

Réponse à la consultation concernant la demande d'autorisation de la substance active Ledprona

PC-1629

17/10/2025

POLLINIS est une organisation non gouvernementale française engagée dans la protection des insectes pollinisateurs et de la biodiversité. Le déclin rapide des insectes souligne en partie les limites des politiques actuelles de prévention des effets des produits phytosanitaires sur les écosystèmes ([Jactel et al, 2021](#); [INRAE-Ifremer, 2022](#), [PAN Europe, 2024](#)).

Bien que le règlement (CE) n° 1107/2009 vise à garantir un haut niveau de protection de l'environnement, ses procédures d'évaluation du risque n'ont pas toujours permis de prendre en compte l'ensemble des impacts écologiques à long terme des pesticides. Le cadre réglementaire européen demeure par ailleurs mal adapté à la diversité des mécanismes d'action des nouvelles générations de produits phytosanitaires. Cette limite apparaît particulièrement avec les pesticides à interférence ARN, dont le mode d'action, fondé sur la régulation génétique, échappe en grande partie aux approches d'évaluation développées pour les substances chimiques traditionnelles.

Dans ce contexte, l'évaluation de la substance active Ledprona souligne la nécessité d'une évolution des cadres méthodologiques de l'EFSA, afin d'intégrer les spécificités biologiques, écologiques et temporelles propres à ces produits innovants. POLLINIS estime qu'une évaluation rigoureuse de cette substance ne peut être menée tant qu'un cadre réglementaire spécifique, solide et scientifiquement adapté aux pesticides à interférence ARN n'aura pas été établi.

Analyse des risques environnementaux et effets hors cibles

Absence de prise en compte du mode d'action spécifique

L'un des principaux enjeux des pesticides, dans l'évaluation de leurs impacts environnementaux, concerne le risque d'effets dits « hors cible ». Contrairement aux pesticides chimiques, dont la toxicité dépend de la structure moléculaire et de la dose, l'efficacité d'un pesticide à ARN repose sur la complémentarité de séquence entre les petits ARN interférents (siARN), molécules actives issues du précurseur d'ARN double brin (dsARN) contenu dans le pesticide, et les ARNm ciblés dans les organismes visés ([Christiaens et al, 2020](#)).

C'est précisément sur cette notion de complémentarité que le cadre réglementaire actuel montre ses limites : le règlement (CE) n° 1107/2009 a été conçu pour des substances chimiques, sans tenir compte des mécanismes séquence-dépendants ni de la variabilité interspécifique qu'ils impliquent.

Même une homologie partielle entre les siARN et les ARNm d'autres espèces peut suffire à déclencher une interférence génique, notamment lorsque les “seed regions” de ces siARN sont reconnues par le complexe RISC ([Christiaens et al, 2020](#); [RIVM, 2023](#)). Ce phénomène rend possible des interactions croisées entre les multiples siARN des insecticides et les gènes d'espèces partageant des motifs conservés, y compris chez des insectes pollinisateurs ou auxiliaires des cultures. Cette incertitude est renforcée par le fait que la majorité des espèces d'insectes n'ont pas encore de génome séquencé et que la proximité phylogénétique ne constitue pas toujours un indicateur fiable des effets réels observés chez des espèces proches ([RIVM, 2023](#); [Mogren et al, 2017](#); [Zhu et al, 2023](#)).

Limites des essais *in vivo* sur les espèces non cibles

Les essais fournis dans le dossier Ledprona se limitent à un nombre restreint d'espèces non cibles : *Apis mellifera* (tests au stade larvaire uniquement), *Coccinella septempunctata*, *Harmonia axyridis* et *Hypoaspis aculeifer*. Ces espèces sont traditionnellement utilisées dans l'évaluation des risques liés aux pesticides chimiques, car elles représentent différents compartiments écologiques tels que les pollinisateurs, les prédateurs et les organismes du sol. Cependant, leur sélection ne repose sur aucun critère tenant compte du mode d'action spécifique du dsARN, c'est-à-dire de la similarité de séquence entre la molécule et les gènes des espèces exposées.

De manière plus générale, pour les pesticides à interférence ARN, cette approche écarte totalement les abeilles sauvages (*Bombus*, *Osmia*), les syrphes, les parasitoïdes et d'autres insectes auxiliaires des cultures, pour lesquels le risque pourrait être plus élevé, soit en raison d'une plus grande proximité de séquence avec la cible, soit d'une exposition accrue via le pollen, le nectar ou le sol.

