

Un médicament à base d'ARNi pour lutter contre la varroose ?

L'ARN interférent (ARNi), cela vous dit quelque chose ? En octobre 2024, le prix Nobel de médecine et de physiologie récompensait les travaux ayant mis en lumière le rôle de ces molécules dans la régulation de l'expression des gènes. L'interférence par ARN ouvre des perspectives inédites en santé humaine et animale. Depuis plus de 15 ans, des publications scientifiques sont consacrées à ses possibles applications à l'abeille ; aujourd'hui, un médicament est en cours d'homologation aux États-Unis. Comment fonctionnent ces molécules dont on nous vante le potentiel ? Leur action est-elle aussi ciblée et vertueuse qu'on le dit ?

par Janine Kievits

Précisons d'emblée, pour nos fidèles lecteurs, que ce n'est pas la première fois qu'il est question de l'interférence par ARN dans ces pages. Un article de M.-E. Colin¹ y a été entièrement consacré et donne un aperçu général de ses applications potentielles. Nous voilà maintenant face à une application concrète, et qui concerne de près nos abeilles. Il est donc important de comprendre ce que l'industrie nous propose, pour évaluer les opportunités mais aussi les risques d'une technique qui, sans toucher les gènes eux-mêmes, intervient tout de même au cœur des mécanismes fondamentaux du vivant. Pour comprendre ce qui suit, il nous faut nous rappeler de trois notions essentielles, précédemment explicitées dans ces pages par un article détaillé de F. Penin².

1 – Marc-Édouard Colin, « Génie génétique : vers une nouvelle technologie applicable à l'abeille ? », *La Santé de l'Abeille* n° 316 de juillet-août 2023). Cet article est disponible en libre accès sur le site de la revue (www.fnosad.fr).

2 – François Penin, « Protéines, acides aminés essentiels, pain d'abeille et substituts de pollen : quels enjeux pour l'apiculteur ? », *La Santé de l'Abeille* n° 314 de mars-avril 2023. Cet article est disponible en libre accès sur le site de la revue (www.fnosad.fr).

1. Les protéines, molécules indispensables à la vie, sont synthétisées à partir de l'ADN, un acide nucléique³ qui contient leur formule sous forme codée (voir le schéma ci-contre pour l'explication de la structure de ces acides nucléiques). Le morceau d'ADN qui code pour une protéine s'appelle un gène.
2. Le processus de synthèse implique, entre autres molécules, un autre acide nucléique, l'**ARN messenger**⁴. Celui-ci joue dans ce processus un rôle intermédiaire ; intermédiaire, mais indispensable, de sorte qu'une substance capable d'inhiber l'ARN messenger inhibera par le fait même la synthèse de la protéine correspondante.
3. Pour que l'individu fonctionne correctement, les protéines doivent être synthétisées dans l'exacte mesure nécessaire, ni trop, ni trop peu. Leur synthèse s'accompagne donc d'importants mécanismes de régulation, qui font que l'**expression des gènes** (c'est-à-dire le fait qu'ils soient, ou non, traduits en protéines) varie selon différents paramètres, par exemple : l'étape de la vie, l'heure du jour, l'état de nutrition de l'individu, ses émotions, et bien d'autres encore. Cette régulation de l'expression génétique s'effectue au travers d'une grande variété de processus, qui agissent aux diverses étapes de la synthèse des protéines.

Premières découvertes sur l'ARNi

À la fin du XX^e siècle, une découverte a révélé l'existence d'un mécanisme naturel de régulation des gènes, ouvrant la voie à une nouvelle approche thérapeutique pour contrôler sélectivement l'expression de certains gènes.

Deux chercheurs, Andrew Fire et Craig Mello, ont observé que l'introduction, dans l'organisme d'un ver nématode⁵, de petits fragments d'ARN double brin dont une séquence correspondait à un petit fragment du code d'une protéine du ver, empêchait la synthèse de la protéine correspondante. Pour cela, l'ARN double brin introduit par l'expérimentateur est transformé, par la machinerie cellulaire de l'hôte (le nématode)⁶,

3 – Le mot « nucléique » signifie « du noyau » car ces substances sont contenues dans le noyau des cellules.

4 – L'ARN messenger nous est devenu familier depuis la COVID car certains vaccins contenaient un tel ARN codant pour une des protéines se trouvant en surface du virus, capable d'induire la réponse immunitaire de la personne vaccinée.

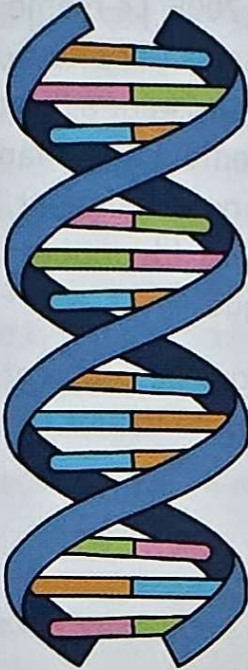
5 – Les nématodes sont des vers ronds non segmentés. De nombreuses espèces sont présentes dans les sols. L'espèce où ont été découverts les micro-ARN était *Caenorhabditis elegans*, une espèce modèle très utilisée dans la recherche en biologie.

6 – Ce qu'on appelle « machinerie cellulaire » est ici composé d'une enzyme – une protéine Dicer – qui vient couper l'ARN double brin en un endroit donné pour en faire un petit ARN interférent, puis d'un complexe – le complexe RISC – dont la structure est également faite de protéines, et qui vient se coupler au « bon » brin du petit ARN interférent pour le rendre opérationnel.

