précaution devraient être prises en fonction du poids des preuves scientifiques disponibles - or, celles-ci indiquent déjà des dommages probables - plutôt que d'attendre une certitude scientifique totale sur les causes et les effets, qui peut prendre des années, voire des décennies. Le principe de précaution consiste également en une évaluation complète d'approches plus sûres, avant de lancer une nouvelle technologie risquée. La surveillance devrait inclure une évaluation indépendante de santé publique et de sécurité environnementale, et les impacts à long terme devraient être évalués avant que les produits ne soient lancés sur le marché ou dans l'environnement. Les décisions concernant les pesticides ARNi et l'utilisation de l'ingénierie génétique en agriculture devraient également intégrer les valeurs sociétales aux côtés de l'évaluation scientifique, car les impacts seront supportés par la société dans son ensemble.<sup>102</sup> Enfin, avec l'expansion massive des brevets d'entreprise et des droits de propriété sur la nature, cette technologie génère des préoccupations socio-économiques qui doivent être prises en compte dans les décisions, avant la commercialisation des produits.

Devant les risques potentiels et les lacunes majeures dans les connaissances entourant les pesticides ARNi, il est impératif que la société civile, les agriculteurs et les scientifiques concernés fassent pression pour une réglementation stricte, avant que cette technologie ne soit commercialisée.



## Conclusion

Supposer que nous pouvons libérer en toute sécurité dans l'environnement des agents conçus pour induire des modifications génétiques dans les organismes, sans provoquer de conséquences involontaires, serait faire preuve d'un orgueil démesuré. Développer des pesticides ARNi d'inhibition génique revient à jouer à l'apprenti sorcier, avec juste assez de connaissances pour mettre les choses en mouvement, mais pas assez pour contrôler le résultat. Cette technologie représente à la fois la continuité d'un vieux paradigme en échec, celui d'une agriculture usant intensivement de pesticides, ainsi qu'une série inédite de dommages potentiels sidérants.

***Cette technologie représente à la fois la continuité d'un vieux paradigme en échec, celui d'une agriculture usant intensivement de pesticides, ainsi qu'une série inédite de dommages potentiels sidérants. Nous avons, comme l'apprenti sorcier, juste assez de connaissances pour mettre les choses en mouvement, mais pas assez pour contrôler le résultat.***

L'industrie agrochimique lance ses pesticides ARNi comme une solution au problème qu'elle a elle-même créé: l'émergence et la résistance des mauvaises herbes et des ravageurs. Depuis l'introduction généralisée des pesticides de synthèse après la Seconde Guerre mondiale, plus de 540 espèces d'insectes et plus de 360 types de mauvaises herbes ont développé une résistance aux pesticides couramment utilisés.<sup>103</sup> En dépit de l'augmentation drastique et coûteuse de l'usage de pesticides, des analyses montrent que les agriculteurs perdent aujourd'hui, du fait des ravageurs, une part plus importante de leurs récoltes que dans les années 1940.<sup>104,105</sup>

***L'industrie agrochimique lance ses pesticides ARNi comme une solution au problème qu'elle a elle-même créé: l'émergence et la résistance des mauvaises herbes et des ravageurs. Plutôt que de perpétuer le cercle vicieux des pesticides, les méthodes d'agro-écologie offrent une véritable solution.***

Plutôt que de perpétuer le cercle vicieux des pesticides, qui consiste pour les agriculteurs à utiliser de nouvelles formules de pesticides toxiques pour traiter des ravageurs résistants, les méthodes d'agroécologie offrent une véritable solution.<sup>106</sup> Un corpus scientifique grandissant montre que dans la gestion des ravageurs, les agriculteurs qui s'appuient sur les méthodes écologiques plutôt que sur les pesticides peuvent égaler ou surpasser leurs homologues en conventionnel en termes de rendement et de bénéfices.<sup>107,108,109,110</sup> Les techniques de l'agriculture écologique permettent de maintenir des sols sains, qui confèrent une plus grande immunité aux plantes face aux ravageurs ; elles accroissent la biodiversité dans les systèmes agricoles, ce qui perturbe la prolifération des ravageurs et avantage leurs prédateurs naturels. Ces techniques comprennent la rotation des cultures, le compostage, la réduction du labour, la plantation d'habitats pour les insectes auxiliaires.

Au cours de la dernière décennie, toute une série de rapports émanant d'un consensus d'experts ont appelé à une transition rapide pour passer d'une agriculture industrielle, basée sur l'utilisation intensive d'intrants, à des méthodes d'agroécologie.<sup>111,112,113</sup> Le statu-quo n'est pas une option. Ce qui est en jeu, c'est notre capacité à pouvoir nourrir les générations actuelles et futures.