Ce décalage méthodologique soulève plusieurs difficultés : il ne permet pas d'identifier les espèces réellement vulnérables à une interférence génique, il ignore les insectes les plus exposés dans les conditions naturelles, et il se limite à l'observation d'effets létaux ou de reproduction alors que les effets sublétaux d'expression génique sont peu étudiés sur ce type de substance.

Des analyses indépendantes, menées par l'ONG Center for safety food, dans le cadre de la procédure d'évaluation par l'Environmental Protection Agency (EPA) aux États-Unis ont montré que le produit formulé Calantha, contenant du Ledprona, entraînait une mortalité significative chez la guêpe parasitoïde *Aphidius rhopalosiphi* ainsi que des effets sur la reproduction à des doses proches de celles d'application recommandées ([Center for safety food, 2023](#)). Des impacts ont également été observés, dans ce rapport, sur l'acarien prédateur *Typhlodromus pyri* et sur des collemboles, révélant une sensibilité potentielle d'organismes du sol et d'auxiliaires non ciblés ([Center for safety food, 2023](#)). Ces résultats confirment la possibilité d'effets indésirables au sein de groupes taxonomiques non pris en compte dans le jeu d'essais européen.

Cinétique d'action de la molécule active

Contrairement aux substances chimiques, dont les effets toxiques apparaissent rapidement après l'exposition, les pesticides à interférence ARN agissent de manière retardée. Chez de nombreux insectes sensibles au RNAi, ces processus peuvent nécessiter plusieurs jours, voire plus d'une semaine, avant que des effets phénotypiques ne soient observés ([Baum et al, 2007](#); [Christiaens et al, 2020](#) ; [Taning et al, 2021](#)).

Les essais fournis dans le dossier Ledprona semblent suivre les protocoles standards utilisés pour les pesticides chimiques (expositions de 48 à 96 heures), une durée probablement trop courte pour détecter des effets liés au mode d'action du RNAi. Cette inadéquation méthodologique pourrait conduire à sous-estimer significativement les risques, en particulier pour les espèces non cibles.

L'article 4(3)(b) du règlement (CE) n° 1107/2009 stipule que l'évaluation doit tenir compte de toutes les conditions réalistes d'exposition. Pour les pesticides à interférence ARN, cela

implique d'allonger la durée des essais et de suivre les réponses moléculaires et physiologiques sur une période adaptée au mode d'action. Tant que ces ajustements ne seront pas intégrés, les études existantes ne pourront être considérées comme représentatives de la toxicité réelle de ces produits.

En l'état, le règlement (CE) n° 1107/2009 ne fournit aucun cadre scientifique ou méthodologique adapté pour évaluer la spécificité et les effets hors cible des pesticides à interférence ARN, laissant une part importante du risque environnemental non caractérisée.

Persistance, dégradation et mobilité environnementale

Les études environnementales présentées dans le dossier Ledprona ne comportent aucun essai de dégradation conforme aux lignes directrices OCDE 307, 308 ou 309, pourtant exigées pour évaluer le devenir environnemental des substances actives selon le règlement (CE) n° 1107/2009. Les seules données disponibles portent sur la stabilité du produit en conditions de stockage, ce qui ne permet pas de décrire son comportement dans les milieux naturels. Ces protocoles, conçus pour des molécules chimiques classiques, ne sont de toutes façons pas adaptés à des acides nucléiques comme les ARN double brin, dont la dégradation dépend du milieu, de la formulation et de l'activité biologique résiduelle des fragments.

En outre, les essais réglementaires concernent uniquement la substance active non formulée, alors que la formulation commerciale peut modifier de manière importante la stabilité et la biodisponibilité du dsARN, par exemple par des modifications chimiques, des agents protecteurs ou une encapsulation dans des vésicules ou nanoparticules ([Bachman et al, 2020](#)). L'OCDE a d'ailleurs souligné en 2020 que les données disponibles concernaient presque exclusivement les dsARN nus et que les informations sur la dégradation des produits formulés restaient très insuffisantes pour évaluer la stabilité et la mobilité des dsARN dans les différents milieux environnementaux ([OECD, 2020](#)). Des conclusions similaires ont été formulées par le RIVM ([RIVM, 2023](#)), qui souligne que la formulation influence fortement la persistance et le devenir environnemental des dsARN, et recommande d'évaluer les produits formulés plutôt que les seules substances actives.