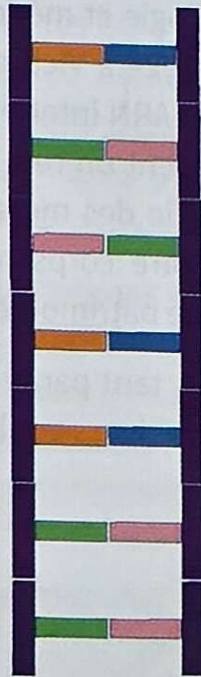
Les acides nucléiques pour les nuls

Partons de l'image classique de l'ADN telle qu'on la trouve sur Internet

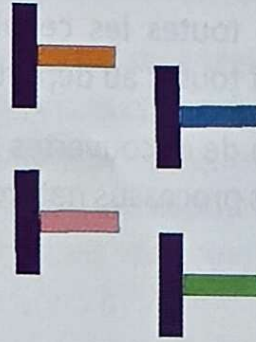
Source de l'image: fiche ADN sur le site Nagwa



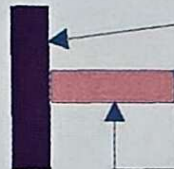
Une fois redressée la molécule apparaît comme une échelle formée de petits éléments...



Chaque élément est un **nucléotide**; il en existe 4 sortes, et ils s'apparient deux par deux



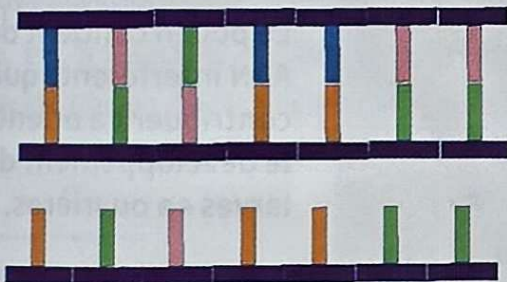
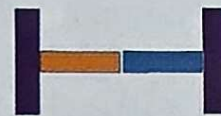
Chaque nucléotide est un assemblage de 3 composants



Le "montant" est constitué d'un sucre (ribose (ARN) ou désoxyribose (ADN)) et d'un ion phosphate

Le "demi barreau" est constitué d'une base

Deux nucléotides appariés constituent une **paire de bases**

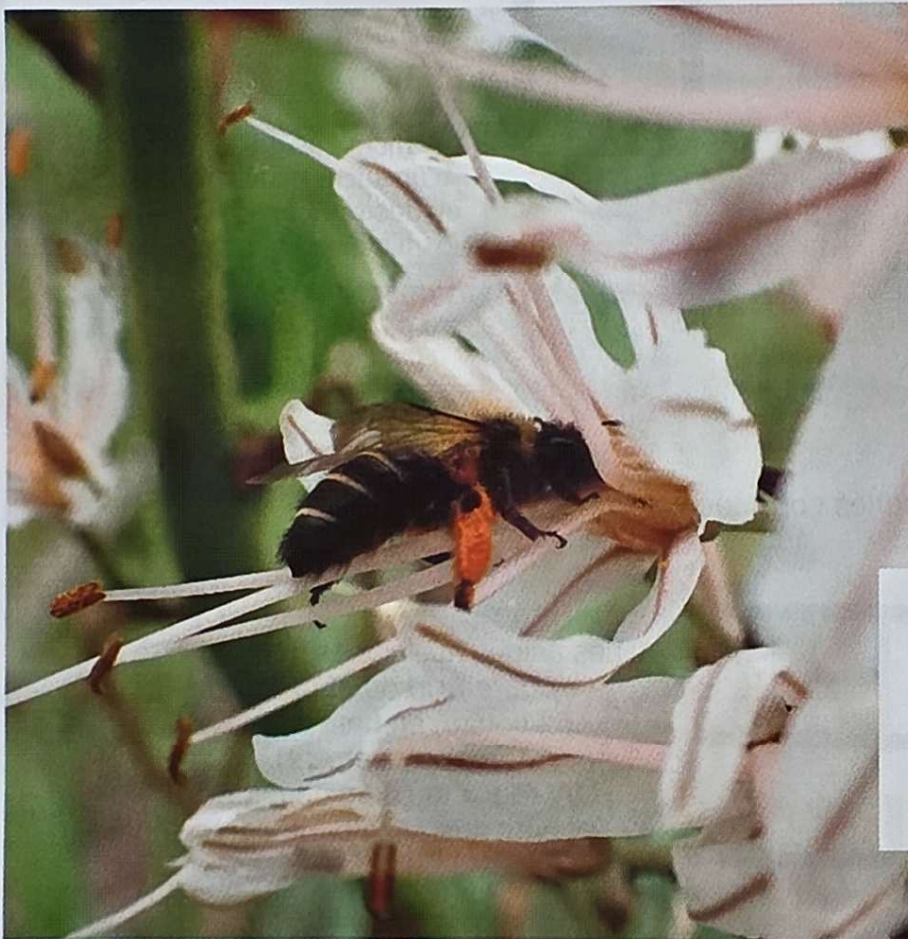


Les acides nucléiques peuvent être **double-brin** ou **simple-brin** (ci-contre, en haut et en bas respectivement).

L'ADN est toujours double-brin; l'ARN peut être simple- ou double-brin.

en un ARN simple brin de très petite taille (typiquement 21-23 nucléotides – l'autre brin sert uniquement de transporteur et est éliminé). Ce petit ARN simple brin, qu'on appelle **ARN interférent (ARNi)** va se fixer sur l'ARN messager dont la séquence correspond à la sienne, et le coupe, le rendant inutilisable. La synthèse de la protéine correspondante ne peut plus avoir lieu ; le gène codant pour cette protéine ne peut plus s'exprimer, il est devenu silencieux – on parle de silençage du gène concerné. La découverte de ce mécanisme, appelé interférence par ARN, a valu aux deux chercheurs le prix Nobel de physiologie et médecine en 2006. Le même prix Nobel de médecine vient d'être attribué en 2024 à Victor Ambrose et Gary Ruvkun, pour avoir découvert les micro-ARN, des petits ARN interférents qui existent à l'état naturel dans tous les organismes vivants et y jouent un rôle fondamental en régulant l'expression génétique. Ces micro-ARN font partie des mécanismes qui expliquent, par exemple, pourquoi toutes les cellules de notre corps ne sont pas identiques alors qu'elles disposent toutes au départ du même patrimoine génétique.

Il s'agit là de découvertes majeures, tant par le champ qu'elles ouvrent à la connaissance des processus naturels, que par leurs applications potentielles.



Le pollen contient des ARN interférents qui contribuent à orienter le développement des larves en ouvrières.