# Références

- 1 FAO (2015). *Natural Capital Impacts in Agriculture: Supporting Better Business Decision-Making*. U.N. FAO: Rome, Italy.
- 2 Heinemann, J. and Walker, S. (2019). Environmentally Applied Nucleic Acids and Proteins for Purposes of Engineering Changes to Genes and Other Genetic Material. *Biosafety and Health*, <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2019.09.003>
- 3 Heinemann J. A. (2019). Should dsRNA treatments applied in outdoor environments be regulated? *Environment International*, 132, 104856. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.050>
- 4 Jackson, A. L., Bartz, S. R., Schelter, J., Kobayashi, S. V., Burchard, J., Mao, M., Li, B., Cavet, G., & Linsley, P. S. (2003). Expression profiling reveals off-target gene regulation by RNAi. *Nature biotechnology*, 21(6), 635–637. <https://doi.org/10.1038/nbt831>
- 5 Baum, J. A., Bogaert, T., Clinton, W., Heck, G. R., Feldmann, P., Ilagan, O., Johnson, S., Plaetinck, G., Munyikwa, T., Pleau, M., Vaughn, T., & Roberts, J. (2007). Control of coleopteran insect pests through RNA interference. *Nature biotechnology*, 25(11), 1322–1326. <https://doi.org/10.1038/nbt1359>
- 6 Qiu, S., Adema, C. M., & Lane, T. (2005). A computational study of off-target effects of RNA interference. *Nucleic acids research*, 33(6), 1834–1847. <https://doi.org/10.1093/nar/gki324>
- 7 Baum, J. A., Bogaert, T., Clinton, W., Heck, G. R., Feldmann, P., Ilagan, O., Johnson, S., Plaetinck, G., Munyikwa, T., Pleau, M., Vaughn, T., & Roberts, J. (2007). Control of coleopteran insect pests through RNA interference. *Nature biotechnology*, 25(11), 1322–1326. <https://doi.org/10.1038/nbt1359>
- 8 Mogren, C. L., & Lundgren, J. G. (2017). In silico identification of off-target pesticidal dsRNA binding in honey bees (*Apis mellifera*). *PeerJ*, 5, e4131. <https://doi.org/10.7717/peerj.4131>
- 9 International Herbicide-resistant Weed Database. <http://www.weedscience.org/Home.aspx>
- 10 Wu, Z., Mo, C., Zhang, S., & Li, H. (2018). Characterization of Papaya ringspot virus isolates infecting transgenic papaya 'Huanong No.1' in South China. *Scientific reports*, 8(1), 8206. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26596-x>
- 11 Mesnage, R., Agapito-Tenfen, S. Z., Vilperte, V., Renney, G., Ward, M., Séralini, G. E., Nodari, R. O., & Antoniou, M. N. (2016). An integrated multi-omics analysis of the NK603 Roundup-tolerant GM maize reveals metabolism disturbances caused by the transformation process. *Scientific reports*, 6, 37855. <https://doi.org/10.1038/srep37855>
- 12 Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., Li, J., Bian, Z., Liang, X., Cai, X., Yin, Y., Wang, C., Zhang, T., Zhu, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Q., Ba, Y., Liu, J., Wang, Q., ... Zhang, C. Y. (2012). Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Research*, 22(1), 107–126. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.158>
- 13 Tomé-Carneiro, J., Fernández-Alonso, N., Tomás-Zapico, C., Visioli, F., Iglesias-Gutierrez, E., & Dávalos, A. (2018). Breast milk microRNAs harsh journey towards potential effects in infant development and maturation. *Lipid encapsulation can help*. *Pharmacological research*, 132, 21–32
- 14 Meng, Z., & Lu, M. (2017). RNA Interference-Induced Innate Immunity, Off-Target Effect, or Immune Adjuvant?. *Frontiers in immunology*, 8, 331. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00331>
- 15 Jackson, A.L., Linsley, P.S. (2010) Recognizing and avoiding siRNA off-target effects for target identification and therapeutic application. *Nature reviews. Drug discovery*, 9(1), 57–67. doi: 10.1038/nrd3010. PMID: 20043028
- 16 S. Huang, A.B. Iandolino, G.J. Peel, U.S.P. Office. *Methods and Compositions for Introducing Nucleic Acids into Plants*. Monsanto Technology LLC, United States (2018) <http://www.freepatentsonline.com/20180163219.pdf>
- 17 Hanning, J. E., Saini, H. K., Murray, M. J., van Dongen, S., Davis, M. P., Barker, E. M., Ward, D. M., Scarpini, C. G., Enright, A. J., Pett, M. R., & Coleman, N. (2013). Lack of correlation between predicted and actual off-target effects of short-interfering RNAs targeting the human papillomavirus type 16 E7 oncogene. *British journal of cancer*, 108(2), 450–460. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.564>
- 18 Shelton, S. B., Reinsborough, C., & Xhemalce, B. (2016). Who Watches the Watchmen: Roles of RNA Modifications in the RNA Interference Pathway. *PLOS Genetics*, 12(7), e1006139.