Conclusion et recommandations

Pour POLLINIS, l'évaluation du Ledprona met en évidence les limites du règlement (CE) n° 1107/2009, inadapté aux spécificités des pesticides à interférence ARN. Les données

disponibles ne permettent pas de garantir une évaluation complète et fiable des risques, notamment en ce qui concerne les effets hors cible, la cinétique d'action retardée et la dégradation environnementale des formes formulées.

En l'absence d'un cadre réglementaire spécifique, rigoureux et fondé sur les particularités biologiques de ces produits, POLLINIS considère que l'autorisation du Ledprona serait prématurée et potentiellement risquée. Le principe de précaution, au cœur du règlement européen, doit s'appliquer afin d'assurer la protection des insectes pollinisateurs et de la biodiversité.

De manière générale, étant donné que les pesticides à ARN interfèrent ont un mode d'action nouveau et radicalement différent de celui des pesticides chimiques, POLLINIS demande à l'Union européenne de refuser la commercialisation de ces derniers tant que des procédures d'évaluation des risques spécifiques et rigoureuses, fondées sur les particularités biologiques de leur mécanisme, n'auront pas été développées et mises en oeuvre.

Enfin, POLLINIS attire l'attention du législateur sur le fait que le système actuel d'évaluation des risques (règlement (CE) n° 1107/2009) présente des failles importantes, notamment :

- Les protocoles de tests sont lacunaires et obsolètes. En effet, les tests réglementaires effectués en laboratoire ne reflètent pas la réalité d'exposition en plein champ : sur le long-terme, chronique, à plusieurs substances en même temps etc. Des effets sublétaux sont insuffisamment évalués (effets reprotoxiques sur les abeilles) et d'autres ne sont pas du tout pris en compte (sur le microbiote et le système immunitaire, etc.). Certains modes de fonctionnement spécifiques de ces produits sont totalement ignorés même lorsqu'ils ont pourtant été démontrés par la recherche académique (exemple des SDHI). Le système d'évaluation ne prend pas en compte les effets de l'exposition simultanée à plusieurs substances.
- Ces protocoles sont d'ailleurs rédigés en partie sous influence de l'industrie phytopharmaceutique : certains d'entre eux ont été écrits par des groupes d'experts composés de représentants de l'industrie phytopharmaceutique et ont été parfois directement rédigés par des acteurs du secteur. En participant à la rédaction de ces protocoles, l'industrie phytopharmaceutique est capable de plus facilement orienter et maîtriser les résultats de tests censés garantir la protection de la biodiversité et de la santé humaine.
- Les tests de toxicité sont effectués par les firmes qui font la demande d'autorisation : les évaluations rendues par l'agence réglementaire européenne et ses équivalents

nationaux sont tributaires des dossiers d'homologation soumis par l'entreprise pétitionnaire où elle communique les résultats de tests de toxicité et leur interprétation qu'elle a elle-même réalisés ou sous-traités aux laboratoires privés de son choix. C'est au nom du principe « pollueur-payeur » que de telles responsabilités incombent aux industries pétitionnaires. Le règlement (UE) n° 1107/2009 fait peser sur l'industrie la charge (le coût) de la preuve de l'innocuité de ses substances/produits, étant donné que c'est elles qui bénéficieront de leur commercialisation. Cependant, tel qu'il est aujourd'hui appliqué, ce principe se révèle être une faille structurelle du processus d'évaluation, qui empêche une évaluation des risques objective, comme le démontrent les scandales nombreux successifs de ces dernières années.

En outre, la mise en œuvre du règlement (CE) n° 1107/2009 dans la pratique présente des lacunes. Les articles 4(7) et 53 du règlement sont fréquemment détournés de leur objectif afin de prolonger la mise sur le marché de substances dangereuses. En raison des retards dans le processus d'évaluation des risques, des substances jugées trop dangereuses pour être renouvelées restent souvent sur le marché pendant plusieurs années. De plus, les périodes de grâce permettent à des produits officiellement interdits de continuer à être utilisés bien après l'entrée en vigueur de leur interdiction.

Il convient de remédier à ces manquements graves au plus tôt afin d'assurer une protection totale de l'environnement et de la santé humaine.