D'innombrables études sont venues montrer depuis que le silençage des gènes par l'intermédiaire d'ARN interférents est un mécanisme naturel largement répandu chez de nombreux organismes vivants. Par exemple, des parasites utilisent des ARNi pour silencer certains gènes, et ainsi inhiber la réponse immunitaire de leur hôte (entre autres, des microchampignons responsables de maladies fongiques chez des plantes). Réciproquement, des hôtes suppriment par ARN interférents la virulence de leurs parasites. Autre exemple, et qui nous intéresse : les plantes contiennent des micro-ARN qui peuvent agir sur les insectes qui les consomment. Zhu *et al.* (2017) ont ainsi montré que des micro-ARN présents naturellement dans le pollen influencent la croissance et le développement des abeilles, dont ils réduisent le poids et les ovaires, contribuant à orienter celles-ci en ouvrières plutôt qu'en reines ; un mécanisme complémentaire au rôle que joue la gelée royale dans la différenciation en reine.

Quant aux applications potentielles, théoriques et pratiques, elles sont légion⁷. Dans le domaine de la lutte antiparasitaire, ils permettent la destruction ciblée des espèces que l'on veut combattre, en bloquant des gènes qui leur sont spécifiques, par des substances en principe peu persistantes. L'usage médical, vétérinaire et phytopharmaceutique de cette technique est donc extrêmement séduisant dans son principe.

Du principe aux applications

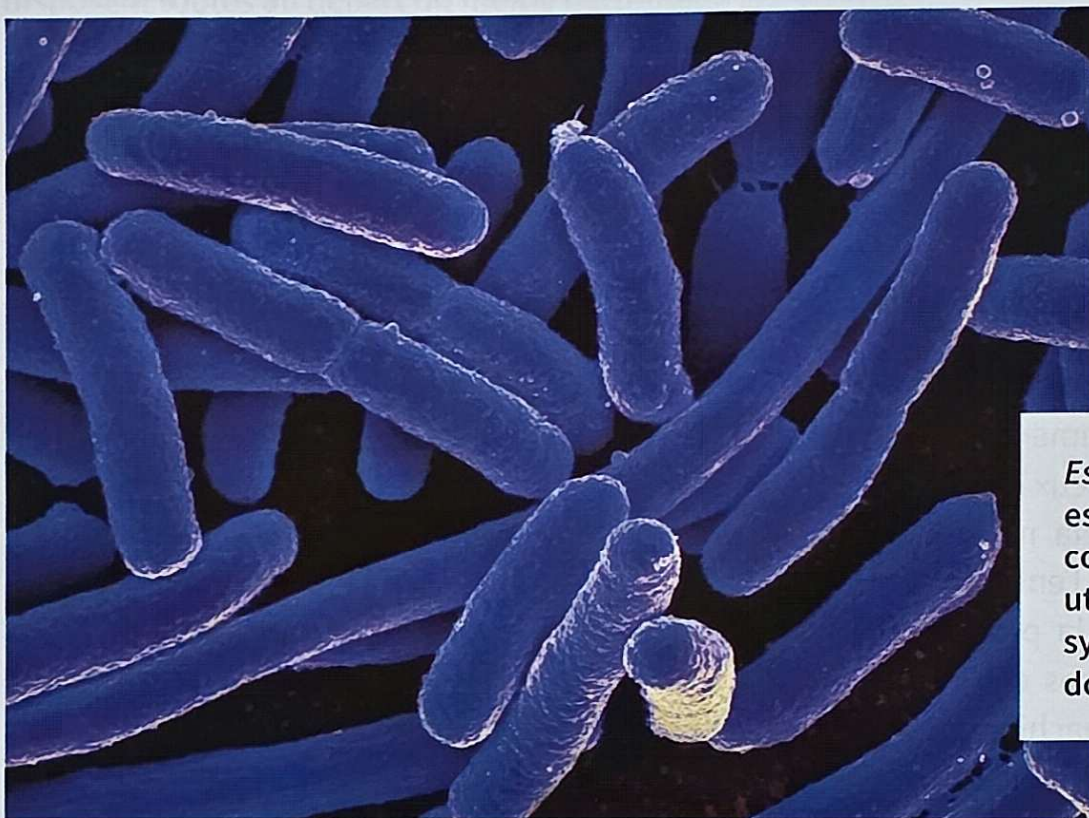
Mais le principe est une chose et son application en est une autre. La mise au point de tels médicaments ne va pas sans embûches. Il faut identifier le gène qu'on entend rendre silencieux et localiser en son sein une séquence qui lui soit entièrement spécifique. Cela n'a rien d'évident car ces ARNi sont des séquences très courtes, on l'a vu, et l'ensemble du code d'un organisme vivant est extrêmement long⁸, de sorte que la probabilité que la séquence ciblée se retrouve sur d'autres gènes d'autres espèces est loin d'être nulle. Il faut ensuite mettre au point l'ARN double brin que la machinerie cellulaire de l'organisme visé coupera au bon endroit pour le transformer en l'ARNi souhaité, un pas extrêmement important pour la sélectivité du traitement. L'ARN qui sera administré doit encore être capable d'atteindre sa cible à travers les barrières naturelles de l'organisme (par exemple, en cas d'administration orale, est-il capable de franchir la barrière intestinale ?). Et il faut enfin évaluer son efficacité et son éventuelle toxicité, et fixer les doses d'administration.

7 - Voir l'article de M.-E. Colin, LSA n° 316, cité à la note 1.

8 - Le génome de l'abeille compte 247 millions de paires de bases ; le génome humain en compte environ 3 milliards (source : Agroscope).

Mais ces difficultés sont de peu de poids par rapport aux enjeux économiques et de santé publique que représente la technique. Et en matière de lutte antiparasitaire, l'interférence ARN dispose d'un atout important : chez les insectes, les ARN double brin sont absorbés au niveau intestinal et diffusés dans tout l'organisme, ce qui permet leur administration orale (voir par exemple Wytinck *et al.* 2020). Enfin, des développements récents en matière de mode de production des ARN double brin, notamment par des bactéries modifiées à cet effet, ont permis d'abaisser les coûts de production pour ces usages à un niveau acceptable. Le secteur a donc fait l'objet de nombreuses recherches, qui commencent à aboutir : un insecticide fondé sur l'interférence à ARN, appelé Calantha™, a été autorisé aux États-Unis l'an dernier. Produit par la firme Greenlight Biosciences, il vise le contrôle du doryphore, ravageur bien connu de la pomme de terre, et qui est aujourd'hui résistant à de nombreux pesticides chimiques.