- 19 Csorba, T., Kontra, L., & Burgyán, J. (2015). viral silencing suppressors: Tools forged to fine-tune host-pathogen coexistence. *Virology*, 479–480, 85–103. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.028>
- 20 Csorba, T., Kontra, L., & Burgyán, J. (2015). viral silencing suppressors: Tools forged to fine-tune host-pathogen coexistence. *Virology*, 479–480, 85–103. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.028>
- 21 Ad Hoc Technical Expert Group (AHTEG) on Synthetic Bi
- 22 United Nations Convention on Biological Diversity (2020). Overview of work done in response to decision XIII/17. Adhoc technical expert group on synthetic biology <https://www.cbd.int/doc/c/569d/77c1/9ff18af57c187298c981e357/synbio-ahteg-2017-01-02-en.pdf>
- 23 United Nations Convention on Biological Diversity (2020). Overview of work done in response to decision XIII/17. Adhoc technical expert group on synthetic biology <https://www.cbd.int/doc/c/569d/77c1/9ff18af57c187298c981e357/synbio-ahteg-2017-01-02-en.pdf>
- 24 KQED. Evolution. Pesticide Library. Online. [http://www.pbs.org/wgbh/evolution/library/10/1/\\_1\\_101\\_02.html](http://www.pbs.org/wgbh/evolution/library/10/1/_1_101_02.html)
- 25 Pimentel, D. and Acquay, H. et al. (1992). Environmental and economic costs of pesticide use. *BioScience*, 42(10), pp.750-760
- 26 Pesticide Action Network. The Pesticide Treadmill. <http://www.panna.org/gmos-pesticides-profit/pesticide-treadmill>
- 27 LaCanne, C.E. and Lundgren, J.G. (2018). Regenerative agriculture: merging farming and natural resource conservation profitably. *PeerJ*, 6, p. e4428

- 28 Catarino, R., Bretagnolle, V., Perrot, T., Vialloux, F., & Gaba, S. (2019). Bee pollination outperforms pesticides for oilseed crop production and profitability. *Proceedings. Biological sciences*, 286(1912), 20191550. <https://doi.org/10.1098/rspb.2019.1550>
- 29 Heikki, M., and Hokkanen., et al. (2017). Long-term yield trends of insect-pollinated crops vary regionally and are linked to neonicotinoid use, landscape complexity and availability of pollinators. *Arthropod-Plant Interactions*. 11(3): p/ 449-461. 21 April
- 30 Dainese, M., Martin, E. A., Aizen, M. A., Albrecht, M., Bartomeus, I., Bommarco, R., Carvalheiro, L. G., Chaplin-Kramer, R., Gagic, V., Garibaldi, L. A., Ghazoul, J., Grab, H., Jonsson, M., Karp, D. S., Kennedy, C. M., Kleijn, D., Kremen, C., Landis, D. A., Letourneau, D. K., Marini, L., ... Steffan-Dewenter, I. (2019). A global synthesis reveals biodiversity-mediated benefits for crop production. *Science advances*, 5(10), eaax0121. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax0121>
- 31 United Nations (2009). International Assessment of Agricultural Knowledge, Science, and Technology for Development (IAASTD) [https://apps.unep.org/redirect.php?file=/publications/pmtdocuments/Agriculture\\_at\\_a\\_Crossroads\\_Global\\_Report.pdf](https://apps.unep.org/redirect.php?file=/publications/pmtdocuments/Agriculture_at_a_Crossroads_Global_Report.pdf)
- 32 International Panel of Experts on Sustainable Food Systems (IPES) (2016). From Uniformity to Diversity. [http://www.ipes-food.org/images/Reports/UniformityToDiversity\\_FullReport.pdf](http://www.ipes-food.org/images/Reports/UniformityToDiversity_FullReport.pdf)
- 33 FAO (2015). *Natural Capital Impacts in Agriculture: Supporting Better Business Decision-Making*. U.N. FAO: Rome, Italy.
- 34 Heinemann, J. and Walker, S. (2019). Environmentally Applied Nucleic Acids and Proteins for Purposes of Engineering Changes to Genes and Other Genetic Material. *Biosafety and Health*, <https://doi.org/10.1016/j.bsheat.2019.09.003>
- 35 Heinemann J. A. (2019). Should dsRNA treatments applied in outdoor environments be regulated? *Environment International*, 132, 104856. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.050>
- 36 Conte, D., Jr, MacNeil, L. T., Walhout, A., & Mello, C. C. (2015). RNA Interference in *Caenorhabditis elegans*. *Current Protocols in Molecular Biology*, 109, 26.3.1–26.3.30. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb2603s1>
- 37 Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., Li, J., Bian, Z., Liang, X., Cai, X., Yin, Y., Wang, C., Zhang, T., Zhu, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Q., Ba, Y., Liu, J., Wang, Q., ... Zhang, C. Y. (2012). Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Research*, 22(1), 107–126. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.158>
- 38 Bramlett, M., Plaetink, G., Maienfisch, P. (2019). RNA-Based Biocontrols—A New Paradigm in Crop Protection. Engineering. In Press, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2019.09.008>
- 39 Forbes (2020). RNAi-Based Pesticides Contribute To The Promise Of A New Green Revolution <https://www.forbes.com/sites/michaelhelmstetter/2020/08/06/rnai-based-pesticides-contribute-to-the-promise-of-a-new-green-revolution/#2ac397e678e7>
- 40 sur la faible sensibilité à l'ARNi de certains ravageurs tels que les lépidoptères et les diptères ou encore sur les variations génétiques
- 41 Cagliari, D., Dias, N. P., Galdeano, D. M., Dos Santos, E. Á., Smagghe, G., & Zotti, M. J. (2019). Management of Pest Insects and Plant Diseases by Non-Transformative RNAi. *Frontiers in Plant Science*, 10, 1319. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01319>
- 42 Environmental Protection Agency (2014). White Paper on RNAi Technology as a Pesticide: Problem Formulation for Human Health and Ecological Risk Assessment. U.S. Environmental Protection Agency Office of Chemical Safety and Pollution Prevention Office of Pesticide Programs Biopesticides and Pollution Prevention Division. <http://www.thecre.com/premium/wp-content/uploads/2012/04/RNAi-White-Paper.pdf>
- 43 Shaner, D. L., & Beckie, H. J. (2014). The future for weed control and technology. *Pest Management Science*, 70(9), 1329–1339. <https://doi.org/10.1002/ps.3706>
- 44 Monsanto (2016). Topical Application of dsRNA for Pest Management. SFIREG Policy and Other Matters Meeting. <https://aapco.files.wordpress.com/2016/09/dsrna.pdf>
- 45 Agropages (2020). RNAi opens a new vista for pest control <http://news.agropages.com/News/print-36154.htm>
- 46 Farmers Guardian (2020). Species specific insecticide 'seven-10 years' away.
- 47 Agfundernews. 2019. TechAccel and Donald Danforth Center Launch RNAissance to Create Environmentally-Friendly Pesticides. <https://agfundernews.com/techaccel-and-donald-danforth-center-found-rnaissance-to-create-environmentally-friendly-pesticides.html>
- 48 Mehlhorn, S. G., Geibel, S., Bucher, G., & Nauen, R. (2020). Profiling of RNAi sensitivity after foliar dsRNA exposure in different European populations of Colorado potato beetle reveals a robust response with minor variability. *Pesticide biochemistry and physiology*, 166, 104569.
- 49 Koch, A., Biedenkopf, D., Furch, A., Weber, L., Roszbach, O., Abdellatif, E., Linicus, L., Johannsmeier, J., Jelonek, L., Goesmann, A., Cardoza, V., McMillan, J., Mentzel, T., Kogel, KH. An RNAi-Based Control of *Fusarium graminearum* Infections Through Spraying of Long dsRNAs Involves a Plant Passage and Is Controlled by the Fungal Silencing Machinery. *PLoS Pathog*. 2016 Oct 13;12(10):e1005901. doi: 10.1371/journal