© Wikimedia Commons / National Institute of Allergy and Infectious Disease (USA)



Escherichia coli est une bactérie couramment utilisée pour la synthèse d'ARN double brin.

Des ARNi pour l'abeille, une histoire déjà longue

Venons-en à nos abeilles, dont l'histoire commune avec les ARNi est déjà relativement longue.

Les premiers essais concernaient le virus israélien de la paralysie aiguë (IAPV), dont le génome avait été précédemment décrypté. Une publication israélienne de 2009

rapporte les résultats d'un essai de traitement de ce virus par une médication à base d'ARN double brin, administrée dans l'alimentation. Le virus a été inoculé à des mini-ruchettes et celles-ci ont été traitées avec une solution contenant deux ARN correspondant à des gènes connus du virus, d'autres sets de ruchettes servant de contrôles positifs et négatifs. Le traitement a diminué substantiellement la quantité de virus présents dans les abeilles et amélioré significativement le taux de survie de celles-ci (Maori *et al.* 2009).

Une étude à grande échelle, israélo-américaine, a alors été menée dans des États caractérisés par des climats différents aux États-Unis, la Pennsylvanie, la Californie et la Floride, avec des résultats positifs sur les taux d'infection par l'IAPV, mais aussi sur la production de miel et le taux d'infection par *Nosema* (Hunter *et al.* avaient montré en 2010 que la multiplication de cette dernière est facilitée par les infections virales). Mais ces recherches n'étaient pas gratuites. Elles s'inscrivaient dans le cadre d'une entreprise créée en 2007 en Israël, spécifiquement dédiée à l'exploitation commerciale de médicaments à ARNi destinés à l'abeille. Cette compagnie, Beeologics, visait à court terme la mise sur le marché d'un médicament destiné à la lutte contre l'IAPV, appelé Remebee, un produit censément efficace, spécifique, non toxique pour l'homme et pour l'abeille, et ne laissant aucun résidu dans les produits apicoles. Le premier marché visé étant les États-Unis, le médicament devait recevoir l'approbation de la Food & Drug Administration, ce qui n'a jamais eu lieu. Procédure trop chère ? Difficulté de faire approuver une technique trop récente ? Ce n'est pas clair... En 2011, la compagnie a été vendue à Monsanto, qui a depuis fusionné avec Bayer, et on n'a plus entendu parler – jusqu'ici – de Beeologics, ni du Remebee⁹.

Entre-temps, en 2010, paraît une étude américaine qui montre que l'interférence ARN, par voie orale toujours, est efficace dans la lutte contre la nosérose (Paldi *et al.* 2010). La même année, une étude chinoise teste la technique avec succès sur des larves d'*Apis cerana*, en prévention du virus chinois du couvain sacciforme (Liu *et al.* 2010), et en 2012, une équipe canadienne fait de même sur *Apis mellifera* pour le virus des ailes déformées (Desai *et al.* 2012). Toutes ces recherches sont menées en laboratoire et, à notre connaissance, n'ont pas encore fait l'objet d'application à ce jour.

9 – Source : site web de l'Apis Information Resource Center, page intitulée « RNAi and Beeologics » ; ainsi que d'autres sources journalistiques, par exemple <https://www.israel21c.org/monsanto-acquires-israeli-beeologics/>.

L'abeille, un modèle très particulier

Lors des essais réalisés sur le virus israélien de la paralysie aiguë, reportés ci-dessus, les chercheurs avaient été surpris de constater que l'effet des ARNi (la protection par rapport au virus) subsistait au niveau de la colonie, alors même que les abeilles qui avaient été traitées avaient disparu depuis longtemps. Ce constat les a amenés à de nouvelles investigations, destinées à éclaircir ce point, et réalisées cette fois avec un ARN double brin non thérapeutique mais facilement identifiable (il s'agit d'un ARN codant pour la protéine verte fluorescente¹⁰). Ces essais, réalisés sur des abeilles isolées ou sur des mini-ruchettes, débouchent sur les constats suivants (Maori *et al.* 2019a) :

1. L'aliment des larves contient naturellement de nombreux ARN qui proviennent soit de l'abeille, soit, le plus souvent, de plantes ou de micro-organismes divers. Ces ARN diffèrent nettement entre la gelée royale et la bouillie larvaire.
2. Les ARN double brin de synthèse offerts à l'abeille dans l'alimentation passent dans l'hémolymphe où ils s'unissent tels quels à un complexe protéiné.
3. De l'hémolymphe ils passent à la gelée royale ; les chercheurs la retrouvent dans celle qu'ils ont collectée dans les cellules de couvain, qu'il s'agisse de couvain d'ouvrières ou de cellules royales ; ces ARN sont

10 – Cette protéine, produite originellement par une méduse, est utilisée couramment comme marqueur en biologie moléculaire. Un ARN double brin correspondant à cette protéine est employé comme ARN « neutre » dans les expériences sur l'abeille car celle-ci n'a aucun gène correspondant dans son génome. Pour ceux qui veulent en savoir plus, Wikipedia lui consacre un article sous le titre « Protéine verte fluorescente ».

La varroose, enfin

En 2012, paraît une première publication portant sur l'interférence ARN dans le traitement de la varroose. Elle est réalisée par une équipe israélienne, celle-là même qui a réalisé les études dont il a été fait mention ci-dessus (Garbian *et al.* 2012).