- 50 Joga, M. R., Zotti, M. J., Smagghe, G., & Christiaens, O. (2016). RNAi Efficiency, Systemic Properties, and Novel Delivery Methods for Pest Insect Control: What We Know So Far. *Frontiers in physiology*, 7, 553. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00553>
- 51 prnewswire.com (2020). ViAqua Therapeutics Makes Strides in Addressing Infections in Aquaculture. <https://www.prnewswire.com/il/news-releases/viaqua-therapeutics-makes-strides-in-addressing-infections-in-aquaculture-301007307.html>
- 52 Bayer (2019). Lessons learned from developing an RNAi-based *Varroa* control product. Apondia.com (accessed March 9, 2020) [https://www.apondia.com/en/component/easyfolderlistingpro/?view=download&format=raw&data=eNpFUMtOwzAQ\\_JWV7yVJEaV1TzwOCAFC8AGVa28SS45teZ1QhPh3Ni9xsnmdmHzOjZFXJH5I7KergDCZxJFkdpDBBU6GDdbxISFduyOhQTVUnRE6a5mSZlinKlmh4p\\_y-6leJ0mrCx2s-jXnU4lqUU47ObUWvE0cpyHkroorsrSN-wlmlLG7hHhFwnVC63xed3FwPZvoOH4HMKDkI98Y-UUBESKGScRe2Dte7e9b5wqaCXcdwqJJA3UKHRgc0IVofcPz8PF2Zdn3mZgUcKFBXo5FIMwvc6s6fkKXhX1Wttx8bUUeMnLL5p6SVwwL9Fyiku9in2rnJMuO\\_TcfZ5QdhhkTDha\\_5uQ4Fa-yHVjx7x9n2ogG](https://www.apondia.com/en/component/easyfolderlistingpro/?view=download&format=raw&data=eNpFUMtOwzAQ_JWV7yVJEaV1TzwOCAFC8AGVa28SS45teZ1QhPh3Ni9xsnmdmHzOjZFXJH5I7KergDCZxJFkdpDBBU6GDdbxISFduyOhQTVUnRE6a5mSZlinKlmh4p_y-6leJ0mrCx2s-jXnU4lqUU47ObUWvE0cpyHkroorsrSN-wlmlLG7hHhFwnVC63xed3FwPZvoOH4HMKDkI98Y-UUBESKGScRe2Dte7e9b5wqaCXcdwqJJA3UKHRgc0IVofcPz8PF2Zdn3mZgUcKFBXo5FIMwvc6s6fkKXhX1Wttx8bUUeMnLL5p6SVwwL9Fyiku9in2rnJMuO_TcfZ5QdhhkTDha_5uQ4Fa-yHVjx7x9n2ogG)

- 53 Hunter, W., Ellis, J., Vanengelsdorp, D., Hayes, J., Westervelt, D., Glick, E., Williams, M., Sela, I., Maori, E., Pettis, J., Cox-Foster, D., & Paldi, N. (2010). Large-scale field application of RNAi technology reducing Israeli acute paralysis virus disease in honey bees (*Apis mellifera*, Hymenoptera: Apidae). *PLOS Pathogens*, 6(12), e1001160. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001160>
- 54 Heinemann J (2019). Submission file 1 to New Zealand Environmental Protection Authority on deregulation of dsRNA. DOI: [10.13140/RG.2.2.32703.05286](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.32703.05286). [https://www.researchgate.net/publication/336935400\\_Submission\\_file\\_1\\_to\\_New\\_Zealand\\_Environmental\\_Protection\\_Authority\\_on\\_deregulation\\_of\\_dsRNA](https://www.researchgate.net/publication/336935400_Submission_file_1_to_New_Zealand_Environmental_Protection_Authority_on_deregulation_of_dsRNA)
- 55 Jackson, A. L., Bartz, S. R., Schelter, J., Kobayashi, S. V., Burchard, J., Mao, M., Li, B., Cavet, G., & Linsley, P. S. (2003). Expression profiling reveals off-target gene regulation by RNAi. *Nature biotechnology*, 21(6), 635–637. <https://doi.org/10.1038/nbt831>
- 56 Qiu, S., Adema, C. M., & Lane, T. (2005). A computational study of off-target effects of RNA interference. *Nucleic Acids Research*, 33(6), 1834–1847. <https://doi.org/10.1093/nar/gki324>
- 57 Baum, J. A., Bogaert, T., Clinton, W., Heck, G. R., Feldmann, P., Ilagan, O., Johnson, S., Plaetinck, G., Munyikwa, T., Pleau, M., Vaughn, T., & Roberts, J. (2007). Control of coleopteran insect pests through RNA interference. *Nature Biotechnology*, 25(11), 1322–1326. <https://doi.org/10.1038/nbt1359>
- 58 EPA (2014) Report of the FIFRA SAP Meeting held on January 28, 2014 on RNAi Technology: Program Formulation for Human Health and Ecological Risk Assessment. EPA-HQ- OPP-2013-0485-0049. Available from: <https://beta.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2013-0485-0049>
- 59 Mogren, C. L., & Lundgren, J. G. (2017). *In silico* identification of off-target pesticidal dsRNA binding in honey bees (*Apis mellifera*). *PeerJ*, 5, e4131. <https://doi.org/10.7717/peerj.4131>
- 60 Maori, E., Garbian, Y., Kunik, V., Mozes-Koch, R., Malka, O., Kalev, H., Sabath, N., Sela, I., & Shafir, S. (2019). A Transmissible RNA Pathway in Honey Bees. *Cell Reports*, 27(7), 1949–1959.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.073>
- 61 RNAissance Ag. <https://www.rnaissanceag.net>.
- 62 Syngenta. RNA-based biocontrols for crop improvement. <https://www.syngenta.com/innovation-agriculture/research-and-development/rna-based-biocontrols>
- 63 International Herbicide-resistant Weed Database. <http://www.weedscience.org/Home.aspx>
- 64 Wu, Z., Mo, C., Zhang, S., & Li, H. (2018). Characterization of Papaya ringspot virus isolates infecting transgenic papaya ‘Huanong No.1’ in South China. *Scientific Reports*, 8(1), 8206. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26596-x>
- 65 Csorba, T., Kontra, L., & Burgyán, J. (2015). viral silencing suppressors: Tools forged to fine-tune host-pathogen coexistence. *Virology*, 479-480, 85–103. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.028>
- 66 Mesnage, R., Agapito-Tenfen, S. Z., Vilperte, V., Renney, G., Ward, M., Séralini, G. E., Nodari, R. O., & Antoniou, M. N. (2016). An integrated multi-omics analysis of the NK603 Roundup-tolerant GM maize reveals metabolism disturbances caused by the transformation process. *Scientific Reports*, 6, 37855. <https://doi.org/10.1038/srep37855>
- 67 Dickinson, B., Zhang, Y., Petrick, J. S., Heck, G., Ivashuta, S., & Marshall, W. S. (2013). Lack of detectable oral bioavailability of plant microRNAs after feeding in mice. *Nature Biotechnology*, 31(11), 965–967. <https://doi.org/10.1038/nbt.2737>
- 68 Tomé-Carneiro, J., Fernández-Alonso, N., Tomás-Zapico, C., Visioli, F., Iglesias-Gutierrez, E., & Dávalos, A. (2018). Breast milk microRNAs harsh journey towards potential infant development and maturation. Lipid encapsulation can help. *Pharmacological Research*, 132, 21–32.
- 69 Wang, K., Li, H., Yuan, Y., Etheridge, A., Zhou, Y., Huang, D., Wilmes, P., & Galas, D. (2012). The complex exogenous RNA spectra in human plasma: an interface with human gut biota? *PLOS ONE* 7(12), e51009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051009>
- 70 Meng, Z., & Lu, M. (2017). RNA Interference-Induced Innate Immunity, Off-Target Effect, or Immune Adjuvant. *Frontiers in Immunology*, 8, 331. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00331>
- 71 Jackson, A.L., Linsley, P.S. (2010). Recognizing and avoiding siRNA off-target effects for target identification and therapeutic application. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(1), 57–67. doi: 10.1038/nrd3010. PMID: 20043028
- 72 S. Huang, A.B. Iandolino, G.J. Peel, U.S.P. Office. Methods and Compositions for Introducing Nucleic Acids into Plants. Monsanto Technology LLC, United States (2018) <http://www.freepatentsonline.com/20180163219.pdf>
- 73 Cullet, P. (2005) CASE LAW ANALYSIS: *Monsanto v Schmeiser*: A Landmark Decision concerning Farmer Liability and Transgenic Contamination. *Journal of Environmental Law* (2005) Vol 17 No 1, 83–108 doi: 10.1093/envlaw/eqi004
- 74 R.A. Repp (2000). Biotech Pollution: Assessing Liability for Genetically Modified Crop Production and Genetic Drift, *Idaho Law Review* (Idaho L. Rev. 585) 36, 615
- 75 Dubelman, S., Fischer, J., Zapata, F., Huizinga, K., Jiang, C., Uffman, J., Levine, S., & Carson, D. (2014). Environmental fate of double-stranded RNA in agricultural soils. *PLOS ONE*, 9(3), e93155. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093155>
- 76 Mitter, N., Worrall, E. A., Robinson, K. E., Li, P., Jain, R. G., Taochy, C., Fletcher, S. J., Carroll, B. J., Lu, G. Q., & Xu, Z. P. (2017). Clay nanosheets for topical delivery of RNAi for sustained protection against plant viruses. *Nature plants*, 3, 16207. <https://doi.org/10.1038/nplants.2016.207>
- 77 De Matteis, V., (2017). Exposure to inorganic nanoparticles: routes of entry, immune response, biodistribution and in vitro/in vivo toxicity evaluation. *Toxics*, 5(4), p. 29
- 78 Tripathi, D. K., Shweta, Singh, S., Singh, S., Pandey, R., Singh, V. P., Sharma, N. C., Prasad, S. M., Dubey, N. K., & Chauhan, D. K. (2017). An overview on manufactured nanoparticles in plants: Uptake, translocation, accumulation and phytotoxicity. *Plant physiology and biochemistry: PPB*, 110, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2016.07.030>
- 79 Kunte, N., McGraw, E., Bell, S., Held, D., & Avila, L. A. (2020). Prospects, challenges and current status of RNAi through insect feeding. *Pest Management Science*, 76(1), 26–41. <https://doi.org/10.1002/ps.5588>