Cette fois, les chercheurs ont nourri des abeilles encagées avec un sirop contenant des ARN médicamenteux – deux mélanges ont été testés, visant 5 et 14 séquences appartenant à des gènes de *Varroa destructor*. Ces abeilles ont été ensuite infestées artificiellement (30 abeilles et 30 varroas par cage). Le même processus a été répété sur des petites colonies mises en mini-ruchettes, pour vérifier le niveau d'expression des gènes visés par les ARN utilisés chez *Varroa destructor*, d'une part, et d'autre part pour évaluer l'évolution de la population de varroas à la suite du traitement.

en partie intacts mais des produits de dégradation apparaissent aussi ;

4. À partir de la gelée royale, les ARN double brin passent aux larves et sont maintenus dans leur organisme jusqu'au stade adulte, où ils persistent quelque temps.
5. Il n'y a pas de transfert vertical (de la reine aux larves en passant par les œufs) du moins dans les essais.
6. Les ARN double brin transmis restent biologiquement actifs (l'ARN interférent utilisé pour ces derniers essais est différent : il cible le gène codant pour la vitellogénine, une lipoprotéine fondamentale aussi bien pour la sécrétion de la gelée royale que pour le métabolisme général de l'abeille).

Une autre recherche montrera que c'est une protéine majeure de la gelée royale (la MRJP-3) qui est responsable de ce transfert ; elle s'agrège aux ARN pour

former un complexe qui les protège de la dégradation et favorise leur biodisponibilité (Maori *et al.* 2019b).

Il apparaît donc que les abeilles ont développé par évolution un processus unique destiné à concentrer et stabiliser ces ARN d'origine externe, et les partager entre individus (Maori *et al.* 2019b).

Au vu de ces résultats, l'abeille semble être la candidate idéale pour ce type de traitement : en l'alimentant avec un ARNi visant une séquence non présente chez elle mais présente dans un gène essentiel d'un agent pathogène ou d'un parasite, il est possible de traiter les colonies par simple nourrissage. Les abeilles, vu le partage constant de nourriture par trophallaxie, se chargent elles-mêmes de le diffuser dans toute la colonie, couvain inclus, et le traitement aura des effets durables malgré la faible persistance environnementale de la substance active médicamenteuse.

L'étude montre que :

1. il y a transmission dans les deux sens entre l'abeille et le varroa : l'abeille nourrie au sirop enrichi d'ARN transmet ceux-ci au parasite qui se nourrit sur elle, et l'acarien transmet à son tour l'ARN à la larve sur laquelle il se nourrit (Garbian *et al.* 2012 ; Maori *et al.* 2019a) ;
2. l'expression des gènes visés est significativement réduite chez l'acarien (entre 35 et 60 % de réduction) ;
3. la population des acariens est significativement réduite dans les mini-colonies traitées.

Les effets du second mélange (14 séquences visées) sont plus marqués que ceux du premier (5 séquences visées).

Les ARN double brin se transmettent dans les deux sens entre l'abeille et le varroa.



© Gilles San Martin / Wikimedia Commons

Un premier médicament

On peut donc s'attendre à voir foisonner les médications à base d'ARNi en appui au monde apicole. Le premier d'entre eux devrait nous arriver d'ici peu : le vadescana, un ARN double brin de 372 paires de bases¹¹ destiné à la lutte contre la varroose. Sa demande d'autorisation a été publiée le 19 décembre 2023 sur le site de l'EPA¹², et soumise à consultation publique. Cette demande concerne la substance active et deux de ses formulations, qui seraient commercialisées sous le nom de Norroa.

La firme productrice, Greenlight Bioscience, s'est focalisée sur une séquence du gène de la calmoduline, une protéine capable de se lier à l'ion calcium (Ca^{++}). Cette protéine est l'une des « briques » fondamentales du vivant. Elle est présente aussi bien chez les plantes que chez les animaux, et vu les diverses fonctions que remplit le calcium dans les organismes, elle est impliquée dans de nombreux processus métaboliques, tant animal que végétal. Mais le gène qui code pour elle présente de subtiles différences d'un organisme à l'autre ; c'est ce qui permet l'identification d'une séquence

11 – Source : base de données du site internet Chemrobotics.in.

12 – L'EPA, Environmental Protection Agency est l'agence chargée de l'évaluation des risques aux États-Unis.

présente chez le varroa mais non chez l'abeille. Concrètement, le médicament est administré sous la forme d'une poche de sirop traité, à poser sur la ruche comme un nourrissage ordinaire.

Une étude d'évaluation (dont l'un des auteurs appartient à la firme productrice) a été publiée l'an dernier (McGruddy *et al.* 2024). Elle est limitée en taille : 4 essais ont comparé entre elles 4 petites ruchettes à chaque fois : deux sont nourries au sirop additionné de vadesca (2 g/L pour l'une, 8 g/L pour l'autre) ; la troisième a reçu un sirop additionné d'un ARN différent, qui n'a rien à voir avec le varroa ; la quatrième, enfin, un sirop non traité. Lors des deux premiers essais, 40 varroas ont été rajoutés à chaque mini-colonie. Après exposition, les nymphes sont désoperculées, et les varroas collectés et examinés selon deux perspectives : leur état sanitaire (ils sont disséqués) et leur potentiel reproductif – le nombre de descendants qu'ils ont pu produire. Le vadesca n'affecte pas le taux de survie ni l'état sanitaire des fondatrices mais, selon l'étude, il affecte significativement leur capacité de reproduction : 71 % des fondatrices de contrôle ont produit une descendance, ce qui n'était le cas que de 6 et 9 % d'entre elles dans les ruchettes traitées à 2 et 8 g/L respectivement.

En Europe, le Comité du médicament vétérinaire a anticipé la mise sur le marché du vadesca en le dispensant d'emblée de la fixation d'une limite maximale de résidus dans les produits apicoles. La demande d'exemption, exposée sur le site internet de



Une poche de sirop additionné de vadesca, sur une colonie d'abeilles.

Source : site internet de Greenlight Bioscience.

l'EPA, base son argumentation sur le fait que les ARN sont couramment présents dans l'alimentation humaine sans effet néfaste connu, et que la toxicité dans les essais relatifs à la santé humaine est apparue faible ou nulle.

Aura-t-on désormais sur le marché un médicament efficace, hautement spécifique, dépourvu de tout effet toxique pour les personnes et les animaux, et de tout effet néfaste sur l'environnement ? La question, on va le voir, est controversée.