- 80 Yan, S., Ren, B., Zeng, B., & Shen, J. (2020). Improving RNAi efficiency for pest control in crop species. *BioTechniques*, 68(5), 283–290. <https://doi.org/10.2144/btn-2019-0171>
- 81 Hanning, J. E., Saini, H. K., Murray, M. J., van Dongen, S., Davis, M. P., Barker, E. M., Ward, D. M., Scarpini, C. G., Enright, A. J., Pett, M. R., & Coleman, N. (2013). Lack of correlation between predicted and actual off-target effects of short-interfering RNAs targeting the human papillomavirus type 16 E7 oncogene. *British Journal of Cancer*, 108(2), 450–460. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.564>
- 82 Shelton, S. B., Reinsborough, C., & Xhemalce, B. (2016). Who Watches the Watchmen: Roles of RNA Modifications in the RNA Interference Pathway. *PLOS Genetics*, 12(7), e1006139. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006139>
- 83 Hourii-Zeevi, L., & Rechavi, O. (2017). A Matter of Time: Small RNAs Regulate the Duration of Epigenetic Inheritance. *Trends in Genetics*, TIG, 33(1), 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2016.11.00>
- 84 Convention for Biological Diversity (2000). Cartagena protocol on biosafety to the convention on biological diversity, Montreal, Secretariat of the Convention on Biological Diversity, ISBN: 92-807-1924-6
- 85 Mackenzie, R., F., Burhenne-Guilmin, F., La Viña, A.G.M., and Werksman, J.D. (2003). An explanatory guide to the Cartagena protocol on biosafety. Available at <http://tinyurl.com/j9pvttd>
- 86 Heinemann, J. A., Agapito-Tenfen, S. Z., & Carman, J. A. (2013). A comparative evaluation of the regulation of GM crops or products containing dsRNA and suggested improvements to risk assessments. *Environment International*, 55, 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.02.010>
- 87 Chi-Ham CL, Clark KL, Bennet AB (2010). The intellectual property landscape for gene suppression technologies in plants. *Nat Biotechnol* 28, 32–36. <https://doi.org/10.1038/nbt0110-32>
- 88 ISAAA.org. International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications. GM Approval Database. <http://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/default.asp>
- 89 53 Wikipedia (2017). Artic Apples. [https://en.wikipedia.org/wiki/Arctic\\_Apples](https://en.wikipedia.org/wiki/Arctic_Apples)
- 90 IITA (2017). IITA commences confined field trials of transgenic cassava. <https://www.iita.org/news-item/commencement-confined-field-trials-transgenic-cassava/> (accessed June 12, 2020)
- 91 Synbiobeta (2019). Tropic Biosciences launches breakthrough GEIGST<sup>™</sup> platform to combat global crop protection challenges by combining gene editing and RNAi technologies. <https://synbiobeta.com/tropic-biosciences-launches-breakthrough-geigs-platform/> (accessed June 12, 2020)
- 92 Kamthan, A., Chaudhuri, A., Kamthan, M., & Datta, A. (2015). Small RNAs in plants: recent development and application for crop improvement. *Frontiers in Plant Science*, 6, 208. <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00208>
- 93 Buchman, A., Gamez, S., Li, M., Antoshechkin, I., Li, H. H., Wang, H. W., Chen, C. H., Klein, M. J., Duchemin, J. B., Paradkar, P. N., & Akbari, O. S. (2019). Engineered resistance to Zika virus in transgenic *Aedes aegypti* expressing a polycistronic cluster of synthetic small RNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(9), 3656–3661. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810771116>
- 94 Simoni, A., Hammond, A. M., Beaghton, A. K., Galizi, R., Taxiarchi, C., Kyrou, K., Meacci, D., Gribble, M., Morselli, G., Burt, A., Nolan, T., & Crisanti, A. (2020). A male-biased sex-distorter gene drive for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. *Nature Biotechnology*, 10.1038/s41587-020-0508-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0508-1>
- 95 Airs, P. M., & Bartholomay, L. C. (2017). RNA Interference for Mosquito and Mosquito-Borne Disease Control. *Insects*, 8(1), 4. <https://doi.org/10.3390/insects8010004>
- 96 Forrest Innovations Ltd. Natural Vector Control. ForrestInnovations.com <http://www.forrestinnovations.com/en/citrus-greenshield/citrus-market-5> (accessed July 20, 2020)
- 97 Bona, A. C., Chitolina, R. F., Fermino, M. L., de Castro Poncio, L., Weiss, A., Lima, J. B., Paldi, N., Bernardes, E. S., Henen, J., & Maori, E. (2016). Larval application of sodium channel homologous dsRNA restores pyrethroid insecticide susceptibility in a resistant adult mosquito population. *Parasites & Vectors*, 9(1), 397. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1634-y>