Si, aux États-Unis, le vadesca a été soutenu avec enthousiasme par le ministère américain de l'agriculture et les associations apicoles de plusieurs États (Californie, Washington, New Dakota, Minnesota...), trois associations – dont deux d'apiculture¹³ – ont fait savoir à l'EPA leur préoccupation.

Des « mais »...

Car les miracles, on le sait, ne sont pas de ce monde, et l'interférence ARN, comme toutes les techniques, a ses limites, ses risques et ses inconvénients.

Tout d'abord, l'efficacité des ARNi n'est jamais complète et varie grandement entre les espèces ciblées, en fonction de facteurs influençant notamment leur absorption par l'organisme et leur persistance dans celui-ci (voir Cooper *et al.* 2019). Mais surtout, leur absence complète de toxicité n'est pas acquise, contrairement à ce que laissent penser certains aspects de l'argumentation de Greenlight Bioscience dans sa demande d'exemption de LMR¹⁴.

Un exemple : l'ARN double brin correspondant à la protéine verte fluorescente, utilisée dans l'expérimentation sur l'abeille car celle-ci n'a aucun gène correspondant dans son génome, n'en génère pas moins des effets indésirables sur l'abeille, tels qu'une altération de la pigmentation et des temps de développement larvaire ; il modifie l'expression de près de 10 % des gènes connus de l'abeille (Nunes *et al.* 2013). Une autre expérience (Jarosch et Moritz, 2012), faite par injection de divers ARN double brin sur de jeunes abeilles adultes, montre elle aussi que certains gènes non-cibles sont affectés, différemment selon l'ARN utilisé et l'organe considéré (l'expression de certains gènes est affectée dans les corps gras mais non dans les ovaires par exemple).

Ces effets ont plusieurs raisons, et la liste ci-dessous n'est pas exhaustive.

1. Il n'est pas toujours nécessaire que la vingtaine de nucléotides de l'ARN interfèrent corresponde parfaitement à une séquence d'ARN messager pour que celle-ci soit

13 – La fédération américaine d'apiculture (ABF), l'association américaine des producteurs de miel (AHPA) et le Pollinator Stewardship Council.

14 – Celle-ci est disponible sur Internet, il s'agit du document GLB-EP15-22-059 sur le site Regulations.gov du Gouvernement des États-Unis.

Une étude de plus, menée en Italie

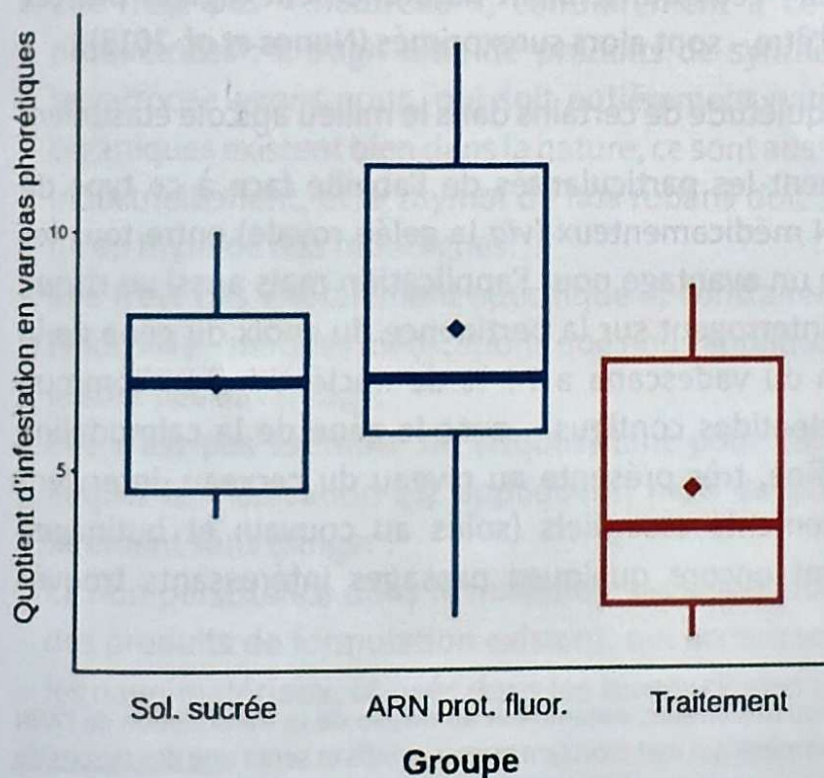
Au moment de terminer cet article paraît une nouvelle publication (Bortolin *et al.*, 2025), qui expose les résultats d'une étude en champ sur l'efficacité d'un traitement de la varroose par ARNi. Il s'agit cette fois d'une recherche publique, financée par le Programme de développement rural de la région de Vénétie, et menée par des chercheurs de l'Université de Padoue, en collaboration avec des apiculteurs.

Trois ARNi ont été utilisés en mélange, ciblant des enzymes essentielles au métabolisme du varroa. L'effectivité de

cette médication a été testée d'abord en laboratoire, par application directe sur l'acarien, puis en champ, sur 50 ruches réparties dans 5 ruchers de Vénétie ; son innocuité sur les abeilles a fait l'objet d'essais en mini-ruchettes.

Ce sont surtout les résultats en champ qui nous intéressent ici. Ils démontrent que la médication a eu pour effet une réduction substantielle (mais non totale) de l'infestation des colonies traitées par rapport au contrôle, le paramètre mesuré étant le quotient entre le nombre de varroas phorétiques après et avant traitement.

FIGURE 2. Variation du niveau d'infestation de varroas phorétiques (quotient post/pré-traitement) entre les jours 1 et 37 de l'essai pour les trois traitements.



De gauche à droite, solution sucrée (contrôle négatif), ARN protéine fluorescente (contrôle effet ARN) et traitement médicamenteux (les 3 ARNi testés). Les boîtes représentent l'intervalle interquartile, la ligne centrale la médiane, le losange la moyenne ; les lignes verticales signalent l'amplitude de la variation. Tant la médiane que la moyenne du groupe traité diffèrent significativement par rapport aux deux groupes de contrôle.

Source : Bortolin F. *et al.* (2025)

inhibée ; certaines expériences ont montré qu'une correspondance de séquence de 7-8 nucléotides avec un gène non-cible pouvait déjà suffire à provoquer un silençage dans certaines conditions, avec pour conséquence une sous-expression du gène.

2. De même, dans certaines conditions, il peut arriver qu'un brin d'ARN se lie à un brin d'ADN de séquence non identique mais similaire, un phénomène qu'on appelle hybridation croisée. Le gène concerné n'est alors plus fonctionnel.
3. Bon nombre de gènes sont partagés par de nombreux êtres vivants (c'est le cas, rappelons-le, de celui de la calmoduline). Ces gènes diffèrent généralement entre espèces ; mais des essais ont montré que si ces différences ne sont pas trop importantes, un ARN double brin conçu pour une espèce peut produire le silençage chez une espèce non-cible (Chen *et al.* 2021).
4. Les ARN médicamenteux sont, on l'a vu, bien plus longs que l'ARN interférent final. Ils sont conçus pour que la machinerie cellulaire les coupe au « bon » endroit, libérant donc le « bon » ARN interférent, mais dans la réalité il n'en va pas toujours ainsi¹⁵. En conséquence, des ARN interférents non prévus sont également produits, avec bien entendu la possibilité qu'ils aillent silencer des gènes non-cibles (Luo *et al.* 2024). Cette imprécision varie selon l'ARN et selon l'espèce (Guan *et al.* 2018).
5. Si les ARN interférents produits artificiellement saturent la machinerie cellulaire de l'organisme, cette machinerie n'est plus disponible pour les micro-ARN naturellement présents, qui sont essentiels dans la régulation normale du métabolisme, et certains gènes - ceux qui seraient naturellement régulés par ces micro-ARN et ne peuvent plus l'être - sont alors surexprimés (Nunes *et al.* 2013).

On ne s'étonnera donc pas de l'inquiétude de certains dans le milieu apicole étasunien.

Dans un courrier, ceux-ci évoquent les particularités de l'abeille face à ce type de médication - le partage des ARN médicamenteux (*via* la gelée royale) entre tous les membres de la colonie constitue un avantage pour l'application mais aussi un risque accru en cas de problème. Ils s'interrogent sur la pertinence du choix du gène de la calmoduline ; l'ADN double brin du *vadescana* a 74 % de nucléotides en commun - dont une séquence de 14 nucléotides contigus - avec le gène de la calmoduline de l'abeille, chez qui cette protéine, très présente au niveau du cerveau, intervient dans la régulation de comportements essentiels (soins au couvain et butinage). Les mêmes associations relèvent encore quelques passages intéressants trouvés

15 - Dans la nature aussi il se produit aussi des erreurs, notamment au niveau de la transcription de l'ARN lors de la synthèse des protéines, un phénomène qui irait croissant avec le temps et serait une des raisons du vieillissement (pour un article de vulgarisation, voir par exemple le site genethique.org, article « Le vieillissement, un problème de transcription ? »).

dans un rapport de réunion concernant le produit¹⁶. On apprend de ces échanges, et c'est la firme productrice elle-même qui l'explique, que le vadesca est toxique pour les coccinelles ; que le miel pourrait contenir des traces du produit ; et surtout, qu'« à ces doses (10 fois la dose prescrite, NDLR), nous avons observé une mortalité importante des abeilles que nous ne comprenons pas encore ».

“

Le silençage des gènes par ARNi est une découverte majeure, tant par le champ qu'elle ouvre à la connaissance des processus naturels, que par ses applications potentielles.

Les associations demandent donc que les essais sur l'abeille soient faits avec le plus grand soin et qu'aucune exemption ne soit accordée en matière d'évaluation des risques, une nécessité que certains des auteurs précédemment cités avaient déjà relevée.

Que conclure ?

L'usage des ARN interférents en est à ses débuts, et demeure encore entouré de nombreuses incertitudes. Mais plusieurs éléments se dégagent déjà clairement.

1. La technique présente des opportunités certaines en matière de pharmacie et phytopharmacie.
2. Elle n'est pas « naturelle », contrairement à ce que laissent penser les firmes productrices : il s'agit bien de produits de synthèse – mais quel médicament de la varroose avons-nous, qui soit entièrement naturel ? Si le thymol et les acides organiques existent bien dans la nature, ce sont aussi des produits qui se synthétisent industriellement, et le thymol de nos rubans doit sans doute plus à la pétrochimie qu'au thym de nos montagnes...
3. Elle n'est pas « totalement spécifique », contrairement toujours à ce que soutient l'industrie – mais les médications que nous appliquons actuellement à nos ruches ne le sont pas davantage.
4. Elle n'est pas exempte de risques, tant pour l'applicateur que pour l'organisme auquel la médication est appliquée ; mais en pharmacie, ce qui est efficace est rarement sans danger !
5. La non-persistance dans le milieu de ces substances ne va pas non plus de soi, car des produits de formulation existent, qui accroissent leur persistance (par exemple les nano matériaux, utilisés dans les biopesticides à base d'ARNi).

16 - Ces échanges sont disponibles sur Internet sur le site de l'US Securities and Exchanges Commission: <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1822691/000119312521266723/d210518ds4.htm>.

En conséquence, si les médicaments à base d'ARN interférent constituent bien une nouveauté d'intérêt, leurs procédures d'autorisation ne devraient pas être allégées. La mise au point des substances, à commencer par le choix de la séquence d'ARN double brin, doit se faire avec rigueur et prudence ; l'évaluation de leurs risques pour la santé et les organismes non-cibles requiert un processus adapté à leur spécificité. S'agissant des médicaments destinés à l'abeille, des essais devraient être menés sur plusieurs années, et impliquer un nombre de colonies suffisant pour déceler les éventuels effets sublétaux et ceux dont la probabilité est peu élevée, mais dont l'incidence peut mettre fin à la vie de la colonie. Enfin, cette évaluation devrait être indépendante des compagnies intéressées à leur mise sur le marché.