- 98 Ad Hoc Technical Expert Group (AHTEG) on Synthetic Biology (2019). "Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology." CBD/SYNBIO/AHTEG/2019/1/3. June 7, 2019
- 99 United Nations Convention on Biological Diversity (2020). Overview of work done in response to decision XIII/17. Ad hoc technical expert group on synthetic biology <https://www.cbd.int/doc/c/569d/77c1/9ff18af57c187298c981e357/synbio-ahteg-2017-01-02-en.pdf>
- 100 USDA Press (2020). USDA SECURE Rule Paves Way for Agricultural Innovation. USDA.gov. Retrieved from <https://www.usda.gov/media/press-releases/2020/05/14/usda-secure-rule-paves-way-agricultural-innovation#:~:text=The%20Sustainable%2C%20Ecological%2C%20Consistent%2C,technologies%20through%20a%20transparent%2C%20consistent%2C>
- 101 USDA Press (2018). Secretary Perdue Issues USDA Statement on Plant Breeding Innovation. USDA.gov. Retrieved from <https://www.usda.gov/media/press-releases/2018/03/28/secretary-perdue-issues-usda-statement-plant-breeding-innovation>
- 102 Jasanoff, S. & Hurlbut, B.J. (2018). A global observatory for gene editing. *Nature* 555: 435–437; Jordan, N.R., Dorn, K.M., Smith, T.M., Wolf, K.E., Ewing, P.M., Fernandez, A.L., Runck, B.C., Williams, A., Lu, Y. & Kuzma J. (2017.) A cooperative governance network for crop genome editing. *EMBO Reports* 18: 1683–1687; Hartley, S., Gillund, F., van Hove, L., Wickson, F. (2016). Essential features of responsible governance of agricultural biotechnology. *PLOS Biology* 14: e1002453; Sarewitz, D. (2015). Science can't solve it. *Nature* 522: 412–413.
- 103 University of Nebraska-Lincoln Institute of Agriculture and Natural Resources. Weed and Insect Resistance a Growing Problem. Online. <https://cropwatch.unl.edu/weed-and-insect-resistance-growing-problem>



- 104 KQED. Evolution. Pesticide Library. Online. [http://www.pbs.org/wgbh/evolution/library/10/1/l\\_101\\_02.html](http://www.pbs.org/wgbh/evolution/library/10/1/l_101_02.html)
- 105 Pimentel, D. and Acquay, H. et al. (1992). Environmental and economic costs of pesticide use. *BioScience*, 42(10), 750-760
- 106 Pesticide Action Network. The Pesticide Treadmill. <http://www.panna.org/gmos-pesticides-profit/pesticide-treadmill>
- 107 LaCanne, C.E. and Lundgren, J.G. (2018). Regenerative agriculture: merging farming and natural resource conservation profitably. *PeerJ*, 6, p. e4428
- 108 Catarino, R., Bretagnolle, V., Perrot, T., Vialloux, F., & Gaba, S. (2019). Bee pollination outperforms pesticides for oilseed crop production and profitability. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 286(1912), 20191550. <https://doi.org/10.1098/rspb.2019.1550>
- 109 Heikki, M., and Hokkanen., et al. (2017). Long-term yield trends of insect-pollinated crops vary regionally and are linked to neonicotinoid use, landscape complexity and availability of pollinators. *Arthropod-Plant Interactions*. 11(3): 449-461
- 110 Dainese, M., Martin, E. A., Aizen, M. A., Albrecht, M., Bartomeus, I., Bommarco, R., Carvalheiro, L. G., Chaplin-Kramer, R., Gagic, V., Garibaldi, L. A., Ghazoul, J., Grab, H., Jonsson, M., Karp, D. S., Kennedy, C. M., Kleijn, D., Kremen, C., Landis, D. A., Letourneau, D. K., Marini, L., ... Steffan-Dewenter, I. (2019). A global synthesis reveals biodiversity-mediated benefits for crop production. *Science Advances*, 5(10), eaax0121. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax0121>
- 111 United Nations (2009). International Assessment of Agricultural Knowledge, Science, and Technology for Development (IAASTD). [https://apps.unep.org/redirect.php?file=/publications/pmtdocuments/Agriculture\\_at\\_a\\_Crossroads\\_Global\\_Report.pdf](https://apps.unep.org/redirect.php?file=/publications/pmtdocuments/Agriculture_at_a_Crossroads_Global_Report.pdf)
- 112 United Nations Conference on Trade and Development report (2013). Wake Up Before It's Too Late. [https://unctad.org/en/PublicationsLibrary/ditcted2012d3\\_en.pdf](https://unctad.org/en/PublicationsLibrary/ditcted2012d3_en.pdf)
- 113 International Panel of Experts on Sustainable Food Systems (IPES) (2016). From Uniformity to Diversity. [http://www.ipes-food.org/images/Reports/UniformityToDiversity\\_FullReport.pdf](http://www.ipes-food.org/images/Reports/UniformityToDiversity_FullReport.pdf)