Ceci nous mène au cœur du problème. Quiconque fait quelques recherches dans ce domaine s'aperçoit vite qu'en termes de marchés financiers, les médicaments à ARNi constituent un enjeu considérable. La course a déjà commencé ; les grandes firmes agrochimiques en sont bien sûr, de nouvelles entreprises se créent, et c'est à qui arrivera le premier. Les bons spécialistes de la question ne sont pas légion, et parmi les auteurs cités ci-dessus, plusieurs – pas tous – appartiennent à, ou ont collaboré avec, Greenlight Bioscience ou Beeologics, les deux (jusqu'ici) compagnies actives sur le marché de la médication apicole. Et ce n'est pas jeter le discrédit sur les personnes concernées que de s'en inquiéter : tout médicament, comme tout pesticide, devrait faire l'objet d'une évaluation réalisée par des chercheurs indépendants des firmes impliquées dans leur commercialisation.

L'interférence par ARN est un outil puissant. Il serait bon que son développement soit une affaire de santé publique, et non d'intérêts financiers.

Bibliographie

Bortolin F., Rigato E., Perandin S., Granato A., Zulian L., Millino C., ... & Fusco, G., 2025, « First evidence of the effectiveness of a field application of RNAi technology in reducing infestation of the mite *Varroa destructor* in the western honey bee (*Apis mellifera*) », *Parasites & Vectors*, vol. 18(1).

Chen J., Peng Y., Zhang H., Wang K., Zhao C., Zhu G., ... Han Z., 2021, « Off-target effects of RNAi correlate with the mismatch rate between dsRNA and non-target mRNA », *RNA Biology*, vol. 18(11).

Cooper A. M., Silver K., Zhang J., Park Y. & Zhu K. Y., 2019, « Molecular mechanisms influencing efficiency of RNA interference in insects », *Pest management science*, vol. 75(1).

Desai S. D., Eu Y. J., Whyard S. & Currie R. W., 2012, « Reduction in deformed wing virus infection in larval and adult honey bees (*Apis mellifera* L.) by double-stranded RNA ingestion », *Insect molecular biology*, vol. 21(4).

Guan R., Hu S., Li H., Shi Z. & Miao X., 2018, « The in vivo dsRNA cleavage has sequence preference in insects », *Frontiers in Physiology*, article n° 1768, vol. 9.

Garbian Y., Maori E., Kalev H., Shafir S. & Sela I., 2012, « Bidirectional transfer of RNAi between honey bee and *Varroa destructor* : *Varroa* gene silencing reduces *Varroa* population », *PLoS pathogens*, vol. 8(12).

Hunter W., Ellis J., Vanengelsdorp D., Hayes J., Westervelt D., Glick E. *et al.*, 2010, « Large-scale field application of RNAi technology reducing Israeli acute paralysis virus disease in honey bees (*Apis mellifera*, Hymenoptera : Apidae) », *PLoS pathogens*, vol. 6(12).

Jarosch A. & Moritz R. F., 2012, « RNA interference in honeybees : off-target effects caused by dsRNA », *Apidologie*, vol. 43.

Liu X., Zhang Y., Yan X. & Han R., 2010, « Prevention of Chinese sacbrood virus infection in *Apis cerana* using RNA interference », *Current microbiology*, vol. 61(5).

Luo X., Nanda S., Zhang Y., Zhou X., Yang C. & Pan H., 2024, « Risk assessment of RNAi-based biopesticides », *New Crops*, article n° 100019, vol. 1.

Maori E., Lavi S., Mozes-Koch R., Gantman Y., Peretz Y., Edelbaum O., *et al.*, 2007, « Isolation and characterization of Israeli acute paralysis virus, a dicistrovirus affecting honeybees in Israel : evidence for diversity due to intra- and inter-species recombination », vol. 88(12).

Maori E., Paldi N., Shafir S., Kalev H. Tsur E., Glick E. & Sela I., 2009, « IAPV, a bee-affecting virus associated with Colony Collapse Disorder can be silenced by dsRNA ingestion », *Insect molecular biology*, vol. 18(1).

Maori E., Garbian Y., Kunik V., Mozes-Koch R., Malka O., Kalev H. *et al.*, 2019a, « A transmissible RNA pathway in honey bees », *Cell reports*, vol. 27(7).

Maori E., Navarro I. C., Boncristiani H., Seilly D. J., Rudolph K. L. M., Sapetschnig A. *et al.*, 2019b, « A secreted RNA binding protein forms RNA-stabilizing granules in the honeybee royal jelly », *Molecular cell*, vol. 74(3).

McGruddy R. A., Smeele Z. E., Manley B., Masucci J. D., Haywood J. & Lester P. J., 2024, « RNA interference as a next-generation control method for suppressing Varroa destructor reproduction in honey bee (*Apis mellifera*) hives », *Pest Management Science*, vol. 80(9).

Nunes F. M., Aleixo A. C., Barchuk A. R., Bomtorin A. D., Grozinger C. M. & Simões Z. L., 2013, « Non-target effects of green fluorescent protein (GFP)-derived double-stranded RNA (dsRNA-GFP) used in honey bee RNA interference (RNAi) assays », *Insects*, vol. 4(1).

Paldi N., Glick E., Oliva M., Zilberberg Y., Aubin L., Pettis J. *et al.*, 2010, « Effective gene silencing in a microsporidian parasite associated with honeybee (*Apis mellifera*) colony declines », *Applied and environmental microbiology*, vol. 76(17).

Wytinck N., Manchur C. L., Li V. H., Whyard S. & Belmonte M. F., 2020, « dsRNA uptake in plant pests and pathogens : insights into RNAi-based insect and fungal control technology », *Plants*, vol. 9(12).

Zhu K., Liu M., Fu Z., Zhou Z., Kong Y., Liang H. *et al.*, 2017, « Plant microRNAs in larval food regulate honeybee caste development », *PLoS genetics*, vol. 13(8).

Beestickers

LA CRÉATION AU SERVICE DES APICULTEURS
 Étiquettes adhésives, Cartes de visite, Flyers, Logo, Charte graphique
 Panneaux de signalétique, Bâche, Roll-up, Habillage véhicule ...





VOS ÉTIQUETTES PERSONNALISÉES

 **apibeestickers**

 **beestickers@free.fr**



Respect des Normes d'étiquetage et intégration du TRIMAN / Consignes de Tri

www.beestickers.org - 09.53.38.97.84